

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 **IOANNIS UGO ISAIAS**, 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-2022-12376927**, dal titolo **The etiopathological basis of gait derangement in Parkinson's disease: decoding locomotor network dynamics**;

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 **IOANNIS UGO ISAIAS** (codice fiscale **SSINSG79D06G388M**) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376927** dal titolo **The etiopathological basis of gait derangement in Parkinson's disease: decoding locomotor network dynamics**

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. **IOANNIS UGO ISAIAS**, codice fiscale **SSINSG79D06G388M**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376927** dal titolo **The etiopathological basis of gait derangement in Parkinson's disease: decoding locomotor network dynamics**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

1. La presente convenzione ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 11.
2. L'attività di ricerca, da svolgersi nell'arco temporale della vigenza della convenzione, deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20 maggio 2023, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal proprio rappresentante legale e dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, correlata di documentazione di cui al successivo comma 4.
3. Il Soggetto beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentante e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER del progetto e dei codici fiscali delle singole Unità operative. Le parti riconoscono che il bando di cui alle premesse prevede la decadenza dal finanziamento in caso di inadempienza della presente disposizione.
4. Il Soggetto beneficiario, entro e non oltre 30 giorni precedenti la scadenza del termine di cui al comma 2 del presente articolo, pena la decadenza dal finanziamento, è tenuto a trasmettere - con nota sottoscritta digitalmente in maniera congiunta dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator della ricerca - la seguente documentazione, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:
 - a) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del Principal Investigator con cui si dichiara che il progetto in questione o parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Ente attuatore-beneficiario o del Principal Investigator e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - b) la dichiarazione da parte del legale rappresentante e del ricercatore responsabile di ciascuna unità operativa partecipante con cui si dichiara che per la propria attività attinente al progetto in questione o per parti significative di esso non siano oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore dell'Unità operativa medesima o dei ricercatori di tali unità operative elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;
 - c) la dichiarazione da parte degli Enti che svolgono funzioni di unità operativa e dei relativi responsabili di accettazione dei termini della presente convenzione;
 - d) la dichiarazione con la quale il Soggetto beneficiario attesta che il Principal Investigator svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto, esclusivamente presso la propria sede o presso la struttura del S.S.N. afferente al medesimo, controfirmata dall'interessato;
 - e) il parere positivo del Comitato etico competente e/o l'autorizzazione di cui all'articolo 31 del decreto legislativo n. 26 del 4 marzo 2014 riguardante la sperimentazione animale, ove previsti;
 - f) la comunicazione del codice CUP delle singole Unità operative e per ognuna di esse anche il codice fiscale dei soggetti designati a operare sul sistema ReGiS attraverso specifico format excel che verrà condiviso da parte della Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **980.000,00€** (Euro **novecentottantamila/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 - **IOANNIS UGO ISAIAS**, codice fiscale **SSINSG79D06G388M**

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376927	Project topic: C2) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
PI / Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO	Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità
	Istitution that perform as UO for UO1: ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO

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

Proposal title: The etiopathological basis of gait derangement in Parkinson's disease: decoding locomotor network dynamics

Duration in months: 24

MDC primary: Neurologia

MDC secondary:

Project Classification IRG: Brain Disorders and Clinical Neuroscience

Project Classification SS: Clinical Neuroscience and Neurodegeneration - CNN

Project Keyword 1: Parkinson's disease and other movement disorders (Huntington's, Dystonias, Ataxias).

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

Project total financing request to the MOH: € 980.000

Free keywords: Deep brain stimulation, personalised medicine, disease modifying therapy, neuroinflammation



Declarations

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

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

Personal data protection

Sent date: 08/07/2022 12.57

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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

Parkinson's disease (PD) constitutes a major healthcare burden in Europe. Accounting for aging alone, ~700,000 PD cases are predicted by 2040. This represents an approximately 56% increase in the PD population between 2005 and 2040, with a consequent rise in annual disease-related medical costs.

Freezing of gait (FOG) is among the most disabling of motor symptoms, especially for parkinsonian patients and their caregivers. FOG is a peculiar gait derangement characterized by a sudden and episodic inability to produce effective stepping, causing falls, mobility restrictions, poor quality of life, and increased morbidity and mortality. Between 50-70% of PD patients had FOG and falls after a disease duration of 10 years, which increased in severity over time and were only partially and inconsistently improved by dopaminergic treatment and deep brain stimulation (DBS). Treatment-induced worsening (pharmacological and DBS) has been also observed under certain conditions. Recent advances in neurophysiology have led to a reinterpretation of some neurological symptoms as primarily disorders of circuit function (circuitopathies), which could be treated using personalized approaches targeting specific neurophysiological biomarkers. In this regard, FOG may represent an interesting paradigm to study transient derangement of locomotor network dynamics; a better understanding of FOG could foster new research that unravels other task-related and symptom-specific circuitry dysfunctioning in PD and other neurological disorders.



In these project, detailed multimodal approaches with neurophysiological measurements of cortico-subcortical dynamics, combined with biomechanics measurements in a fully-immersive virtual reality environment will significantly increase our understanding of supraspinal locomotor network and its derangements during gait and gait freezing episodes in PD. Furthermore, extensive evaluation of clinical, environmental, genetic and inflammatory data will allow profiling of impact of conventional DBS (cDBS) and establish a baseline evaluation for future comparison in patients treated with new DBS paradigms, such as adaptive DBS (aDBS). This will greatly increase our knowledge of the mechanism of action of DBS, with particular interest in its impact on possible mechanisms for modifying disease progression.

A computational model of the pathological dynamics of the locomotor circuits will merge all of these complementary results, paving the way for true personalized treatment. The analysis of this multimodal dataset will lead to the definition of gait- and FOG-specific biomarkers that will be used to personalize therapy based on machine-learning algorithms, and for new neuromodulatory aDBS devices that will constantly adapt DBS-controlled electrical impulses to specific neural signals. Ultimately, this will directly translate into a better quality of life for patients and their caregivers, fewer hospitalizations and visits and reduced healthcare costs.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO



Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO	09320530968	Centro per la malattia di Parkinson e i Disordini del Movimento	Study management, and interpretation of the data. Dissemination of research results	X	X
2 - Istituti Clinici Scientifici Maugeri	2631650187	UO Riabilitazione e recupero funzionale	Patients recruitment, study conduction, interpretation of the data, and dissemination of findings	X	X
3 - IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi	05849220156	Neurochirurgia Funzionale	Surgical procedures, MER recordings, target planning and VTA evaluation, study monitoring and conduction, interpretation		X
4 - Sant'Anna Scuola Universitaria Superiore Pisa	93008800505	Istituto di BioRobotica	Data analysis, modelling, interpretation of the results and dissemination of findings		

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO	Reumatologist
2 - minafra brigida	Istituti Clinici Scientifici Maugeri	Neurologist
3 - SERVELLO DOMENICO	IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi	Neurosurgeon
4 - Mazzoni Alberto	Sant'Anna Scuola Universitaria Superiore Pisa	Assistant professor of Biorobotics
5 - DEL SORBO FRANCESCA EDDI ALICE	ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO	Neurologist
6 Under 40 - BONVEGNA SALVATORE	ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO	Neurologist
7 Under 40 - Battista Petronilla	Istituti Clinici Scientifici Maugeri	Psychologist

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	X			09/05/1971	F
2 - minafra brigida				31/10/1983	F
3 - SERVELLO DOMENICO				18/10/1955	M
4 - Mazzoni Alberto				27/08/1978	M
5 - DEL SORBO FRANCESCA EDDI ALICE				21/11/1970	F
6 Under 40 - BONVEGNA SALVATORE				26/01/1988	M
7 Under 40 - Battista Petronilla				24/03/1987	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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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 - GELAO CHRISTIAN	Istituti Clinici Scientifici Maugeri	04/03/1992	M	Physiotherapist	Physiotherapy	Freelance \hat{z} Rigenera APS, Parkinson Puglia ODV, Comitato Italiano Associazioni Parkinson (Face to face and in Telerehabilitation)
1 - Griseta Chiara	Istituti Clinici Scientifici Maugeri	26/09/1990	F	Psychologist	Sciences and psychological techniques	National Institute of Gastroenterology \hat{z} Saverio de Bellis \hat{z} Research Methodology and Data Sciences

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: ASST Gaetano Pini - CTO
Centro parkinson
Via Emilio Bignami, 1, 20126 Milano MI
PEC: protocollo@pec.asst-pini-cto.it

Operative Unit Number 2:



Address: ICS MAUGERI - Via Generale Nicola Bellomo, 73/75, 70124 Bari BA (Italy)
PEC: direzione.scientifica@pec.icsmaugeri.it

Operative Unit Number 3:

Address: IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi
Via Riccardo Galeazzi, 4, 20161
Milano, MI (Italy)
PEC: dirgen.iog@pec.grupposandonato.it.

Operative Unit Number 4:



Address: Sant'Anna Istituto di BioRobotica
Piazza Martiri della Libertà, 33
56127 Pisa (Italy)
PEC: protocollo@sssup.legalmailpa.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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: -

PEC: -

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: ISAIAS
First Name: IOANNIS UGO

Last name at birth:
Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 06/04/1979

Place of Birth: Pavia

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

Scopus Author Id:8560608500

ORCID ID:0000-0002-3552-5144

RESEARCH ID:F-4492-2014

Contact address

Current organisation name: ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro per la malattia di Parkinson e i Disordini del Movimento

Street: 17A ROMERO, PAVIA, IT27100, ITALY

Postcode / Cedex: 20126

Town: Milano

Phone:+393407001048

Phone 2:



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Section of Human Physiology (DePT)	PhD	PhD in Human Physiology Human physiology; pathophysiology of movement disorders, biomechanics	2010	2013
Neurology Department, University Hospital Leipzig, Leipzig (Germany)	PhD	MD (Dr. med.) Molecular imaging in movement disorders	2002	2005
University of Pavia, Pavia (Italy)	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	MD Medicine	1998	2004

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms.

Ioannis U. Isaias is Director of the Parkinson Institute Milan (G.Pini-CTO) and full professor of neurology at the University of Würzburg (Germany). He is recognized for his work combining functional imaging studies with biomechanics and neurophysiological recordings. Prof. Isaias received his MD from the University of Pavia and the University of Leipzig. After completing residency training in neurology at the University of Milano-Bicocca, he worked as a clinical fellow at the Mount Sinai Hospital of New York. He later obtained a PhD in human physiology at the University of Milan.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Gaetano Pini CTO	Parkinson Institute	Milan, Italy	Head of Parkinson Institute	2022	0
Julius Maximilian University of Würzburg and University Hospital Würzburg	Neurology dept.	Würzburg (Germany)	Professor (tenured) and Senior Consultant Neurologist Teaching and research activities in movement disorders, inpatient and outpatient care	2014	0
University Hospital Würzburg	Neurology dept	Würzburg (Germany)	Consultant Neurologist Clinical research activities in movement disorders, inpatient and outpatient care	2013	2014
The Marlene and Paolo Fresco Institute for Parkinson's and Movement Disorders	NYU Langone Medical Center	New York, USA	Adjunct Professor of Neurology Teaching and research activities in movement disorders	2016	0
Fondazione Grigioni per il Morbo di Parkinson	Neurology division	Milan, Italy	Consultant Neurologist Research activities in movement disorders	2010	0
University Hospital Leipzig	Neurology Department	Leipzig (Germany)	Researcher with clinical duties Clinical research activities in movement disorders, inpatient and outpatient care	2009	2010
San Gerardo Hospital (Monza, Italy) and University of Milano-Bicocca, Milan (Italy) Parkinson Institute (A.O. G.Pini-C.T.O., Milano)	Neurology Department	Milan, Italy	Resident Clinical research activities in movement disorders, inpatient and outpatient care	2004	2009
Mount Sinai School of Medicine and Mount Sinai Hospital	Neurology division	New York (USA)	Research Fellow Research activities in movement disorders and Deep Brain Stimulation	2007	2008



Other awards and honors

Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Disease, Interdisciplinary Research Centre for Clinical Research Würzburg (IZKF), Tom Wahlig Stiftung, Bavaria California Technology Center, Grigioni Foundation for Parkinson's Disease, Fondazione Europea Ricerca Biomedica (FERB), Fresco Foundation, Mariani Foundation for Child Neurology, Fondazione Europea di Ricerca Biomedica, AIRETT Foundation

Other CV informations



2021 (Bando: 553/2021)
Abilitazione Scientifica Nazionale (Italia)
Neurologia I fascia

