

DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE

N. 522 del - 9 MAG 2024

Convenzione tra il Ministero della Salute e la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377968, dal titolo "AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers" - P.I. Prof. Lucio Tremolizzo - afferente al secondo avviso pubblico PNRR - CUP: H53C24000210006

IL DIRETTORE GENERALE

Richiamata la deliberazione n. 3 del 01.01.2023 con la quale il Consiglio di Amministrazione della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, prendendo atto del Decreto del Presidente della Regione Lombardia n. 993 del 27.12.2022, ha nominato il dott. Silvano Casazza quale Direttore Generale della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza con decorrenza dal 1.1.2023 sino al 31.12.2027;

Richiamata, altresì, la deliberazione n. 7 del 01.01.2023, con la quale il Consiglio di Amministrazione prende atto che, a far data dal 01.01.2023, la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori succede a titolo universale in tutti i rapporti giuridici attivi e passivi, compresi quelli economici, che risultano in capo alla ASST di Monza alla data del 31.12.2022;

Ricordato che – secondo quanto previsto dall'art. 16 dello Statuto di questo Ente – *“al Direttore Generale compete la gestione della Fondazione”*;

Richiamata la deliberazione n. 17 del 27.03.2023 con cui il Consiglio di Amministrazione di questa Fondazione – al fine di assicurare la semplificazione dei procedimenti amministrativi e garantire la dovuta tempestività e celerità nell'adozione di atti e provvedimenti - ha attribuito al Direttore Generale alcune deleghe di funzioni e di firma, come da prospetti allegati alla succitata deliberazione;

Visti

- 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;
- 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”;
- la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;
 - 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;
 - 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;
 - il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico; b. Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia (pubblicato in data 24 aprile 2023, con avviso di avvenuta pubblicazione all'Ente tramite Workflow della ricerca in data 25 maggio 2023 - ID 2023011735);

Dato atto che

- in ragione di quanto sopra, il P.I., Prof. Lucio Tremolizzo, dipendente dell'Università degli Studi Milano Bicocca e con funzioni assistenziali presso la S.C. Neurologia della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, ha inviato al Ministero della Salute la necessaria Letter Of Intent (LOI) e successivo progetto specifico nei termini di cui al citato avviso pubblico;
- il Ministero della Salute, con nota Workflow della ricerca, in data 8 aprile 2024 (ID 2024003570), ha comunicato alla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, quale Soggetto attuatore-beneficiario, che la valutazione della proposta progettuale inviata dal P.I. ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

Precisato che per il Progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377968, dal titolo “AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers” il Ministero ha previsto un

finanziamento totale pari ad € 950.000,00 (novecentocinquantamila/00) così suddiviso tra le U.O. partecipanti:

- € 304.580,50 (trecentoquattromilacinquecentoottanta/50) alla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (U.O. 1);
- € 265.360,00 (duecentosessantacinquemilatrecentosessanta/00) alla Università degli Studi di Milano (U.O. 2);
- € 157.660,00 (centocinquantasettemilaseicentosessanta/00) alla Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù (U.O. 3);
- € 222.399,50 (duecentoventiduemilatrecentonovantanove/50) alla Università degli Studi di Bari (U.O. 4);

Dato atto che l'accettazione del finanziamento sopra citato da parte della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori prevede la sottoscrizione di specifica convenzione tra il Ministero della Salute, la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori e il P.I. Prof. Lucio Tremolizzo, allegata al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale, della durata di 24 mesi eventualmente prorogabile di ulteriori 6 mesi, come da comunicazione WorkFlow del 30 aprile 2024 – ID 2024004459;

Rilevato che il finanziamento di cui sopra sarà utilizzato per la copertura dei costi sostenuti dalla Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, dalla U.O. 2 (Università degli Studi di Milano), dalla U.O. 3 (Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù) e dalla U.O. 4 (Università degli Studi di Bari), partecipanti secondo lo schema di budget ricompreso nella convenzione (Sez. 6), parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Dato atto di avere preventivamente trasmesso il presente provvedimento al Direttore della S.C. Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità, che provvederà a:

- contabilizzare il contributo di € 950.000,00 (novecentocinquantamila/00) sul conto economico 75.10.04.10 "CONTRIBUTI VINCOLATI DA MEF - PNRR (EXTRA FONDO) – VINCOLATI" del Bilancio 2024, sezionale ricerca;
- registrare i costi al verificarsi degli stessi e che saranno finanziati con il suddetto contributo;

Precisato che la rendicontazione del Progetto, come stabilito dalla convenzione all'art. 5, co.1, nn. 13) 14) e 15), attraverso il sistema informatico ReGiS e il portale Workflow della Ricerca, è effettuata dal P.I. con il supporto del personale della Direzione Scientifica;

Preso atto dell'attestazione del Responsabile del Procedimento, Dott.ssa Lavinia Vercesi, Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica (Decreto n. 597 del 28/09/2023), circa la correttezza formale e sostanziale del presente provvedimento;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico f.f., espressi ai sensi delle norme legislative e statutarie;

DECRETA

per le motivazioni citate in premessa e che qui si intendono integralmente trascritte e riportate:

1. di approvare e stipulare la convenzione con il Ministero della Salute, allegata al presente

provvedimento quale parte integrante e sostanziale, volta alla regolamentazione dello svolgimento del Progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377968, dal titolo "AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers" afferente al secondo avviso pubblico PNRR;

2. di autorizzare il Prof. Lucio Tremolizzo, dipendente dell'Università degli Studi Milano Bicocca e con funzioni assistenziali presso la S.C. Neurologia della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, a realizzare il progetto in argomento;
3. di dare atto di aver preventivamente trasmesso il presente provvedimento al Direttore della S.C. Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità, che provvederà a:
 - contabilizzare il contributo di € 950.000,00 (novecentocinquantamila/00) sul conto economico 75.10.04.10 "CONTRIBUTI VINCOLATI DA MEF - PNRR (EXTRA FONDO) – VINCOLATI" del Bilancio 2024, sezionale ricerca;
 - registrare i costi al verificarsi degli stessi e che saranno finanziati con il suddetto contributo;
4. di dare atto che la rendicontazione del Progetto, come stabilito dalla convenzione all'art. 5, co.1, nn. 13) 14) e 15), attraverso il sistema informatico ReGiS e il portale Workflow della Ricerca, è effettuata dal P.I. con il supporto del personale della Direzione Scientifica;
5. di dare atto dell'attestazione del Responsabile del Procedimento, Dott.ssa Lavinia Vercesi, Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica (Decreto n. 597 del 28/09/2023), circa la correttezza formale e sostanziale del presente provvedimento;
6. di dare altresì atto che il presente provvedimento è immediatamente esecutivo e sarà pubblicato all'Albo Pretorio ai sensi dell'art. 17, della Legge Regionale n. 33/2009 e ss.mm.ii.

Il Direttore Generale
(Silvano Casazza)



Esprimono parere favorevole:

Direttore Amministrativo: Antonietta Ferrigno

Direttore Sanitario: Aida Andreassi

Direttore Scientifico f.f.: Andrea Biondi





Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



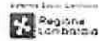
Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI CRISI E RESILIENZA



Ministero della Salute



Fondazione IRCCS
San Gerardo dei Tintori



Regione
Lombardia

Allegato al decreto del Direttore Generale n.

522

del

9

MAG. 2024

Convenzione tra il Ministero della Salute e la Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377968, dal titolo "AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers" - P.I. Prof. Lucio Tremolizzo - afferente al secondo avviso pubblico PNRR - CUP: H53C24000210006

Il Responsabile del Procedimento

Dirigente Amministrativo assegnato alla Direzione Scientifica: Dott.ssa Lavinia Vercesi

Visto di conformità economica

Il Direttore S.C. Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità: Toni Genco

Copia non utilizzabile per legali

**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 Ex Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità, Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, il Soggetto attuatore-beneficiario **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori** e il Principal Investigator della ricerca **Lucio Tremolizzo**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto della sezione **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice WFR PNRR-MCNT2-2023-12377968, dal titolo **“AGAINST AD 2 - AddressinG BRAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers”** afferente al secondo avviso pubblico PNRR.