2020 (Bando: 2175/2018)
Abilitazione Scientifica Nazionale (Italia)
Fisiologia I fascia

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The Influence of Dopaminergic Striatal Innervation on Upper Limb Locomotor Synergies	Article	NOT_FOUND	7	2012	10.1371/journal.pone.0051464	23236504	0	F
Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy?	Article	2948-2956	139	2016	10.1093/brain/aww223	27658421	69	L
Distinctive neuronal firing patterns in subterritories of the subthalamic nucleus	Article	3387-3393	127	2016	10.1016/j.clinph.2016.09.004	27669486	45	L
Striatal dopaminergic innervation regulates subthalamic beta-oscillations and cortical-subcortical coupling during movements: Preliminary evidence in subjects with Parkinson's disease	Article	NOT_FOUND	10	2016	10.3389/fnhum.2016.00611	NOT_FOUND	62	L
Phase matters: A role for the subthalamic network during gait	Article	NOT_FOUND	13	2018	10.1371/journal.pone.0198691	29874298	84	L
Cholinergic activity and levodopa-induced dyskinesia: a multitracer molecular imaging study	Article	632-639	4	2017	10.1002/acn3.438	NOT_FOUND	53	L
Cortical response to levodopa in Parkinson's disease patients with dyskinesias	Article	2362-2373	48	2018	10.1111/ejn.14114	30117212	61	L
Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage	Article	152-160	12	2019	10.1016/j.brs.2018.10.011	30416036	54	L
Sit-to-walk performance in Parkinson's disease: A comparison between faller and non-faller patients	Article	140-146	63	2019	10.1016/j.clinbiomech.2019.03.002	30889433	65	L
Monitoring subthalamic oscillations for 24 hours in a freely moving Parkinson's disease patient	Article	757-759	34	2019	10.1002/mds.27657	30892717	13	L
Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics	Article	2037-2050	142	2019	10.1093/brain/awz141	31505548	54	L
Brain metabolic alterations herald falls in patients with Parkinson's disease	Article	579-583	7	2020	10.1002/acn3.51013	32162447	26	F
Gait Initiation in Parkinson's Disease: Impact of Dopamine Depletion and Initial Stance Condition	Article	NOT_FOUND	8	2020	10.3389/fbioe.2020.00137	NOT_FOUND	34	L
Gait-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients	Article	1743-1752	13	2020	10.1016/j.brs.2020.09.006	32961337	54	L
Gait initiation in progressive supranuclear palsy: brain metabolic correlates	Article	NOT_FOUND	28	2020	10.1016/j.nicl.2020.102408	33353609	8	L
Impaired reach-to-grasp kinematics in parkinsonian patients relates to dopamine-dependent, subthalamic beta bursts	Article	NOT_FOUND	7	2021	10.1038/s41531-021-00187-6	NOT_FOUND	86	L
Towards adaptive deep brain stimulation: Clinical and technical notes on a novel commercial device for chronic brain sensing	Article	NOT_FOUND	18	2021	10.1088/1741-2552/ac1d5b	34388744	32	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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO



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

** Autocertificata

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV							
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers	Article	2480-2492	137	2014	10.1093/brain/awu179	24993959	120
Phase matters: A role for the subthalamic network during gait	Article	NOT_FOUND	13	2018	10.1371/journal.pone.0198691	29874298	84
Sit-to-walk performance in Parkinson's disease: A comparison between faller and non-faller patients	Article	140-146	63	2019	10.1016/j.clinbiomech.2019.03.002	30889433	65
Monitoring subthalamic oscillations for 24 hours in a freely moving Parkinson's disease patient	Article	757-759	34	2019	10.1002/mds.27657	30892717	13
Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics	Article	2037-2050	142	2019	10.1093/brain/awz141	31505548	54
Brain metabolic alterations herald falls in patients with Parkinson's disease	Article	579-583	7	2020	10.1002/acn3.51013	32162447	26
Gait Initiation in Parkinson's Disease: Impact of Dopamine Depletion and Initial Stance Condition	Article	NOT_FOUND	8	2020	10.3389/fbioe.2020.00137	NOT_FOUND	17
Gait-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients	Article	1743-1752	13	2020	10.1016/j.brs.2020.09.006	32961337	12
Towards adaptive deep brain stimulation: Clinical and technical notes on a novel commercial device for chronic brain sensing	Article	NOT_FOUND	18	2021	10.1088/1741-2552/ac1d5b	34388744	9
A Fully-Immersive Virtual Reality Setup to Study Gait Modulation	Article	NOT_FOUND	16	2022	10.3389/fnhum.2022.783452	NOT_FOUND	0

** Autocertificata

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
BMBF	Germany - Wurzburg	2016	Tor1a+/- mice develop dystonia-like movements via a striatal dopaminergic dysregulation triggered by peripheral nerve injury.	Collaborator	200.000,00	https://www.research4rare.de/alumni/dystract/
-	-	-	-	Collaborator	0,00	-

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.3 CO-PI Profile

Last Name: INGEGNOLI
First Name: FRANCESCA ANNA

Last name at birth: INGEGNOLI
Gender: F

Title: Reumathologist
Nationality: Italiana
Date of birth: 09/05/1971

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Borgomanero

Official H index (Scopus or Web of Science): 36.0

Scopus Author Id:57192003733

ORCID ID:0000-0002-6727-1273

RESEARCH ID:B-6226-2017

Contact address

Current organisation name: ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro per la malattia di Parkinson e i Disordini del Movimento

Street: Piazza Cardinal Ferrari 1

Postcode / Cedex: 20122

Town: Milano

Phone:+393490539743



Phone 2: 0258296456

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1991	1996
Università degli Studi di Milano	Specialization / Specializzazione	Reumatology (Summa cum laude)	1998	2001
Università degli Studi di Siena	PhD	PhD in Experimental Reumatology (summa cum laude)	2001	2005

Personal Statement:

The aim of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Prof.ssa Ingegnoli will be involved in patient evaluation (inflammatory data), data analysis, interpretation, and dissemination of the study results.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Milano	Department of Clinical Sciences and Community Health	Milan, Italy	Assistant professor of Reumatology	2005	0
ASST Gaetano Pini - CTO	Division of Clinical Reumatology	Milan, Italy	Consultant Reumatologist	2005	2018

Other awards and honors

2009- Award in memory of Dr Paolo Manganelli for the Italian Rheumatologist who published as first author in journals with Impact Factor, the more relevant scientific research in Rheumatology during 2008

2003- Award of Association of G Pini for research on diseases of the musculoskeletal system and connective tissue with a project titled: "Pulmonary hypertension in the course of systemic sclerosis: clinical monitoring and evaluation of the effectiveness of treatment with endothelin antagonist "

Other CV informations

¿ 2020 -present, member of the steering committee of the study group on capillaroscopy and microcirculation in rheumatology of Italian Society of Rheumatology

¿ 2016-present, member, Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Core Outcomes in Longterm Observational Studies Special Interest Group with a focus on rheumatoid arthritis.

¿ 2015-present, member, "American and European NEtwork of Antisynthetase Syndrome (AENEAS)".



¿ 2015-2019 member of the steering committee of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) Vascular Working Group.

¿ 2015-present, member, EULAR Outcome Measure Library (OML). Responsible for the ToolBox section on patient reported outcomes for systemic sclerosis.

...

¿ 2000-present, member of the Italian Society of Rheumatology

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Reporting items for capillaroscopy in clinical research on musculoskeletal diseases: A systematic review and international Delphi consensus	Article	1410-1418	60	2021	10.1093/rheumatology/keaa457	32984894	7	F
Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus	Article	686-693	48	2019	10.1016/j.semarthrit.2018.03.019	29706243	22	F
Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis	Article	223-240	32	2018	10.1016/j.berh.2018.08.005	30527428	33	F
Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases undergoing major orthopaedic surgery: A practical overview	Article	439-456	35	2018	10.1007/s12325-018-0686-0	29556907	14	L
Capillaroscopy in routine diagnostics: Potentials and limitations	Article	5-11	14	2018	10.2174/1573397113666170615084229	28641553	22	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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cutaneous Manifestations of ANCA-Associated Small Vessels Vasculitis	Article	428-438	53	2017	10.1007/s12016-017-8616-5	28578472	44	L
An international SURvey on non-iNvaSive techNiques to assess the mIcrocirculation in patients with RayNaud's phEnomenon (SUNSHINE survey)	Article	1879-1890	37	2017	10.1007/s00296-017-3808-0	28894946	27	F
Current perspective on rituximab in rheumatic diseases	Article	2891-2904	11	2017	10.2147/DDDT.S139248	29042750	50	L
Uniphasic Blanching of the Fingers, Abnormal Capillaroscopy in Nonsymptomatic Digits, and Autoantibodies: Expanding Options to Increase the Level of Suspicion of Connective Tissue Diseases beyond the Classification of Raynaud's Phenomenon	Article	NOT_FO UND	2015	2015	10.1155/2015/371960	26075287	13	F
Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: The acute study	Article	31-36	97	2015	10.1016/j.mvr.2014.08.008	25262916	33	F
Nailfold capillary patterns in healthy subjects: A real issue in capillaroscopy	Article	90-95	90	2013	10.1016/j.mvr.2013.07.001	23880032	56	F
Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database	Article	122-128	89	2013	10.1016/j.mvr.2013.06.003	23792167	75	F

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Bando Straordinario per Progetti Interdipartimentali UNIMI 2019	ASST Gaetano Pini - CTO	2019	¿Rheumatoid arthritis and mental health: joint-brain communication beyond the inflammatory hypothesis¿	Coordinator	30.000,00	https://work.unimi.it/servizi_ricerca/bandi_finanz/121527.htm
Ministero della Salute	ASST Gaetano Pini	2018	¿Targeting the SHP-2 phosphatase in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes: an innovative therapeutic option¿	Coordinator	418.888,89	https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3658

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: minafra

First Name: brigida

Last name at birth:

Gender: F

Title: Neurologist

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 31/10/1983

Place of Birth: Bari

Official H index (Scopus or Web of Science): 15.0

Scopus Author Id:36461517700

ORCID ID:0000-0002-2020-5498

RESEARCH ID:AIB-7828-2022

Contact address

Current organisation name: Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Riabilitazione e recupero funzionale

Street: Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS Bari

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393201454448



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pavia	Specialization / Specializzazione	Specialization Neurology (Parkinson disease, deep brain stimulation and sleep disorders)	2009	2015
University of Bari Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine, Quality of Sleep in Dystonia	2002	2008

Personal Statement:

The aim of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Dr. Minafra is a neurologist, with expertise in Parkinson's disease and deep brain stimulation. She is deputy chief in the Neurorehabilitation Unit of ICS Maugeri Institute IRCCS in Bari. She worked from 2009 until 2021 in the Parkinson Unit of the Mondino Foundation IRCCS of Pavia, where she developed expertise in deep brain stimulation, in Brainsense technology and post processing image techniques. She has a long track record of research on Parkinson's disease. She published 45 scientific contributions (over 660 citations), focusing her research on movement disorders.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO



Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS of Bari	Neurorehabilitation	Bari, Italy	Neurologist, deputy chief and researcher	2021	0
Mondino Foundation	Parkinson Unit	Pavia, Italy	Neurologist and researcher	2015	2021
Cedars-Sinai Medical Center	Parkinson Unit	Los Angeles, California, USA	Visiting Researcher	2013	2013

Other awards and honors

Speaker in several national and international congresses on Parkinson disease and movement disorders, Member of scientific associations (i.e., LIMPE).

ISS Istituto Superiore di Sanità 2015 Linee Guida per la Malattia di Parkinson Member of the panel -
<https://www.fondazionelimpe.it/linee-guida-sul-parkinson>

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	Fondazione Mondino Pavia Italy	2013	"Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH), parkinsonism and dementia: improving the accuracy of diagnosis and the patient care to reverse the symptomatology"	Collaborator	300.000,00	RF-2013-02355908

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: SERVELLO

First Name: DOMENICO

Last name at birth: trieste

Gender: M

Title: Neurosurgeon

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 18/10/1955

Place of Birth: trieste

Official H index (Scopus or Web of Science): 38.0

Scopus Author Id:6601984866

ORCID ID:0000-0002-0123-1615

RESEARCH ID:L-2810-2018

Contact address

Current organisation name: IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurochirurgia Funzionale

Street: via galeazzi 4

Postcode / Cedex: 20161

Town: milano

Phone:+393357051487



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan	Specialization / Specializzazione	Diploma of specialisation in Neurosurgery	1983	1988
University of Parma	Specialization / Specializzazione	Diploma of specialisation in Neurology	1979	1983
University of Trieste	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Medicine and Surgery	1974	1979

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Dr. Servello will be responsible to perform all surgical procedures, MER recordings, target planning and VTA evaluation.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Galeazzi Institute in Milan	Division of Neurosurgery	Milan, Italy	Head of Functional Neurosurgery Division	2000	0
Ospedaliero Multizonale 'Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi' of Varese	Medical Centre for Neurosurgery	Varese, Italy	Assistant doctor for neurosurgery	1989	1990
Institute Besta Neurological Clinic	Division of Neurosurgery	Milan, Italy	Higher position of assistant in Neurosurgery	1996	2000
Besta Neurological Clinic	Dvision of Neurosurgery	Milan, Italy	Appointed as medical assistant in Neurosurgery	1990	1996

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
-	-	-	-	Collaborator	0,00	-

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Mazzoni First Name: Alberto	Last name at birth: Gender: M
Title: Assistant professor of Biorobotics Nationality: Italiana Date of birth: 27/08/1978	Country of residence: ITALY Country of Birth: ITALY Place of Birth: Firenze
Official H index (Scopus or Web of Science): 18.0 Scopus Author Id: 25931530400 ORCID ID: 0000-0002-9632-1831 RESEARCH ID: N-6960-2016	
Contact address	



Current organisation name: Sant'Anna Scuola Universitaria Superiore Pisa	
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Istituto di BioRobotica	
Street: Viale Rinaldo Piaggio 34	
Postcode / Cedex: 56127	Town: Pontedera
Phone: +393494449292	Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
International School for Advanced Studies (SISSA/ISAS) of Trieste in the lab of prof. Vincent Torre	PhD	PhD in Neurobiology	2003	2007
Master Degree in Physics	Master's Degree / Laurea Magistrale	Physics	1997	2002

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. He is a tenure-track Assistant Professor of BioRobotics at the Scuola Superiore Sant'Anna, and Principal Investigator of the Computational Neuroengineering Laboratory. He has an H-index of 23/18 and more than 2500/1750 citations (sources: Google Scholar/Scopus). He is currently the PI of national and international projects on early diagnostic of Alzheimer, rodent and in silico models of the pathogenesis of migraine and glioma, and the development of stimulation therapies for Parkinson.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Scuola Superiore Sant'Anna	BioRobotics Institute	Pisa, Italy	Assistant Professor and Head of the Computational Neuroengineering Lab	2014	0
Scuola Superiore Sant'Anna	BioRobotics Institute of the Scuola Superiore Sant'Anna in the Translational Neural Engineering group with Prof. Silvestro Micera and in the Human Machine Nexus laboratory with Dr. Calogero Oddo	Pisa, Italy	Post-doc Researcher	2014	201
Italian Institute of Technology	Robotics, Brain and Cognitive Sciences Department	Genoa, Italy	Post Doctoral Fellow	2009	2013
Institute for Scientific Interchange	Computational Neuroscience Group	Turin, Italy	Junior Researcher (Post-doc researcher)	2007	2009

Other awards and honors



PRedicting the EVolution of SubjectIve Cognitive Decline to Alzheimer's Disease With machine learning Tuscany Region Funding

Determining the neural correlates of targeted non-invasive neuromodulation and speech therapy for a personalized treatment of speech symptoms in Parkinson's disease.

Clinical Research Grant Fondazione Marlene and Paolo Fresco Institute for Parkinson's and Movement Disorders

Physiological neuronal activity in the control of glioma progression and tumor microenvironment.

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

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: DEL SORBO
First Name: FRANCESCA EDDI ALICE

Last name at birth:
Gender: F

Title: Neurologist
Nationality: Italiana
Date of birth: 21/11/1970

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: MILANO

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

Scopus Author Id:25026823000

ORCID ID:0000-0002-5021-3624

RESEARCH ID:AAC-4678-2022

Contact address

Current organisation name: ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro per la malattia di Parkinson e i Disordini del Movimento

Street: Via Bignami 1

Postcode / Cedex: 20126

Town: Milano

Phone:00393923803206



Phone 2: 00390223942552

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bologna, Italy	PhD	Doctor of Philosophy (PhD) Biomedical and Neuromotor Sciences	2012	2015
Catholic University, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Movement Disorders Second Level University Master degree	2007	2008
University of Milan-Bicocca, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	2002	2007
University of Milan School of Medicine, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1992	1998

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Dr. Del Sorbo trained as a clinical fellow at the Movement Disorders dept of the IRCCS Istituto Neurologico C. Besta (Milan, Italy) with Prof. A. Albanese, had a fellow training at the Clinical and Movement Neuroscience Dept with Prof. Kailash Bhatia at the UCL Queen Square Institute of Neurology. Dr. Del Sorbo has a clinical and research profile on movement disorders and their neurophysiological evaluation since 2002. Her main research interest is in movement disorders, merging clinical, neurophysiological and genetic methods to study the pathophysiology of conditions especially like Parkinson's disease and dystonia.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST Gaetano Pini-CTO	Department for Parkinson Disease and Parkinsonism	Milan, Italy	Appointed neurologist	2018	0
University of Bologna	Department of Biomedical and Neuromotor Sciences (mentor prof. Pietro Cortelli)	Bologna, Italy	PhD student	2012	2015
IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Department of Movement Disorders (mentor prof. Alberto Albanese)	Milan, Italy	Researcher	2008	2017
San Gerardo University Hospital	Department of Neuroscience (mentor prof. Carlo Ferrarese)	Monza, Italy	Resident in neurology	2003	2007
IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Department of Movement Disorders (mentor prof. Alberto Albanese)	Milan, Italy	Research fellow	2002	2003

Other awards and honors

Fellowships in: Infectious Diseases, Italian National Health Institute, grant number 30C.50; Movement Disorders, Neurological Institute "C. Besta". Selected for the Summer School for Young Neurologists and awarded for the best case-videos (Nijmegen Netherlands, 2010). Grant Co-operation in Science and Technology for the Short-Term Scientific Mission (grant nr COST Action BM110) conducted at the Sobell Dept, Institute of Neurology, UCL, Queen Square, London, mentor Prof K. Bhatia (2014).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Cariplo	IRCCS Istituto Neurologico Besta/Italy	2014	Evaluation of autonomic, genetic, imaging and biochemical markers for Parkinson related dementia: longitudinal assessment of a PD cohort	Collaborator	350.000,00	https://www.fondazionecariplo.it/static/upload/rst/rst-ricerca-medica-16dic2014.pdf

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: BONVEGNA
First Name: SALVATORE

Last name at birth:
Gender: M

Title: Neurologist
Nationality: italiana
Date of birth: 26/01/1988

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Milano

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

Scopus Author Id:57215574210

ORCID ID:0000-0003-1772-5801

RESEARCH ID:AAL-6713-2021

Contact address

Current organisation name: ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Centro per la malattia di Parkinson e i Disordini del Movimento

Street: ASST Pini - CTO, Via Bignami 1

Postcode / Cedex: 20126

Town: Milano

Phone:+393407588724

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina	Specialization / Specializzazione	Residency in neurology	2013	2018
University of Messina	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and surgery	2006	2012

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Dr. Bonvegna will be involved in management of parkinsonian patients, DBS programming, data acquisition (EEG, EMG and kinematics).



Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
ASST G. Pini CTO	Parkinson Institute	Milan	MD	2022	0
IRCCS C. Besta	Neuroscience Dept	Milan	MD	2020	2021
ASST G. Pini CTO	Parkinson institute	Milan	MD	2019	2020

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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
Ministero della Salute	Grant Funded Istitution/country Istituto delle Scienze Neurologiche ̀ Bologna (Italy)	2016	Brain Disorders and Clinical Neuroscience	Collaborator	434.025,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_9_file.pdf

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: Battista
First Name: Petronilla

Last name at birth:
Gender: F

Title: Psychologist
Nationality: Italiana
Date of birth: 24/03/1987

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Acquaviva delle Fonti

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

Scopus Author Id:56039695100

ORCID ID:0000-0002-3120-1214

RESEARCH ID:G-2538-2019

Contact address

Current organisation name: Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Riabilitazione e recupero funzionale

Street: Via Generale Bellomo 73/75

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393388524715

Phone 2:



Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto Santa Chiara Lecce Psychotherapist	Master's Degree / Laurea Magistrale	Postgraduate School of Psychotherapy and Neuropsychology	2016	2020
Vita-Salute San Raffaele University, Milan & Institute of Advanced Study (IUSS) Pavia	PhD	Cognitive Neuroscience	2014	2017
University of Verona, Faculty of Medicine	Master's Degree / Laurea Magistrale	Dipolma Universitario post-graduate Systematic Review and Metanalysis	2015	2016
Vita-Salute San Raffaele University, Milan	Master's Degree / Laurea Magistrale	Faculty of Psychology MSc Cognitive Neuroscience	2010	2012
University of Bari Aldo Moro	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Faculty of Medicine Bsc Speech and Language Therapy	2006	2009

Personal Statement:

The goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms.

Dr. Battista is a neuropsychologist, with expertise in cognitive assessment and rehabilitation of neurodegenerative diseases. She is the head of the Lab of Neuropsychology. She is Senior Atlantic Fellow at the Global Brain Health Institute (GBHI), University of California San Francisco (UCSF). As Research collaborator, she will contribute to set up the neuropsychological assessment of patients with Parkinson's disease and she will be responsible of data collection and statistical analyses. She will be in charge of testing patients, as well as of training professional personnel of IRCCS Maugeri involved in the study.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Maugeri Clinical and Scientific Institutes IRCCS of Bari	Neuropsychology Laboratory	Bari, Italy	Head of the Lab Neuropsychologist Researcher	2018	0
University of California San Francisco (UCSF)	Memory and Aging Center San Francisco, California, USA Associate Research Specialist 2020 2021	San Francisco, California, USA	Associate Research Specialist	2020	2021
University of Firenze	NEUROFARBA Center for Neurodegenerative diseases	University of Bari Bari, Italy	Post-doc Research Fellow	2016	2018
IUSS	Pavia Center for Theoretical Syntax and Cognition	Pavia, Italy	PhD Student	2014	2017
Consiglio Nazionale delle Ricerche	Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare	Milano, Italy	Research Fellow	2013	2016
University of Manchester	Neuroscience and Aphasia Unit	Manchester, UK	Visiting Research Scholar	2012	2013

Other awards and honors

National Accreditation as Associate Professor of SSD 11/E1 (M-PSI 01; 02; 03)



Award for Press Release program, newsworthy abstracts to national and international media, American Academy of Neurology's Science Committee, Los Angeles 2018

Best Poster Award - AAO-HNSF Annual Meeting, New Orleans, 2019



Best Oral Presentation - Young Researchers "Giulia Benassi", XXII National Conference 2018 of Italian Society of Neuroepidemiology

Travel Award British Neuropsychological Society (BNS), London 2012

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Regione Lombardia	ICS Maugeri	2014	Care-G: una piattaforma di servizi per la cura della salute e la qualità della vita degli anziani	Collaborator	183.750,02	http://www.cnr.it http://www.irea.cnr.it/index.php?option=com_k2&view=item&id=619:data-lter-mountain-nextdata&Itemid=169
Medical Research Council	ICS Maugeri	2016	A standardised, multilingual, Mini Linguistic State Examination (MLSE) for classifying and monitoring Primary Progressive Aphasia	Collaborator	914.762,00	https://gtr.ukri.org/project/896D31EC-71B1-45AF-8C0B-2225D5DFFC4E
Regione Puglia	ICS Maugeri	2018	GreatAge Aging in populations Regione Puglia	Collaborator	450.000,00	http://www.aforp.org/riservata/trasparenza/delibere/2018/uploads/0e3e9_Deliberazione_N_2290_1_del_11.12.2018.pdf

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN	IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri Bari	2017	Phonetic analysis of dysarthric speech for early diagnosis and rehabilitation in Parkinson disease	Collaborator	27.400,00	https://www.miur.gov.it/documents/20182/424391/DD+n.+697+del+01-04-2019+-+ALLEGATO+A+-+SH4.pdf/438e8c92-ebb8-d6eb-e11d-48e4fff778de?version=1.0&t=1555509359978
Alzheimer's Association	ICS Maugeri	2021	APP4PPA a feasibility study of remote speech&language therapy in Italian individuals with primary progressive aphasia	Coordinator	25.000,00	https://www.gbhi.org/news-publications/funding-new-dementia-related-projects-awarded-global-brain-health-leaders