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 e ss.mm.ii.;

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 Circolare del 28 marzo 2024, n. 13 "Integrazione delle Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti Attuatori. Adozione delle Appendici tematiche: La prevenzione e il controllo del conflitto di interessi ex art. 22 Reg. (UE) 2021/241; La duplicazione dei finanziamenti ex art. 22 par. 2 lett. c) Reg. (UE) 2021/241";

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 annessa tabella A ha distinto gli interventi di cui alla Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 – "Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del Servizio Sanitario Nazionale" del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza nei sub-interventi, per risorse complessive pari a €524.140.000,00 così ripartite:

- 2.1.1 – progetti di ricerca finanziati con voucher Proof of concept, per € 100.000.000,
- 2.1.2 – progetti di ricerca finanziati per Malattie rare e Tumori rari, per € 100.000.000
- 2.1.3 – progetti di ricerca finanziati per Malattie altamente invalidanti, per € 324.140.000;

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 del primo avviso pubblico PNRR - Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1;

VISTO il secondo avviso pubblico PNRR del 14 aprile 2023, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Dicastero il 5 maggio 2023, al n. 541, per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR, Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1, sulle tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori Rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. *Innovazione in campo diagnostico*; b.



Innovazione in campo terapeutico; 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT1) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione; b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia;

VISTO il decreto del Ministro della salute del 28 dicembre 2023 n.136, registrato dall'Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 19 gennaio 2024 con n.62 e dalla Corte dei conti in data 5 febbraio 2024 con n.263 con il quale, a seguito delle risultanze della graduatoria dei progetti di ricerca afferenti al primo avviso pubblico PNRR, approvata con decreto direttoriale n.27 del 2 novembre 2022, è modificata l'allocazione delle risorse finanziarie indicate nell'allegato 1 del sopracitato decreto ministeriale 1° aprile 2022 assegnate al secondo avviso pubblico PNRR per i progetti di ricerca sulle seguenti tematiche progettuali: Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socioassistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto n.5 del 29 marzo 2024 del Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute, registrato dall'ufficio centrale di bilancio presso questo Ministero in data 4 aprile 2024 al n.225, con il quale, in osservanza alle disposizioni del Comitato tecnico sanitario, sezione c) espresse all'unanimità nella riunione del 26 marzo 2024, è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca del secondo avviso pubblico PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Tumori Rari, Malattie Rare, Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Innovazione in campo diagnostico; Innovazione in campo terapeutico), Malattie Croniche non Trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), e sono stati individuati i Destinatari istituzionali e i Principal Investigator;

VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 30 ottobre 2023, n. 196, recante il nuovo «Regolamento di organizzazione del Ministero della salute» ai sensi dell'articolo 6-bis del decreto legge 11 novembre 2023, n. 173, che abroga il precedente Regolamento di organizzazione di cui al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 3 gennaio 2024, recante la disciplina transitoria dell'assetto organizzativo del Ministero della Salute previsto dal D.P.C.M. 30 ottobre 2023, n. 196;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica del 21 febbraio 2024 registrato alla Corte dei conti il 29 febbraio 2024 al n. 433 con il quale il dott. Giovanni Leonardi è stato nominato Capo ad interim del Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie del Ministero della salute;

TENUTO CONTO che la ex Direzione generale della Ricerca e dell'innovazione in sanità risulta attualmente priva di titolare;

VISTO il decreto del Ministro della Salute del 4 marzo 2024, comunicato agli organi di controllo, con il quale per il corrente esercizio finanziario ai dirigenti generali titolari dei Centri di responsabilità amministrativa, sulla base delle linee programmatiche, degli obiettivi strategici e dei risultati attesi definiti nella Direttiva generale per l'attività amministrativa e la gestione per l'anno 2024, emanata dal Ministro della Salute in data 29 febbraio 2024 e in corso di registrazione, sono stati assegnati i contingenti delle risorse umane, nonché le risorse economico-finanziarie indicate nei rispettivi programmi di spesa e relative azioni sottostanti dello stato di previsione del Ministero della Salute;

CONSIDERATO che il citato decreto del 4 marzo 2024 ha assegnato al Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie anche le risorse economico-finanziarie del programma 17.20 Ricerca per il settore della sanità pubblica, con le relative azioni sottostanti;