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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

Last Name: GELAO
First Name: CHRISTIAN

Last name at birth: GELAO
Gender: M

Title: Physiotherapist
Nationality: Italiana
Date of birth: 04/03/1992

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:- **ORCID ID:**0000-0002-8340-0573 **RESEARCH ID:-**

Contact address



Current organisation name: Istituti Clinici Scientifici Maugeri
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Riabilitazione e recupero funzionale
Street: Libero Professionista
Postcode / Cedex: 70123 **Town:** Bari
Phone:+393285908611 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Genoa	Specialization / Specializzazione	Physiotherapy Post-graduate course in Neuroscience and Neurological Physiotherapy	2021	2022
University of Bari	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Physiotherapy	2015	2018
University of Bari	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Nurse	2010	2014

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Dr. Gelao is a physiotherapist, with expertise in rehabilitation of patients with Parkinson's Disease (PD) and Parkinsonism. He is concluding a post-graduate school in Neuroscience and Neurological Physiotherapy where he developed the TRIC rehabilitation approach for patients with PD. His thesis is focus on the results of the efficacy of the TRIC rehabilitation approach. In this project, he will contribute to the assessment of patient's pattern of gait, analyze its characteristics, critical points and work areas. He will contribute for baseline testing, follow up, data collection.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Rigenera APS	Association	Bari, Italy	Physiotherapist Co-Ideator of TRIC	2019	0
Associazione Parkinson Puglia ODV	Association	Bari, Italy	Physiotherapist	2018	0

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
-	-	-	-	Collaborator	0,00	-

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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

Last Name: Griseta

First Name: Chiara

Last name at birth:

Gender: F

Title: Psychologist

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 26/09/1990

Place of Birth: Mola di Bari

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

Scopus Author Id:57209715701

ORCID ID:0000-0001-9169-6274

RESEARCH ID:-

Contact address

Current organisation name: Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Riabilitazione e recupero funzionale

Street: IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri Bari, Via Generale Bellomo 73

Postcode / Cedex: 70124

Town: Bari

Phone:+393382277341



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Istituto Skinner Roma	Specialization / Specializzazione	Post-graduate course in Neuropsychology	2016	2016
University of Chieti	Master's Degree / Laurea Magistrale	Clinical Psychology	2012	2014
University of Chieti	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Sciences and psychological techniques	2009	2012

Personal Statement:

The overall goal of the project is decoding supraspinal locomotor network derangements for new neuromodulatory personalized treatments based on machine-learning algorithms. Dr. Griseta is a psychologist, with expertise in the neuropsychological assessment of neurodegenerative diseases. She is a research fellow neuropsychologist in the Research Methodology and Data Sciences Unit of the National Institute of Gastroenterology „Saverio de Bellis“ IRCCS in Castellana Grotte where she is in charge for the neuropsychological assessments of the „Salus in Apulia“ population-based study on aging. She published 18 scientific contributions (147 scopus citations), focusing her research on cognitive impairment in elderly.

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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
National Institute of Gastroenterology <i>¿</i> Saverio de Bellis <i>¿</i>	Research Methodology and Data Sciences	Castellana Grotte	Research Fellow Neuropsychologist	2019	2022

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
-	-	-	-	Collaborator	0,00	-



 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
SERVELLO DOMENICO	Safety in the use of dexmedetomidine (precedex) for deep brain stimulation surgery: Our Experience in 23 randomized patients	Article	401-406	16	2013	10.1111/j.1525-1403.2012.00483.x	22780449	22	L
SERVELLO DOMENICO	Long-term follow-up of deep brain stimulation of peduncolopontine nucleus in progressive supranuclear palsy: Report of three cases	Article	S416-S420	5	2014	10.4103/2152-7806.140208	NOT_FOUND	21	F
minafra brigida	Eight-years failure of subthalamic stimulation rescued by globus pallidus implant	Article	179-181	7	2014	10.1016/j.brs.2013.12.011	24629829	10	F
minafra brigida	Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the cortical motor areas in three cases of cerebellar ataxia	Article	109-112	13	2014	10.1007/s12311-013-0524-5	24078482	24	O
SERVELLO DOMENICO	Temporary deep brain stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: A feasible approach?	Article	NOT_FOUND	6	2015	10.4103/2152-7806.161242	NOT_FOUND	16	L
SERVELLO DOMENICO	Deep brain stimulation in gilles de la tourette syndrome: What does the future hold? A cohort of 48 patients	Article	91-100	78	2015	10.1227/NEU.00000000000001004	26348012	38	F
Mazzoni Alberto	Why so many deep brain stimulation targets in Tourette's syndrome? Toward a broadening of the definition of the syndrome	Article	785-790	123	2016	10.1007/s00702-015-1494-1	26739445	82	F
SERVELLO DOMENICO	Why so many deep brain stimulation targets in Tourette's syndrome? Toward a broadening of the definition of the syndrome	Article	785-790	123	2016	10.1007/s00702-015-1494-1	26739445	17	L
DEL SORBO FRANCESCA EDDI ALICE	Why so many deep brain stimulation targets in Tourette's syndrome? Toward a broadening of the definition of the syndrome	Article	785-790	123	2016	10.1007/s00702-015-1494-1	26739445	6	F
DEL SORBO FRANCESCA EDDI ALICE	Quantitative gait analysis in parkin disease: Possible role of dystonia	Article	1720-1728	31	2016	10.1002/mds.26672	27383763	14	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-2022-12376927		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO	



Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Battista Petronilla	Optimizing neuropsychological assessments for cognitive, behavioral, and functional impairment classification: A machine learning study	Article	NOT_FO UND	2017	2017	10.1155/2017/1850909	28255200	36	F
Battista Petronilla	Screening for aphasia in neurodegeneration for the diagnosis of patients with primary progressive aphasia: Clinical validity and psychometric properties	Article	243-252	46	2018	10.1159/000492632	30352431	8	F
mina fra brigida	SNAP25 Gene Polymorphisms Protect Against Parkinson's Disease and Modulate Disease Severity in Patients	Article	4455-4463	56	2019	10.1007/s12035-018-1386-0	30334187	9	O
mina fra brigida	Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics	Article	2037-2050	142	2019	10.1093/brain/awz141	31505548	49	O
INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	Health-related quality of life burden in scleroderma patients treated with two different intravenous iloprost regimens	Article	62-67	71	2019	10.4081/reumatismo.2019.1190	31309775	2	L
INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus	Article	686-693	48	2019	10.1016/j.semarthrit.2018.03.019	29706243	22	F
INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	Evidence of macro- and micro-angiopathy in scleroderma: An integrated approach combining 22-MHz power Doppler ultrasonography and video-capillaroscopy	Article	125-130	122	2019	10.1016/j.mvr.2018.07.001	29981761	14	L
Battista Petronilla	Association Between Malnutrition and Outcomes in Patients With Severe Ischemic Stroke Undergoing Rehabilitation	Article	852-860	101	2020	10.1016/j.apmr.2019.11.012	31891712	10	L
INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	Relevant non-pharmacologic topics for clinical research in rheumatic musculoskeletal diseases: The patient perspective	Article	1305-1310	23	2020	10.1111/1756-185X.13932	32757261	6	F
INGEGNOLI FRANCESCA ANNA	Scleroderma-specific autoantibodies embedded in immune complexes mediate endothelial damage: an early event in the pathogenesis of systemic sclerosis	Article	NOT_FO UND	22	2020	10.1186/s13075-020-02360-3	33168071	7	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-2022-12376927		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità		Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
BONVEGNA SALVATORE	Parkinsonism and Nigrostriatal Damage Secondary to CSF1R-Related Primary Microgliopathy	Article	2360-2362	35	2020	10.1002/mds.28290	33009834	0	F
minafr brigida	Should We Consider Deep Brain Stimulation Discontinuation in Late-Stage Parkinson's Disease?	Article	1379-1387	35	2020	10.1002/mds.28091	32449542	5	O
Battista Petronilla	Artificial intelligence and neuropsychological measures: The case of Alzheimer's disease	Article	211-228	114	2020	10.1016/j.neubiorev.2020.04.026	32437744	14	F
Mazzoni Alberto	Gait-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients	Article	1743-1752	13	2020	10.1016/j.brs.2020.09.006	32961337	13	L
DEL SORBO FRANCESCA EDDI ALICE	Skin Biopsy May Help to Distinguish Multiple System Atrophy; Parkinsonism from Parkinson's Disease With Orthostatic Hypotension	Article	1649-1657	35	2020	10.1002/mds.28126	32557839	23	O
DEL SORBO FRANCESCA EDDI ALICE	Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa	Article	2490-2501	143	2020	10.1093/brain/awaa181	32844196	25	O
BONVEGNA SALVATORE	Does gut microbiota influence the course of Parkinson's disease? A 3-Year prospective exploratory study in de novo patients	Article	159-170	11	2021	10.3233/JPD-202297	33337387	0	O
BONVEGNA SALVATORE	Levodopa; carbidopa intrajejunal infusion in Parkinson's disease: untangling the role of age	Article	1728-1737	268	2021	10.1007/s00415-020-10356-x	33354739	0	O
BONVEGNA SALVATORE	Uncovering Levodopa-Responsive Dystonic Tremor after Midbrain Stroke	Article	980-982	8	2021	10.1002/mdc3.13255	NOT_FOUND	0	O
Battista Petronilla	The Modified Five-Point Test (MFPT): normative data for a sample of Italian elderly	Article	2431-2440	42	2021	10.1007/s10072-020-04818-3	33074452	1	F
Mazzoni Alberto	Impaired reach-to-grasp kinematics in parkinsonian patients relates to dopamine-dependent, subthalamic beta bursts	Article	NOT_FOUND	7	2021	10.1038/s41531-021-00187-6	NOT_FOUND	1	L
BONVEGNA SALVATORE	Efficacy of safinamide as add-on therapy after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease	Article	NOT_FOUND	NOT_FOUND	2022	10.1007/s10072-021-05730-0	NOT_FOUND	0	O



* 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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

3 - Ethics

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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 type="checkbox"/>
Some national and regional public research funding authorities run schemes to fund MoH applicants that score highly in the MoH's evaluation but which can not be funded by the MoH due to its limited budget. In case your proposal could not be selected for funding by the MoH do you consent to allow the MoH to disclose the results of your evaluation (score and ranking range) together with your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such authorities?	<input checked="" type="checkbox"/>
The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	<input checked="" type="checkbox"/>
The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	<input checked="" type="checkbox"/>
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Gait impairment and freezing of gait (FOG) are a major problem for parkinsonian patients with unmet therapeutic objectives. Recent advances in neurophysiology led to a reinterpretation of some neurological symptoms as primarily disorders of

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO



circuit function (ζ circuitopathies ζ), which may be treated with personalized approaches targeting specific neurophysiological biomarkers. In this regard, FOG represents an interesting paradigm to study transient derangement of locomotor network dynamics. We will investigate the pathophysiological basis of gait disorders and FOG in Parkinson's disease combining clinical, genetic, inflammatory response, biomechanical, EMG and cortical and subcortical recordings while the patient moves in a fully-immersive virtual reality environment. We will identify symptom-specific and task-related biomarkers to foster novel neuromodulatory therapeutic strategies that will be used to personalize therapy (adaptive DBS) for home monitoring and home care solutions.

Background / State of the art

Parkinson's disease (PD) is a major healthcare burden in Europe.^{1,2} Gait problems and freezing of gait (FOG) are a serious problem for PD patients and caregivers, with unsatisfactory treatment options. FOG is a sudden failure of gait characterized by the inability to produce effective stepping and may lead to falls, loss of independence and increased mortality. Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) or the globus pallidus internus (GPi) is a mainstay treatment for the advanced stage of PD. However, its widespread adoption is limited by cost, side effects, and partial efficacy. The mechanism of action of DBS is still unclear, as are the effects on neuroinflammatory processes that might be involved in neurodegeneration and disease progression.^{3,5} The response of gait derangements to conventional DBS (cDBS) is unpredictable and often unsatisfactory. Recently available DBS devices allow on-demand recording of the neural activity from implanted electrodes and promise optimization of DBS delivery through closed-loop strategies based on neural biosignals (adaptive DBS, aDBS).^{6,7} The identification of symptom-specific and task-related biomarkers is the first crucial step for the use of this new technology. Monitoring of these biosignals will shed light on the etiopathogenesis of gait disturbances in PD, allowing the timely identification of supraspinal locomotor network derangements for DBS reprogramming, even at a distance (home monitoring and home care).