VISTO il decreto del Ministro dell'8 aprile 2015, recante "Individuazione degli uffici dirigenziali di livello non generale";

VISTO il decreto direttoriale del 22 febbraio 2022, registrato dalla Corte dei Conti in data 23 marzo 2022 al numero 670, con il quale ai sensi dell'art. 19, comma 5, del D. Lgs. n. 165/2001, è stato conferito, alla Dr.ssa Maria Teresa Camera D'Afflitto, Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'Innovazione in sanità, l'incarico dirigenziale non generale di durata triennale, a decorre dal 1° marzo 2022 fino al 28 febbraio 2025;

CONSIDERATO che l'Ufficio 3 di questa Direzione generale è competente, tra l'altro, alla sottoscrizione, al monitoraggio e alla verifica dei progetti di ricerca concernenti gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS);



TENUTO CONTO che dal 1° aprile 2024 l'incarico di direttore dell'Ufficio 3 ex DGRIC risulta vacante a seguito del collocamento a riposo del Dirigente titolare;

VISTO il decreto del Capo Dipartimento ad interim del 22 aprile 2024 con il quale è stata affidata alla dott.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto la sottoscrizione delle convenzioni relative ai progetti di ricerca di cui al 2° avviso pubblico nell'ambito del PNRR, sia relativamente agli IRCCS che relativamente a tutti gli altri soggetti attuatori-beneficiari delle risorse ovvero Regioni e Province autonome e Istituto superiore di sanità;

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma Workflow della ricerca in data 8 aprile 2024 con il quale è stato comunicato al Soggetto attuatore-beneficiario 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 dalla **Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto** – Direttore dell'Ufficio 4 della Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "Ex DGRIC")

e

il Soggetto attuatore-beneficiario **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori** del progetto, rappresentato dal Dott. **Claudio Cogliati** in qualità di legale rappresentante, codice fiscale **12698710964** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il/la dott. **Lucio Tremolizzo** (codice fiscale **TRMLCU74D30F205K**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MCNT2-2023-12377968** dal titolo "**AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers**"

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 **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori** codice fiscale **12698710964**;
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il/la dott. **Lucio Tremolizzo**, codice fiscale **TRMLCU74D30F205K**;

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MCNT2-2023-12377968** dal titolo "**AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers**", 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 dal presente 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 31 agosto 2024, 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 attuatore-beneficiario entro e non oltre 15 giorni dall'invio della presente convenzione da parte del Ministero per la sottoscrizione provvede alla restituzione della convenzione firmata dal legale rappresentate e controfirmata dal Principal Investigator, tramite il sistema di monitoraggio del WFR, accompagnata dalla comunicazione del codice CUP MASTER 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 attuatore-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 Ex DGRIC che dovrà essere restituito firmato digitalmente;
 - g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **€950.000,00 (novecentocinquantamila/00)** a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziato in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022, modificato con decreto ministeriale del 28 dicembre 2023 n.136, 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 dai 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 dal presente avviso pubblico 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 pubblico, 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 Ex DGRIC, 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 Ex DGRIC 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 Ex DGRIC, 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 Ex DGRIC 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 attuatore-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'area 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 dal presente avviso pubblico 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 Ex DGRIC del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente

- articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore-beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore-beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore-beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto attuatore-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 nel presente avviso pubblico 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 massimo complessivo pari al 70% 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 pari al 30% (ovverosia fino al 100% della richiesta complessiva) 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 corrisondersi 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 Ex DGRIC 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 ovvero sia 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 dal presente avviso pubblico;
 - 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 del presente avviso pubblico; 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 Ex DGRIC 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 pubblico 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
Dr.ssa Maria Teresa Camera d'Afflitto - Direttore dell'Ufficio 4
Ex Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore-beneficiario **Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori,**
Claudio Cogliati, codice fiscale **CGLCLD56E04C523H** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **Lucio Tremolizzo**, codice fiscale **TRMLCU74D30F205K**

Copia non utilizzabile per fini legali

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

1 - General information

Project code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Project topic: E1 Malattie croniche non trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: innovazioni in campo diagnostico
PI / Coordinator: Tremolizzo Lucio	Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Proposal title: AGAINST AD 2 - AddressinG brAIN choleSterol meTabolism in Alzheimer's Disease to identify novel disease biomarkers

Duration in months: 24

MDC primary: Neurologia

MDC secondary: Cardiologia-Pneumologia

Project Classification IRG: Brain Disorders and Clinical Neuroscience

Project Classification SS: Clinical Neuroscience and Neurodegeneration - CNN

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

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

Project total financing request to the MOH: € 950.000

Free keywords: dementia, cholesterol, biomarker, CSF, serum

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

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

BACKGROUND- Alterations of cholesterol homeostasis in the central nervous system (CNS) have been associated to various neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease (AD). Cholesterol transport in the CNS is mediated by lipoproteins similar to plasma HDL, mainly containing apolipoprotein E, and undergoing biogenesis and maturation processes similar to that observed in plasma. Data obtained by the proponents suggest that cholesterol esterification, a key step in cholesterol metabolism, is hampered in AD.

OBJECTIVE AND SPECIFIC AIMS- The overall objective of AGAINST-AD 2 is to investigate the relationship between CSF and plasma lipid profiling, with specific focus on cholesterol esterification, and disease severity and progression in AD patients (both clinical and, in a selected subgroup, by imaging).

The project is structured in three work packages (WP), each with specific aims.



WP1- Patients recruitment and follow-up by OU1 and OU3, aimed at identifying, characterize, and follow the AD population (all subjects characterized by positive CSF biomarkers, i.e., A+T+N+), including both (a) mild-to-moderate dementia (n=150), (b) mild cognitive impairment (prodromal AD) (n=20) and (c) subjective cognitive decline-plus subjects (preclinical AD) (n=20). Furthermore, this WP will collaterally take advantage of a group of patients already identified by the OU1 within a collaborative project (AGAINST-AD): n=70 AD mild dementia patients (A+T+N+), recruited between 2019 and 2022 at the OU1, and presently still followed by the same Unit.

WP2 - Evaluation of lipid profiling in plasma and CSF of enrolled patients - is aimed at characterizing lipid profiling in CSF and plasma of the enrolled AD patients and subjects. Analysis will be carried out by OU2, University of Milano, on CSF and plasma samples collected at diagnosis (baseline) and on plasma samples collected at follow-up visits (every 6 months). In addition, OU4, University of Bari, will assess markers of mitochondrial functionality.

WP3 - Assessment of the relationship of plasma and CSF lipid profiling with disease severity and progression - is designed to evaluate the relationship between CSF and plasma biomarkers identified within WP2 and disease severity and progression.

ANTICIPATED OUTPUT- The information collected within the AGAINST-AD 2 project will (i) clarify the relation between plasma and CSF lipid profiling and disease severity and progression in AD patients, aimed at the identification of potential biomarkers of AD progression; (ii) identify novel biomarkers for the diagnosis and monitoring of AD patients, and (iii) set the basis for the identification of novel therapeutic approaches.

FEASIBILITY- The AGAINST-AD 2 project has been designed to follow the AGAINST-AD project which completely fulfilled the proposed aims. The success of AGAINST-AD 2 will be warranted by the strict collaboration among the involved investigators, that will take care of the proposed WPs in an integrated manner. A multidisciplinary team has been created on the basis of scientific excellence and willingness to collaborate. The integration between the imperative availability of clinical parameters and biological human samples, the expertise on cholesterol metabolism evaluation, and the consolidated statistical and clinical data management expertise, will allow to perform a study aimed at identifying novel biomarkers of AD severity and progression, and potential novel therapeutic targets.