Description and distribution of activities of each operating unit

Parkinson Institute Milan, ASST G. Pini-CTO and Riabilitazione e Recupero Funzionale, Istituti Clinici Scientifici (ICS) Maugeri IRCCS Bari: Patient recruitment, multimodal gait evaluation, data collection and analysis. We will recruit 40 patients with chronic DBS treatment for at least three months and unchanged stimulation settings and medications for at least one month prior to the acquisitions time. We will select 20 patients with STN DBS (10 with and 10 without FOG) and 20 patients with GPi DBS (10 with and 10 without FOG). Patients with severe cognitive decline (MMSE<26), major psychiatric issues, or other severe non-neurological diseases will be excluded. Extensive demographic and clinical data, including genetic profile and environmental exposure, will be recorded. In newly operated patients, at least one third of all subjects, we will also evaluate the impact of cDBS on inflammatory pathways at baseline (before surgery) and at 3-month follow-up of chronic stimulation. Considering the crucial role of CD4+T lymphocytes in PD,^{8,10} we will evaluate circulating Th1, Th2, Th17, and T regulatory cells.¹¹ Number and frequency of CD4+ T cell subsets in peripheral blood will be assessed by flow cytometry, and cytokine production (IFN- γ , IL-1 β , MIP-1 γ , IL-1RA, MIP-1 β , IL-2, RANTES, IL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, TNF- γ) as well as transcription factors mRNA levels involved in CD4+ T cell differentiation (TBX21, STAT1, STAT3, RORC, STAT4, GATA3, STAT6, FOXP3, NR4A2). This will allow us to find potential inflammatory signatures underlying a treatment with cDBS and establish a baseline evaluation for future comparison in patients treated with new DBS paradigms, such as aDBS. We will include in this study only patients who received or will receive for clinical reason unrelated to this study a DBS device capable of on-demand recording of neural activity from chronically implanted electrodes (e.g., Percept PC, Medtronic PLC, or AlphaDBS, Newronika Spa). Enrolled patients will undergo two days of experimental sessions. On the first day, patients will be evaluated in (i) meds-off/stim-on (without medications and with their individual chronic stimulation settings, which are usually high frequency stimulation (HFS) and (ii) meds-off/stim-off (after pausing DBS for at least 30min). Meds-off refers to overnight (>12h) suspension of all dopaminergic drugs. We anticipate that the patients will tolerate the suspension of medications, as they will be chronically stimulated with DBS. At the end of the acquisitions on the first day, the stimulator will be reprogrammed to low frequency stimulation (LFS) (60-80Hz) with a stimulation amplitude and pulse width adjustment to maintain an equal total electrical

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

energy delivered (TEED), when possible. These new stimulation parameters will be maintained till the following day when the sessions (i) and (ii) will be repeated in the same order. In case the chronic stimulation of the patient is of a low frequency, the two conditions will be reversed, meaning that the LFS DBS will be investigated on the first day. In all conditions, patients will be first assessed clinically with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor part (UPDRS-III).

A formal sample size calculation cannot be performed given the novelty of the study design and dataset. However, in two previous publications we were able to successfully describe cortical and subthalamic activity changes during gait in less than 10 minutes.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

Identify the timely contribution of the STN and GPi to the etiopathogenesis of gait derangement and gait freezing in Parkinson's disease

Human gait is complex and requires a constant and coordinated flow of information across functionally-specialized brain areas, the locomotor network.¹⁹ An efficient information flow is supported by synchronous neuronal oscillations, which reflect a mechanism for dynamic brain coordination. In PD, the loss of striatal dopaminergic innervation can directly impair this integration process by limiting cortico-basal ganglia interactions¹⁶ and causes the loss of gait automaticity and adaptation.²⁰ A direct example of such circuit dysfunctioning is FOG. Indeed, a preliminary work of our group already suggested abnormal patterns of low frequency oscillations during the temporal evolution of FOG in PD.¹³ Notably, gait disturbances and FOG in PD show a suboptimal response to dopaminergic replacement therapy (e.g., levodopa) and DBS, which can even be detrimental in some cases.^{21,23} A possible explanation may be directly related to the DBS paradigm currently in use, which consist of predefined and fixed stimulation settings (conventional DBS, cDBS). Indeed, the hypothesized DBS therapeutic chaotic desynchronization effect²⁴ may impair the neural network ability to dynamically synchronize, thus preventing the integration of cortical and subcortical information required to adapt the gait pattern to environmental challenges.

There is an urgent need to understand the timely role of the main targets of DBS therapy, i.e., the STN and the GPi, for a more personalised and symptom-specific treatment, possibly (closed-loop) adaptive DBS (aDBS), of gait derangements and FOG in PD.

Specific aim 2

Define the impact of different stimulation setting on the supraspinal locomotor network



One possibility for improving gait and FOG in DBS implanted parkinsonian patients is the use of low stimulation frequencies (<100Hz).²⁵ LFS STN DBS seems particularly effective in patients who develop FOG with HFS, regardless of medication condition.²⁶ A long-lasting positive effect of LFS can also be expected in patients with more anterior stimulation of the STN.²⁷ The effect of LFS on human locomotion is not clear, but it may be related to intrinsic activity of the STN and GPi and modulation of output patterns to the brainstem locomotor region.

Our study will investigate the pathophysiological basis underlying the clinical effect of LFS on gait disturbances and FOG in PD. This is crucial aspect for a better selection of patients who may benefit also in the long term from LFS. We will also study the impact of HFS and LFS on different biomarkers to identify reliable ones that can be used as input signals for automatic adjustments of new aDBS devices.

Specific aim 3

Biomarkers identification and gait freezing forecasting using machine learning (i) and personalized in silico model of DBS effect on gait (ii)

(i) We will ask to what extent the identified neural signatures can be used to not only characterize freezing events, but also to predict a freezing gait episode before it occurs. This is critically important for the development of new aDBS devices and the use of FOG-specific input signals. We envision a two-step approach, in which it will first be detected whether the patient

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

is actually walking. A second predictor will be to forecast impending freezing episodes. The first result will make it possible to modulate DBS in a gait-specific manner, for example by switching from HFS to LFS. In the second case, the data collected will allow to define new stimulation paradigms to avoid the occurrence of gait freezing episodes.

(ii) We will deliver a software framework to simulate the effects of different stimulation patterns on gait in a patient-specific way. The personalised cortico-basal ganglia locomotor network model will be validated against behavioural scores and will, eventually, provide suggestions to clinical decisions, stimulation patterns and eventually closed loop stimulation controllers. All single subjects' models will be used to train, through machine learning algorithms, predictive simulations of functional neurosurgery on subjects' accessible data. This aims at determining to what extent accessible data would be informative about the full-blown network and to what extent the prediction made by this model is accurate in supporting the selection of DBS parameters and open or closed loop control paradigms. The personalized design of the DBS will be the final result of our technology, a leap from the current approach to the therapy.



Experimental design aim 1

As part of specific AIM 1 (see 5.4.1) and AIM 2 (see 5.4.2), we will recruit patients at the Parkinson Institute Milan and the Istituto Maugeri IRCCS Bari. Priority will be given to patients awaiting neurostimulator implantation (at least one third of all subjects) to collect intraoperative microelectrode recordings (MER) and an inflammatory profile of the patient before surgery.

An initial enrollment visit will include (i) presentation of the study, (ii) signing of informed consent, (iii) checking inclusion criteria, (iv) neurological examination, genetic-risk assessment, and environmental exposure evaluation, and (v) neuropsychological testing. In particular, we will use: Movement Disorder Society UPDRS (MDS-UPDRS), New FOG Questionnaire (NFOGQ), Mini-Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test, Frontal Assessment Battery (FAB), Beck Depression Inventory (BDI), and Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39).

At the recruitment visit, the patient will also have the possibility of trying the VR setup and getting acquainted with walking in the VR environment. Only patients not reporting dizziness or discomfort when walking in the VR ambient will be enrolled. In newly operated patients, during awake neurosurgical implantation of DBS electrodes we will collect MER of STN or GPi from pre-implant explorative tracks. Once the DBS target will be reached we will also record MER from the selected location during simple lower limb movements (e.g., pronosupination, see 5.5.1). We will collect extracellular recordings of pooled activity from multiple neurons in the vicinity of the microelectrode. Sorting and analysis of single unit activity will be performed offline. The surgical procedure and targeting of the implanted nucleus will be performed as previously described. (18, 23)

At least after 3 months of chronic stimulation, all patients will undergo two days of experimental sessions where they will perform gait tasks both in a standard environment and in a virtual reality (VR) environment. After a 12 h washout of antiparkinson medication, patients will spend half a day in our laboratories for an assessment program involving three conditions on the morning of two consecutive days. On the first day, patients will be evaluated in (i) meds-off/stim-on (without medications and with their individual chronic stimulation settings, which are usually high frequency stimulation (>100 Hz, HFS) and (ii) meds-off/stim-off (after pausing DBS for at least 30 min) [specific AIM 1 see 5.4.1]. At the end of the acquisitions on the first day, the implantable pulse generator (IPG) will be reprogrammed to low frequency stimulation (LFS) (60-80 Hz) with a stimulation amplitude and pulse width adjustment to maintain an equal total electrical energy delivered (TEED), when possible [specific AIM 2, see 5.4.2]. These new stimulation parameters will be maintained till the following day when the sessions (i) and (ii) will be repeated in the same order. In case the chronic stimulation of the patient is of a low frequency, the two conditions will be reversed, meaning that the LFS DBS will be investigated on the first day. In all conditions, patients will be assessed clinically with the MDS-UPDRS. For each condition, we will collect four assessments: (i) Resting State (RS): five minutes of recording while sitting relaxed and still in a chair with the eyes open; (ii) Real World (RW): ten trials of ten meters unperturbed overground walking at preferred speed; (iii) VR/VA-: ten trials of ten meters unperturbed overground walking at preferred speed in a VR environment; (iv) VR/VA+: 30 trials of ten meters perturbed overground walking while avoiding collision with a human virtual agent (VA) in the same VR environment of VR/VA-.

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO



Experimental design aim 2

As part of specific AIM 1 (see 5.4.1), we will evaluate the impact of cDBS on inflammatory pathways. To achieve this aim, at least 20 patients, recruited at Parkinson Institute (ASST G. Pini-CTO, Milan) and undergoing STN or GPI DBS (10 with and 10 without FOG), will be assessed at baseline and after 3 months of chronic stimulation. Exclusion criteria will be a history of autoimmune diseases, previous or concomitant immunosuppressive or immunomodulating treatment, and ongoing antibiotic therapy. At baseline and follow-up visit, a peripheral blood sample (50 ml) will be collected after a fasting night. We will evaluate both adaptive and innate immunity profiles by flow cytometry according to previous literature. (11, 28, 29) Aliquots of blood samples will be incubated with cocktails of anti-human antibodies specific for different cell subsets of the adaptive immune system, i.e., CD8+ and CD4+ naïve memory, central memory, effector memory, effector memory cells re-expressing CD45RA (TEMRA), T helper subsets (Th1, Th17, Th1/17, Th2), total regulatory CD4+ T cells (Treg), naïve and activated Treg. For innate immunity, monocytes (classical, non-classical, and intermediate) and natural killer (NK) cells (NK CD56dim and CD56bright) will also be assessed. After isolation of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) using Ficoll-Plaque gradient, inflammatory cytokines and chemokines will be determined by ELISA in culture supernatants following lipopolysaccharide (LPS) stimulation. In particular, interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-1 β , macrophage inflammatory protein (MIP)-1 γ , MIP-1 β , granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), IL-1RA, IL-2, IL-2R, RANTES, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, and tumor necrosis factor (TNF)- γ will be quantified. For the evaluation of transcription factors mRNA levels involved in CD4+ T cell differentiation (TBX21, STAT1, STAT3, RORC, STAT4, GATA3, STAT6, FOXP3, NR4A2), CD4+ T cells will be obtained from PBMC using a positive selection kit. Total mRNA will be extracted, and after reverse transcription, RT-PCR will allow the analysis of target transcription factor genes. (30) Plasma levels of microRNA (miRNAs), which have been correlated with neuroinflammatory mechanisms in PD and other neurological disorders (MiR-21, MiR-223, MiR-326, MiR-27b, MiR-29c, MiR-124, MiR-135b, MiR-155, let-7 family), will be assessed as well. (29, 31) Furthermore, inflammatory-related phenomena will be investigated: firstly, to further elucidate whether the cDBS-derived modulation of inflammatory pathways exerts a potential neuroprotective effect, we will determine brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum and LPS-treated PBMC using ELISA. (32, 33) Interestingly, previous research reported in a rat model of PD a significant upregulation of this neurotrophic factor after continuous unilateral STN DBS compared with sham stimulation. (34) Secondly, based on the evidence provided by several studies of reduced systemic antioxidant capacity and unregulated production of reactive oxygen species (ROS) in PD, (35, 36) we will also evaluate whether cDBS reduces oxidative damage in LPS-stimulated cells. A competitive ELISA kit covering three oxidized guanine species as markers for DNA/RNA oxidative damage will be used, i.e., 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) from DNA, 8-hydroxyguanosine from RNA, and 8-hydroxyguanine (8-OHG) from either DNA or RNA. In an independent cohort of at least 10 patients, recruited at Istituto Maugeri IRCCS Bari, immunological assessment with the evaluation of CD4+ T cell transcription factors mRNA levels, plasmatic inflammatory-related miRNAs, and serum BDNF levels will be performed at T0 and T1 to further explore the reliability of these biomarkers.

Experimental design aim 3

To achieve specific AIM 3 (see 5.4.3) Scuola Superiore Sant'Anna (SSSA) will investigate the relationship between MER and lower limb muscular activity and the relationship between LFP, EEG, and EMG and IMUs acquired during walking trials. These findings will be set into a coherent functional frame combining information theory, brain modelling and machine learning approaches to define the pathophysiological basis of gait derangements and FOG in PD. First, we will investigate the relationship between each neural signal and lower limb movements. Movements will be identified by an automatic algorithm of movement recognition from IMUs recordings after a first period of validation. LFP temporal and spectral features able to identify movements will be identified through the following steps (see (14)) that will be detailed in section 5.5.3: (i) First order statistics comparison of neural feature's distribution across different motor status (e.g., resting, effective stepping, gait freezing, etc., see 5.5.1); (ii) Mutual information between each (pair of) neural feature(s) and motor status; (iii) Offline decoding of condition based on machine learning algorithms.

Candidate features will be the integral of absolute and relative spectral power in standard frequency bands, but also beta bursts and peak frequency shifts as described in our earlier works. (14, 37) The possibility of decoding the walking condition

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

from EEG and EMG data is well known. In this project, we will consider EEG and EMG decoding performance as a benchmark for LFP decoding. This aspect is very important to be able to use DBS devices both for stimulation and for the detection of biomarkers to be used as input signals for adaptive DBS, thus avoiding the use of external sensors or additional implants (e.g., electrocorticography, ECoG). Moreover, finding the relationship between MER and lower limb movements will enable analyzing the movement circuits at an unprecedented resolution.

Second, we will investigate the relationship between neural signals acquired during walking tasks and freezing of gait. The analysis will proceed following the guidelines described above with two relevant differences: (i) The definition of the FOG intervals based on kinematic data with the high temporal resolution needed for the task is more complex than the definition of walking intervals. The possible integration in the decoding algorithm of EMG to increase the performance (against a clinical assessment ground-truth) will be investigated. (ii) We aim to predict, rather than simply to detect, the onset of FOG states. To achieve this, we will perform the analysis described above over a range of delays between the state of the neural signal and FOG onset. This ambitious goal is feasible given the encouraging results previously obtained (see (13)). The analysis of the relationship between neural signal and walking condition or FOG will be repeated by considering the combination (e.g., the spectral coherence) between EEG and LFP. Recent results show that a dysfunctional cortical-subcortical interplay might lead to gait freezing (13), and understanding functional and dysfunctional relationship between the motor cortex and the basal ganglia is necessary to build an in silico model to assess the effects of DBS on FOG. Finally, a core breakthrough of our study will be a data-driven system level model of the cortico-basal ganglia network to simulate the propagation of the effects of DBS on gait and FOG. Investigating the relationship between intra-operative MER and gait parameters will help design a spiking neural network model of the basal ganglia in PD, while EEG will be reproduced based on mass scale virtual brain models (see 5.5.3). We will focus on the dynamics of the networks associated with gait and its dysfunctions to simulate the impact of DBS on the entire brain network during the gait task.

Picture to support preliminary data

Preliminary data.png

Hypothesis and significance

Hypothesis: Gait impairment and freezing of gait represent an interesting paradigm to study the transient disturbance of locomotor network dynamics and may allow the identification of symptom-specific and task-related biomarkers to promote new neuromodulatory therapeutic strategies that will be used to personalize therapy (adaptive DBS), for home monitoring and home care solutions.



Significance: Our study will support new patient-tailored therapeutic and prevention strategies for gait disorders, falls and gait freezing in parkinsonian patients. New DBS devices will enable remote monitoring of gait-related neuronal biomarkers for timely and appropriate medical intervention even at a distance. This will result in a better quality of life for patients and their carers, fewer hospitalisations and visits and reduced healthcare costs. The knowledge gained will be useful for several neurological disorders, including stroke and multiple sclerosis, almost all of which involve impairment of walking.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Gait recordings will be performed in a VR environment to allow precise temporal alignment of neurophysiological and biomechanical measurements in a standardized setting, presenting real-life situations that will increase the likelihood of gait freezing to occur. The VR ambient is designed to match the real-world gait lab and will be presented to the patient using a head-mounted visor (Vive Pro, HTC). (15) Gait perturbation will be achieved with a human VA that crosses the trajectory of the subject. The movement of VA will be standardized based on the movement of the subject in order to induce the same level of perturbation for all trials and all subjects. (15)

We will record: (i) the cortical activity with a portable, 64-channel EEG system (Sessantaquattro, OTBioelettronica), (ii) the LFP of the two STN or GPi with the Percept PC (Medtronic PLC) or AlphaDBS (Newronika Inc), (iii) kinematics of body

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

segments using five IMU (APDM) combined with (iv) surface muscle activity (FREEEMG, BTS) of the following muscles: tibialis anterior, soleus, gastrocnemius, biceps femoris, semitendinosus, quadriceps femoris. All devices will be synchronized as reported in our previous study. (16)

The contacts location and the volume of tissue activation (VTA) will be assessed with a dedicated software (SureTune, Medtronic PLC). (13)

For MER, we will collect three recordings while the subjects are lying supine on the operating table: (i) two minutes resting state, (ii) prone-supination movements of the foot (twenty movements repeated three times), (iii) constant-torque isometric contractions of the tibialis anterior muscle, the patient will be asked to apply (spontaneously chosen) a weak (15 repetitions) and strong (15 repetitions) force and keep it constant for 7-10 sec. MER will be synchronized with one IMU recordings placed on the dorsum of the foot, a dynamometer (OTBioelettronica) and EMG probes placed on the following muscles: tibialis anterior, soleus and gastrocnemius. These recordings will be performed at surgical target for both hemispheres. All these recordings combined will allow the cross-modal analysis of cortical and subcortical LFP and MER, spatio-temporal parameters of gait, trunk and limbs kinematics, and multi-muscle synergies during different motor status (e.g., resting, effective stepping, gait freezing, etc.). For a data analysis workflow, please refer also to (12, 13, 38, 39). We will particularly focus on the analysis of cortical and subcortical activity changes (e.g., time-locked analysis of the temporal dynamics, cortico-muscular coherence, cortico-subcortical coherence, etc.). The same dataset will be collected for all cohorts and conditions, with the aim of determining the effect of HFS and LFS on human locomotion. Gait freezing episodes will be identified based on IMU and EMG and further confirmed by a neurologist on video recordings. This is a crucial aspect to correctly define the instant of onset of an episode of gait freezing and the type of freezing the patient is exhibiting (e.g., trembling in place, akinetic gait, etc.). The video evaluations will also be used to exclude any trials in which the patient has a behavior that could invalidate the recording, e.g., the patient moves his arms to seek support or speaks.

Statistic plan

Sample size estimation: A formal sample size calculation cannot be performed given the absolute novelty of the study design and dataset. However, in two previous publications we were able to successfully describe cortical and subthalamic activity changes during gait in less than ten patients and with a number of gait freezing episodes below 15 in total. (12, 13) For the proposed study, we aim to recruit a higher number of patients both for robustness and to possibly perform extra partitions. In particular we would like to assess if there are inter-gender differences in the inspected phenomena. We will additionally investigate more conditions (i.e., meds-off/stim-on [HFS and LFS], meds-off/stim-off, RW, VR/VA-, VR/VA+) for direct intra-subject comparison. We will also increase the number of gait freezing episodes recorded by means of the VR setup.



Statistical analysis

Neural data pre-processing: Please refer to earlier publication on this topic of our groups for a detailed description of data pre-processing. (12, 15, 37, 40) In brief, EEG signals will be acquired with the sampling frequency at 1000 Hz, bandpassed in the 1-80 Hz range, and cleared from 50 Hz power line noise. Artifacts due to bad scalp-electrode and standard ones (e.g., blinks, heartbeat, and muscle tension) will be removed with a validate pipeline. Single unit activity will be extracted from MER using MATLAB ToolBox Wave_Clus.

First order comparison: For each domain of variables taken into account, normality will be assessed by Shapiro-Wilk test. When the domain displays normal distribution, we will use a parametric two-sample t-test to compare the means. Otherwise, we use non-parametric Wilcoxon rank sum test to compare condition medians. We correct our statistical tests for multiple comparisons using the Bonferroni correction. Significance will be set at $p < 0.05$.

Mutual Information: We will compute the mutual information (41) carried by single neural features about the patient condition using the Information Breakdown Toolbox in MATLAB. (42). We will apply Panzeri-Treves bias correction and we will establish significance levels with the bootstrap procedure.

Machine learning: We will define common metrics based on the dispersion of each neural feature and then we will train a machine learning algorithm to associate the feature combination to the patient condition. This classification will be

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

performed with standard machine learning procedures as support vector machine (SVM, using binary decisions trees) which are particularly suited given the binary options (stand/walk ζ walk/freeze) and five-fold validation. Both polynomial and linear SVMs will be tested as the latter are more suited for online decoding, with usually a negligible decrease in performance. Moreover, we will apply standard dimensionality reduction techniques to extract the most salient features and repeat the procedure described above to assess whether it is possible to achieve the same results with a subset/combination of the features.

Simulations: All basal ganglia nuclei are going to be modeled with adaptive exponential integrate and fire neurons within the NEST environment starting from previous models, (for review (43)) integrated with the experimental data that will be available within the project. Target nuclei will be provided with a morphological architecture to be able to estimate the local field potential associated to the circuit activity. DBS electrodes and their interactions with the neuron bodies will be simulated with finite element models. (44) Thalamic and cortical areas interacting with the basal ganglia will be simulated with mean field models in The Virtual Brain environment, including EEG proxies for motor cortices. The relationship between neural activity and behavior will not be explicitly simulated but predicted through machine learning algorithms (see above).

Timing of analysis data



The approval of the study by the Ethics Committee will not take more than two months, as we have already obtained approval for gait analysis studies in patients with PD in the past, and all the devices we will be using are CE-marked. The study must also be considered non-invasive because the indication for treatment with DBS is clinical and independent of this study. The choice of the DBS device to be implanted will also be independent of this study and determined by colleagues not involved in this project. The two recruitment centers together have a DBS surgery schedule of over 40 patients per year and this will ensure the recruitment of a sufficient number of patients over the two years of the study. If necessary, we will also enroll patients who have already received Percept PC or AlphaDBS devices. MER will be acquired from exploratory tracks performed during DBS implant. We will start with the evaluation of five patients, which will be followed by an initial phase of data analysis and adjustment of the research protocol, if necessary. These results will be finalized as early as possible in a publication to share our initial and unique experience with Percept PC and AlphaDBS with other colleagues who will use these devices in sensing mode. A consecutive recruitment of patients will follow until the total number of 40 subjects is reached. We envision that the last patient will be recruited by the 19th month after the start of the study. The data analysis will be performed in parallel with data acquisition, starting with a comparison of the standing vs. unperturbed walking, then vs. gait modulation and FOG and finally integrating all results into the decoding and prediction of gait phases and onset of gait freezing based on machine learning algorithms.

The evaluation and analysis of inflammatory markers will also be performed consecutively with a preliminary evaluation of five patients. In this case, however, the timing of sample collection and processing will be more stringent, with the follow-up evaluation to be performed at three months (± 1 week) after the DBS device has been switched on.

5.6 Expected outcomes

Despite being one of the main motor tasks, our understanding of human locomotion remains largely unknown. To date, there is no effective therapy for FOG and, more generally, for walking problems in parkinsonian patients, and these patients are at high risk of falls, reduced quality of life, also for the caregiver, and high health care costs.

The results of this study will deepen our understanding of the supraspinal control of human locomotion and its specific derangements in PD. The study of the relationship between single unit activity extracted from MER and lower limb movements will shed light on basal motor control and help identify optimal DBS targets for freezing of gait. The knowledge derived from this project will also provide PD-specific and gait-related markers for new aDBS devices. This will foster the development of new DBS technology, such as self-adaptive stimulation devices, which can deliver appropriate stimulation signals on demand to (i) modulate DBS-controlled electrical impulses to gait-related neural signals, (ii) avoid adverse effects of chronic stimulation and (iii) reduce electrical current consumption (thus reducing the size of the implants 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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

extending their longevity). Prototypes of such aDBS devices are already available, (7, 45) indicating that the expected achievements of this study would have a tremendous impact as these biomarkers could be readily implemented in new aDBS devices in chronically implanted patients. We expect to be able to extract reliable markers specific of both effective gait (ζ condition ζ markers) and gait freezing (ζ state ζ markers). Regarding the former task (distinction between resting, standing, and walking), we expect very good prediction performance, as our preliminary data already demonstrates strong discriminability based on the peaks of beta band spectra in the STN. (13, 14) We also anticipate that novel markers of gait freezing, identified by contrasting targets and stimulation conditions, will aid the prediction of freezing episodes and that close monitoring of their activity in relation to locomotion variables will elucidate the contribution of STN and GPi in parkinsonian gait and the pathomechanisms of FOG.

Another important outcome of our project will be the attempt to link for the first time in humans the different neurophysiological effects of DBS to biological parameters, such as tissue inflammation, for a translational evaluation of the impact of current administration in the human brain. The comprehensive collection of these data will allow us to (i) unravel potential inflammatory signatures in patients with FOG (30, 46) (ii) establish whether the treatment with cDBS may exert an immunomodulatory effect, as a significant association between the suppression of the pro-inflammatory axis and DBS was previously reported in animal models. In 6- hydroxydopamine (OHDA) rats treated with STN DBS, significantly decreased levels of pro-inflammatory IL-1 β and IL-6 and increased levels of anti-inflammatory IL-4 (47) as well as a decrease in total white cells and lymphocyte numbers (48), have been reported. Nonetheless, the potential clinical implications of immunoregulatory effects of DBS treatment have not yet been fully clarified in PD patients. Our study will provide for the first time an extensive evaluation of DBS-related inflammatory mechanisms and an integrated model dealing with potential neuroprotective and antioxidant pathway modulation. These results will thus elucidate whether specific inflammatory signatures could represent useful biomarkers to assess therapeutic effectiveness and a point of reference for future comparison with novel DBS paradigms (e.g., aDBS). Our results will be of great value also for future studies interested in monitoring the neuroinflammatory impact of pharmacological, physiotherapy, or lifestyle treatments in patients with PD.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions



Risk: Number of repetitions of intra-surgical task is not sufficient (underpowered analysis). Likelihood/severity: Low/medium. Counter-measures: After the first five subjects we will perform a preliminary analysis to assess the effect size. If this is smaller than expected, we will decrease the duration of the task and increase the number of repetitions.

Risk: The brain stimulation artifact will hamper the analysis of EEG data. Likelihood/severity: High/low. Counter-measures: Effective algorithms for removing that artifact have been proposed. (49) If a confounding effect cannot be removed, we will focus on the contrast between different patient groups in the stim-off condition. Of note, this issue will not affect subcortical LFP recordings, since the devices we will use are equipped to remove stimulation artifacts at the software (Percept PC) or hardware (AlphaDBS) level.

Risk: It is also not clear whether the evidence for FOG-specific neural signatures will be strong enough to justify the application of on-line forecasting models, and whether such models will perform satisfactorily. Likelihood/severity: Low/medium. Counter-measures: We will focus on predictions based on kinematic (obtained with wearable sensors) and EMG signals. Although presumably not optimal, such an approach might be feasible by only using accelerometers that can be embedded in the implanted pulse generators.

Risk: Specific and unpredictable technical problems with LFP recordings (e.g., presence of artifacts). Likelihood/severity: Medium/high. Counter-measures: For this study we will have the opportunity to use two devices (i.e., Percept PC and AlphaDBS) with different technical characteristics that will allow, with at least one of them, to obtain useful recordings for our project. The researchers involved in this study are among the few in the world who have already used and have experience with both the Percept PC and the AlphaDBS device.

Risk: Poor enrollment of patients. Likelihood/severity: Low/high. Counter-measures: The Parkinson's Institute Milan (ASST G.Pini-CTO) is one of the largest clinics for PD and related disorders, with a DBS referral of about 50-60 patients per year. We plan to ask to refer patients and participate externally (unfunded) in this study to other Italian centers to establish a

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

network of collaboration and research related to these new DBS devices. Reaching the number of 40 patients at the end of two years will still be ensured by the possibility to enroll patients already on DBS treatment.

5.8 Significance and Innovation

Almost all PD patients experience gait problems and falls with disease progression, and their management is a major therapeutic challenge. Besides limiting the quality of life and increasing mortality, gait impairment greatly impact on the disease-related economic and social costs. DBS has the potential to improve gait in patients with PD by acting directly on the dynamics of the supraspinal locomotor network. However, the limited knowledge of the functioning of this network during gait modulation and the poor understanding of the mechanism of action of DBS have so far prevented a full exploitation of the potential of this neuromodulation therapy. The biological basis of the potential detrimental network-level effect of cDBS is unknown, but it may have a central player in inflammation. The results of this study will open new horizons in neuroprosthetics and new possibilities for neuromodulation therapies tailored to the individual case of each patient.

5.9 Bibliography

1. Dorsey, 8, S3; S8(2018); 2. Dorsey, 68, 384; 386(2007); 3. Theodore, 67, 1149; 1158(2008); 4. Soreq, 16, 1496; 1507(2012); 5. Musacchio, 81, 825; 836(2017); 6. Bocci, 7, 88(2021); 7. Arlotti, 90, e971; e976(2018); 8. Ip, 122, 1633; 1643(2015); 9. Brochard, JCI36470(2008); 10. Jiang, 38, 1373; 1380(2017); 11. Kustrimovic, 15, 205(2018); 12. Arnulfo, 13, 1; 19(2018); 13. Pozzi, 142, 2037; 2050(2019); 14. Canessa, 13, 1743; 1752(2020); 15. Palmisano, 16, 783452(2022); 16. Canessa, 10(2016); 17. Georgiades, 142, 3906; 3916(2019); 18. Zangaglia, 24, 1621; 1628(2009); 19. Takakusaki, 10, 1; 17(2017); 20. Gilat, 152, 207; 220(2017); 21. Curtze, 30, 1361; 1370(2015); 22. Pötter-Nerger, 8, 1609; 1615(2013); 23. Reich, 139, 2948; 2956(2016); 24. Lozano, 77, 406; 424(2013); 25. Moreau, 71, 80; 84(2008); 26. Xie, 6(2017); 27. Zibetti, 9, 774; 779(2016); 28. Menees, 1; 10(2022); 29. Nies, 15, 660379(2021); 30. De Francesco, 36, 225; 229(2021); 31. Gaudet, 24, 221; 245(2018); 32. Patanella, 95, 973; 991(2017); 33. Ibrahim, 10, 1143(2022); 34. Faust, 99, 256; 266(2021); 35. Campolo, 370, 167; 172(2016); 36. Teleanu, 23, 5938(2022); 37. Vissani, 7, 53(2021); 38. Hof, 27, 112; 125(2008); 39. Falaki, 33, 20; 26(2017); 40. Vissani, 16, 066011(2019); 41. Shannon, J 27, 379; 423(1948); 42. Magri, 10(2009); 43. Rubin, 46, 127; 135(2017); 44. Romeni, 15, 3129; 3153(2020); 45. Thenaisie, 18, 042002; 042002(2021); 46. Umehara, 409, 116638(2020); 47. Chen, 90, 16; 25(2020); 48. Grembecka, 16, 454; 469(2021); 49. Lio, 129, 2170; 2185(2018); 50. Quinn, 30, 1750; 1758(2015); 51. Storzer, 82, 592; 601(2017); 52. Hell, 19, 396; 405(2018); 53. Fischer, 40, 8964; 8972 (2020); 54. Syrkin-Nikolau, 108, 288; 297(2017); 55. Anidi, 26(2019); 56. Petrucci, 13, 1320; 1322(2020).



5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The overarching goal of our project leads to the identification of reliable task-related and symptom-specific neural biomarkers to forecast specific gait events, such as gait freezing onset and termination. These biomarkers will pave the way for new stimulation paradigms (aDBS) timely retuning brain network dynamics to avoid (anticipate and prevent) the onset of gait freezing. The second main deliverable will be a comprehensive evaluation of inflammatory mechanisms and an integrated model of potential neuroprotective and antioxidant pathway modulation of cDBS. These results will elucidate whether specific inflammatory signatures could represent useful biomarkers to assess cDBS effectiveness and a point of reference for future comparison with novel DBS paradigms (i.e., aDBS).

Milestones 12 month

Milestone 1.1 (M2): Ethical Committee approvals

Milestone 1.2 (M6): Experimental set-up development, equipment tests and study protocol adjustments, piloting on five patients, preliminary data analysis and study design publication (trial registration)

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Milestone 1.3 (M12): Data collection and analysis of resting vs. unperturbed gait recordings, and inflammatory assay of 24 patients

Deliverable 1.1 (M12): Spiking model of basal control of gait on public repository

Milestones 24 month

Milestone 2.1 (M24): Consecutive patient recruitment, data analysis of perturbed walking and FOG, and inflammatory assay of 16 patients

Milestone 2.2 (M24): In silico model of DBS effects on gait, gait freezing forecasting algorithms

Deliverable 2.1 (M24): Algorithms for aDBS devices and open access journals publications

Gantt chart

Gantt_PNRR.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available



The Parkinson Institute Milan, headed by Prof Isaías, is a reference center for PD and related disorders with an annual number of visits exceeding 8.000 and eight neurologists. This center benefits from state-of-the-art infrastructure covering clinical and epidemiological research on PD, including a gait analysis laboratory. Approximately 50 patients a year are evaluated and referred for DBS treatment, also to the IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi. At this center, Dr Servello and his team perform about 30 to 40 DBS implants per year. The team has top-level experience in neuromodulation strategies for PD and other neurological disorders. The Clinical Rheumatology Unit, where Prof Ingegnoli works, is a formal Regional Reference Centre for Systemic Autoimmune Disease, with one of the largest cohorts of patients in Italy. This Unit has 25 beds for inpatient and outpatient and it is equipped with a preparation room for sample processing and a storage room equipped with freezers (-20°C and -80°C). The Istituto Maugeri IRCCS Bari is an important clinical and research center in Puglia for neuro-motor and neurodegenerative disorders. Dr. Minafra works as a senior physician at the Motor Neurorehabilitation Unit and has years of experience with DBS for PD. This center benefits from a state-of-the-art infrastructure covering both clinical and neuropsychological research on PD. About 10 patients per year are evaluated and referred for treatment of DBS to highly specialized centers, including the IRCCS Galeazzi Orthopedic Institute. The Biorobotics Institute of Scuola Superiore Sant'Anna is one of the leading research centers on bioengineering in Europe. The Computational Neuroengineering Laboratory led by Dr Mazzoni has a decade-long experience in neural simulations and analysis of neurophysiological signals and has already collaborated for years with the team of Prof. Isaías on the analysis of potential aDBS biomarkers. Data analysis tools of the laboratory range from information theory to machine learning and are complemented with the modeling of the inspected circuits. Computational infrastructures are available in the laboratory.

Subcontract

Inflammatory assay will be performed by subcontractors, as the centers involved in this study do not have laboratory facilities capable of performing the proposed analysis.

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

The Parkinson Institute Milan (ASST G.Pini-CTO) is one of the largest clinic for Parkinson's disease and related disorders and, together with the Maugeri IRCCS Bari, will ensure adequate and timely patient recruitment and data collection. The Parkinson Institute Milan is also a partner of the University Hospital Würzburg (Germany) where most of the technological advances used in this study were developed and are now available also in Milan. Thanks to this study, we will provide the

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

clinical infrastructures and know-how for the collection of clinical data to the Istituto Maugeri IRCCS Bari. Dr. Servello at the IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi is a worldwide opinion leader for DBS in neurological disorders. The Biorobotics Institute of the Scuola Superiore Sant'Anna (SSSA) is one of the best institutions for bioengineering both with great experience in clinical studies and simulations of neuronal networks. All the authors in this consortium have worked together before, as attested by numerous collaborative publications.

Each of the participating center has in-depth knowledge of the different scientific methods proposed and no single institution could cover the necessary expertise, range and depth of the proposed project, which further underlines the need for this consortium. It is important to emphasize that a breakthrough in our understanding of the supraspinal locomotion network and FOG can only be accomplished by a concerted effort, as previous research has shown that the topic of gait and balance is too complex to be elucidated by applying a single research approach. This study will translate sound multimodal, neurophysiological data into clinically relevant improvements, and will take advantage of a careful research design and the experience of a multicenter research team with complementary expertise, including neurologist, neurosurgeons and engineers with in-depth knowledge of specific topics of this study.

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

What is already know about this topic?

Despite being one of the main motor tasks, our understanding of human locomotion is largely unknown.¹⁹ Only recently have technological advances made it possible to record (subcortical) brain areas during freely walking in humans.^{12, 14}

Details on what is already know about this topic

Very few studies, many conducted by our group (12-14), have described STN LFP in patients with PD during gait. Some studies (50, 53), but not others (12, 14, 54), have shown a modulation of STN beta power during walking compared to standing. We also showed distinctive beta frequency modulation associated with locomotion in the STN of parkinsonian patients. (14) Uncertainties surrounding STN beta oscillations are even greater in the context of FOG. (13, 54, 55) Indeed, contrary to Anidi and coll., (55) we did not find any specific modulation of STN beta power, but showed a cortical-subthalamic decoupling in a low-frequency band (4-13 Hz) (Figure, (13)). Nevertheless, a recent preliminary work in two PD patients showed that aDBS driven by STN beta power was superior to cDBS in reducing the percent time of FOG and step-arrhythmicity during stepping-in-place. (56)

What this reasearch adds?



Understanding the cortical-subcortical oscillatory activity related to gait modulation and identification of biomarkers of gait derangements and FOG in PD.

Details on what this reasearch adds

This research will provide important and novel pathophysiological data on the functioning of the supraspinal locomotor network in humans with PD. We will describe for the first time the role of GPi in human gait. We will unmask the network derangements related to FOG, a dramatic problem for patients. We will identify symptom-specific and task-related biomarkers to promote novel neuromodulatory therapeutic strategies that will be used to personalize therapy (aDBS) and in the future also for home monitoring and home care solutions. This achievement will be a breakthrough that can be rapidly implemented in already available aDBS devices. In this study we will also evaluate whether DBS treatment can exert an immunomodulatory effect with potential modulation of neuroprotective and antioxidant pathways.

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



Our data will foster new patient-tailored therapeutic strategies and personalised-prevention strategies for gait disorders, falls and FOG in PD. Novel DBS devices will allow remote monitoring neuronal gait-related biomarkers for timely and appropriate medical intervention also from a distance. This will translate into a better quality of life for patients and caregivers, fewer hospitalizations and visits with reduced healthcare costs. The knowledge obtained will be of value for

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

several neurological disorders, including stroke and multiple sclerosis, which almost all involve impairment of gait.

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

An important aspect of our study is how aDBS devices will be used in clinical practice in the future. These new devices and our model will facilitate and reduce the programming time of DBS devices thus allowing more patients to have access to this treatment. Indeed, one of the factors limiting the use of DBS is the long programming time and the many outpatient visits. Before DBS implant, our in silico model could be used to test candidate brain targets and stimulation patterns. Then, a „self-programming“ device that can automatically adjust stimulation delivery will greatly improve the management of implanted patients with better clinical outcomes and less cost to the health care system. Our findings will also be a first step in defining the neuroprotective potential of DBS. In the context of a disease to date with no possibility of cure and with a prevalence increasing dramatically, the reliable identification of therapies that can slow disease progression is of paramount importance.

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

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	177.168,00	177.168,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	588.000,00	0,00	588.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing -	80.000,00	0,00	80.000,00	8,16
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	49.000,00	0,00	49.000,00	5,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	61.405,00	0,00	61.405,00	6,27
5 Patient Costs	14.600,00	0,00	14.600,00	1,49
6 IT Services and Data Bases	16.000,00	0,00	16.000,00	1,63
7 Travels	28.400,00	0,00	28.400,00	2,90
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	1,22
9 Dissemination	22.500,00	0,00	22.500,00	2,30
10 Overheads *	72.496,66	12.401,66	60.095,00	6,13
11 Coordination Costs	48.000,00	0,00	48.000,00	4,90
Total	1.169.569,66	189.569,66	980.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

Staff salary - DRG clinical procedures

Budget Justification	
1 Staff Salary	Staff salary of people involved in the project
2 Researchers' Contracts	Amount of researchers' contracts that will be recruited
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Rental of devices for multimodal gait analysis and high-density EEG during gait also in virtual reality
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	Materials for patients biological samples collections: syringes, vials, criovials. Bandages, electrodes, gel, alcohol, sensor clips, etc



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-2022-12376927

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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità



Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

3c Model Costs	None
4 Subcontracts	External support for the panel and analysis of human inflammation, including disposal, chemicals, consumables and personnel, etc.
5 Patient Costs	Patient insurance and travel costs
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	Travel, living, and accommodation for meeting and congresses for project dissemination
8 Publication Costs	Open access publications (N. 4)
9 Dissemination	Registration fees to present project results at national/international scientific congress
10 Overheads	Institutional indirect costs and general expenses, within 7% of MoH funding
11 Coordination Costs	Organization of 2 investigator meetings and a small scientific congress at the end of the project (kick of meeting, mid-meeting) and courier cost for samples



 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Proposed total budget UO1 Institution: ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini - CTO (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	80.615,00	80.615,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	190.000,00	0,00	190.000,00	46,85
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	40.000,00	0,00	40.000,00	9,86
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	26.000,00	0,00	26.000,00	6,41
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	31.080,00	0,00	31.080,00	7,66
5 Patient Costs	14.600,00	0,00	14.600,00	3,60
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	11.400,00	0,00	11.400,00	2,81
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	2,96
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	1,97
10 Overheads	30.143,00	5.643,00	24.500,00	6,04
11 Coordination Costs	48.000,00	0,00	48.000,00	11,83
Total	491.838,00	86.258,00	405.580,00	100,00

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MAD-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Budget Justification	
1 Staff Salary	PI team and project supervision (3m/y), 2 Neurologist (2m/y each), 1 Reumatologist (1m/y)
2 Researchers' Contracts	n. 1 MD and n.1 biomedical engineer for clinical evaluations and tests, laboratory setup, equipment installation and data acquisition and preprocessing.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Rental of devices for multimodal gait analysis and high-density EEG during gait also in virtual reality
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	Materials for patients biological samples collections: syringes, vials, criovials. Bandages, electrodes, gel, alcohol, sensor clips, etc.
3c Model Costs	None
4 Subcontracts	External support for the panel and analysis of human inflammation, including disposal, chemicals, consumables and personnel, etc.
5 Patient Costs	Patient insurance and travel costs
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	Travel, living, and accommodation for meetings and congresses
8 Publication Costs	Open access publication costs will include pre-submission service, publications; color page print and page charge when applicable.
9 Dissemination	Registration costs for participation to national or international congresses to present project results
10 Overheads	Institutional indirect costs and general expenses, within 7% of MoH funding
11 Coordination Costs	Organization of 2 investigator meetings and a small scientific congress at the end of the project (kick of meeting, mid-meeting) and courier cost for samples shipment

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Proposed total budget UO2 Institution: Istituti Clinici Scientifici Maugeri (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	54.400,00	54.400,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	246.000,00	0,00	246.000,00	61,83
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	40.000,00	0,00	40.000,00	10,05
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	23.000,00	0,00	23.000,00	5,78
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	30.325,00	0,00	30.325,00	7,62
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	16.000,00	0,00	16.000,00	4,02
7 Travels	9.000,00	0,00	9.000,00	2,26
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	9.500,00	0,00	9.500,00	2,39
10 Overheads	27.853,00	3.808,00	24.045,00	6,04
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	456.078,00	58.208,00	397.870,00	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-2022-12376927



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Budget Justification

1 Staff Salary	Senior physician (2m/y), MD collaborator (2m/y), neurophysiologist (1m/y), biologist (1m/y)
2 Researchers' Contracts	n. 2 researchers collaborators to hire, n.1 neurophysiologist and 1 physiotherapist
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Rental of devices for multimodal gait analysis and high-density EEG during gait also in virtual reality
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	Materials for patients biological samples collections: syringes, vials, cryovials. Bandages, electrodes, gel, alcohol, sensor clips, etc
3c Model Costs	None
4 Subcontracts	External support for digitalization services
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	dedicated SW and Data Base creation and management
7 Travels	researchers' travels for meetings and research activities in the centres involved
8 Publication Costs	None
9 Dissemination	Researchers' travels for meetings, national/international congresses and research activities in the centers involved
10 Overheads	Indirect costs supporting research development/actions
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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Proposed total budget UO3 Institution: IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi (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	20.615,00	20.615,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	24.000,00	0,00	24.000,00	76,03
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	9,50
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	2.500,00	0,00	2.500,00	7,92
10 Overheads	3.508,00	1.443,00	2.065,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	53.623,00	22.058,00	31.565,00	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-2022-12376927



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Budget Justification

1 Staff Salary	PI 1m/y; 1 neurosurgeon for 2 m/y
2 Researchers' Contracts	One research contract for 2 years at 50%
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	None
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	None
3c Model Costs	None
4 Subcontracts	None
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	PI travels for meetings
8 Publication Costs	None
9 Dissemination	Registration fees to present project results at national/international scientific congress
10 Overheads	Institutional indirect costs and general expenses, within 7% of MoH funding
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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Proposed total budget UO4 Institution: Sant'Anna Scuola Universitaria Superiore Pisa (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	21.538,00	21.538,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	128.000,00	0,00	128.000,00	88,28
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	5.000,00	0,00	5.000,00	3,45
8 Publication Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
9 Dissemination	2.500,00	0,00	2.500,00	1,72
10 Overheads	10.992,66	1.507,66	9.485,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	168.030,66	23.045,66	144.985,00	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-2022-12376927



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

Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione
Generale Sanità

Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Budget Justification

1 Staff Salary	PI salaries 2 m/y
2 Researchers' Contracts	1 senior fellow 100% x 3 years + 1 junior fellow 100% x 3 years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	None
3a.2 Equipment (buying)	None
3b Supplies	None
3c Model Costs	None
4 Subcontracts	None
5 Patient Costs	None
6 IT Services and Data Bases	None
7 Travels	Travel, living, and accommodation for meeting and research activities in the centers involved
8 Publication Costs	None
9 Dissemination	Registration costs for participation to national or international congresses to present project results
10 Overheads	Institutional indirect costs
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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Principal Investigator Data

Cognome: ISAIAS
 Nome: IOANNIS UGO
 Genere: M
 Codice fiscale: SSINSG79D06G388M
 Documento: Carta d'identità, Numero: AV7651924
 Data di nascita: 06/04/1979
 Luogo di nascita: Pavia
 Provincia di nascita: PV
 Indirizzo lavorativo: 17A ROMERO, PAVIA, IT27100, ITALY
 Città: Milano
 CAP: 20126
 Provincia: MI
 Email: iuisaias@yahoo.it
 Altra email: Ioannis.Isaias@asst-pini-cto.it
 Telefono: +393407001048
 Qualifica: Medico Neurologo e Fisiologo, Direttore UOC, Professore Ordinario
 Struttura: Neurologische Klinik
 Istituzione: Universitätsklinikum Würzburg e Julius-Maximilians-Universität Würzburg
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: ASST Gaetano Pini CTO
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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

 <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-2022-12376927	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Regione Lombardia - Direzione Generale Sanità	Applicant/PI Coordinator: ISAIAS IOANNIS UGO

Project validation result