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio



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

Yes

2 - Participants & contacts

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	09314190969	Neurology Unit	Coordinating center; selection and recruitment of patients; full characterization; ApoE genotyping; coordinating center for sample storage and sample blind codification (WP1, WP3)		X
2 - Università degli Studi di Milano	80012650158	Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Centro Grossi Paoletti	biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples (WP2, WP3)		
3 - Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù	05205490823	Neurology Unit	Selection and recruitment of patients; full characterization (WP1)	X	X
4 - Università degli Studi di Bari	80002170720	Department of Biosciences, Biotechnologies and Environment	biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples (WP2, WP3)	X	

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - APPOLLONIO ILDEBRANDO	Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	selection and characterization of patients
2 - CALABRESI LAURA	Università degli Studi di Milano	coordinator of OU2; biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples
3 - IAMETTI STEFANIA	Università degli Studi di Milano	biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples
4 - Grimaldi Luigi Maria Edoardo	Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù	coordinator of OU3; selection and characterization of patients
5 - Barile maria	Università degli Studi di Bari	coordinator of OU4; biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples
6 Under 40 - smorlesi giovanni	Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù	selection and characterization of patients
7 Under 40 - CATAACCHIO CLAUDIA RITA	Università degli Studi di Bari	genetic analysis

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - APOLLONIO ILDEBRANDO	X			17/10/1960	M
2 - CALABRESI LAURA				05/08/1961	F
3 - IAMETTI STEFANIA				12/03/1960	F
4 - Grimaldi Luigi Maria Edoardo				02/02/1957	M
5 - Barile maria				28/08/1959	F
6 Under 40 - smorlesi giovanni				24/05/1989	M
7 Under 40 - CATACCIO CLAUDIA RITA				20/06/1984	F

Responsible who requests CE authorization: Tremolizzo Lucio

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 - SEMINARA MARINA	Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù	05/10/1994	F	selection and characterization of patients; neuropsychological evaluation	MSci	freelance psychologist
1 - Tolomeo Maria	Università degli Studi di Bari	14/05/1989	F	biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples;	PhD	research fellow, University of Calabria
2 - TRIPICCHIO MARTINA	Università degli Studi di Bari	11/01/1997	F	biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples;	MSci	research fellow, University of Calabria

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: "San Gerardo" hospital, via Pergolesi 33, Monza, 20900 MB, Italy

PEC: protocollo@pec.irccs-sangerardo.it

Operative Unit Number 2:

Address: via Festa del Perdono 7, Milano, 20122 MI, Italy

PEC: unimi@postecert.it

Operative Unit Number 3:

Address: Contrada Pietrapollastra - Pisciotto, Cefalù, 90015 PA, Italy

PEC: protocollo@pec.hsrgiglio.it

Operative Unit Number 4:

Address: Piazza Umberto I, Bari, 70121 BA, Italy

PEC: universitabari@pec.it

Sent date: 10/07/2023 20.46

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: N/A

PEC: N/A

Copia non utilizzabile per fini legali

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Tremolizzo

First Name: Lucio

Title: Principal investigator

Nationality: Italiana

Date of birth: 30/04/1974

Official H index (Scopus or Web of Science): 32.0

Scopus Author Id:57200719476

ORCID ID:0000-0003-0473-6560

RESEARCH ID:AFM-1578-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology Unit

Street: U8, via Cadore 48

Postcode / Cedex: 20900

Phone:+393494029039

Last name at birth: Tremolizzo

Gender: M

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Place of Birth: Milano

Town: Monza



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano-Bicocca, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Cerebrovascular Diseases	2009	2010
University of Milano-Bicocca, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	2003	2008
University College London, Institute of Neurology, UK	Specialization / Specializzazione	Post Graduate Diploma in Clinical Neurology	2005	2006
University of Milano-Bicocca, Italy / University of Illinois at Chicago, USA	PhD	Neuroscience	2001	2003
University of Milano, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1993	2000

Personal Statement:

The AGAINST-AD 2 project is designed to test the central hypothesis that CSF and plasma biomarkers of cholesterol esterification are linked to disease severity and progression in Alzheimer's Disease. The project design starts from a previous project granted by the Ministry of University (PRIN 2017PFYK27), coordinated by Laura Calabresi and conducted in collaboration with me. I will be coordinating the project, with a special focus on selection and characterization of patients along the AD continuum. I have a long term experience in the field. Our outpatient facility follows an enormous amount of patients and we routinely practice lumbar puncture in day hospital. Finally, I coordinate the activity of a laboratory for CSF determinations and ApoE genotyping.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano-Bicocca	School of Medicine and Surgery	Monza, Italy	associate professor of neurology	2019	2023
Foundation IRCCS "San Gerardo dei Tintori"	Neurology Unit	Monza, Italy	clinical neurologist (dirigente medico di primo livello)	2014	2023
University of Milano-Bicocca	School of Medicine and Surgery	Monza, Italy	assistant professor of neurology (tenured, RTD-B)	2016	2019
University of Milano-Bicocca	School of Medicine and Surgery	Monza, Italy	assistant professor of neurology (untenured, RTD-A)	2013	2016
University of Milano-Bicocca	School of Medicine and Surgery	Monza, Italy	research assistant	2009	2012
Royal Free and Medical College	Department of Neuroscience	London, UK	honorary research assistant	2005	2006
Hospital "San Gerardo dei Tintori"	Neurology	Monza, Italy	resident in neurology	2003	2008
University of Illinois at Chicago	Psychiatric Institute	Chicago, Illinois, USA	post doctoral research assistant	2001	2003

Other awards and honors

- several invited presentations and/or session chairman at national and local meetings (e.g., SIN, SINS, SINDem)
- SINDem BPSD study group board
- Scientific board AIMFT (Italian Association for FTD)
- 2008 Grant ENS Neurologist in Training
- 2008 Grant MSCF-CT-2005-029703 Neurotrain/FENS
- 2007 Grant MSCF-CT-2005-029703 Neurotrain/FENS
- 2006 Travel Allowance Boehringer Ingelheim Fonds
- 2005-2006 Grant Marie Curie Actions
- 2005 and 2006 SIN fellowshisp
- 2004 FENS fellowship

Other CV informations

Prof. Tremolizzo wrote more than 180 peer-reviewed papers and some books (see "Manuale di Semeiotica Medica. Il Metodo Clinico Passo dopo Passo") on neuropsychiatric disorders and his main clinical focus is dementia and BPSD. He has long term experience in both clinical trials and direct management of patients. Specifically, he works at the Memory Clinic and at the ALS center of the Foundation IRRCS "San Gerardo dei Tintori", Monza, Italy.

Finally, he coordinates the activity of a laboratory of neurobiology (LabNeuBio at the UniMIB) focusing on biomarker development and standardized assessment.

Active member of genetic and clinical consortia (dementia and ALS fields: EADB, SLALOM, EURALS, EUROMOTOR, ITALSGEN), besides scientific societies (SIN, SINS, SINDem, AIMFT, ISHN).

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors in dementia: A systematic review	Review	998224	16	2022	10.3389/fnins.2022.998224	36203811	2	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A Case of Reversible Dementia Due to a Strictly Fruitarian Diet: If an Apple a Day Keeps the Doctor Away, a Fruitarian Diet Throws Your Mind Away	Article	e784-e786	11	2021	10.1212/CPJ.0000000000001095	34840910	0	L
Blood-Based Biomarkers of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Central Role for Periphery?	Review	1525	11	2021	10.3389/ciagnostics.11091525	34573867	10	L
Coming to Terms with a Conundrum: A Case of Primary Progressive Apraxia of Speech due to Corticobasal Degeneration?	Article	483-489	13	2021	10.1159/000517367	34413751	0	L
Delirium in your house: a survey during General Practitioner-programmed home visits	Article	2747-2751	33	2021	10.1007/s40520-021-01806-1	33604822	3	F
Serum naturally occurring anti-TDP-43 auto-antibodies are increased in amyotrophic lateral sclerosis	Article	1978	11	2021	10.1038/s41598-021-81599-5	33479441	5	L
Serum DBI and biomarkers of neuroinflammation in Alzheimer's disease and delirium	Article	1003-1007	42	2021	10.1007/s10072-020-04608-x	32705487	9	L
ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS): normative values for the Italian population and clinical usability	Article	835-841	41	2020	10.1007/s10072-019-04154-1	31807998	9	F
Tailored Exercise Training Counteracts Muscle Disuse and Attenuates Reductions in Physical Function in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis	Article	1537	10	2019	10.3389/fphys.2019.01537	31920728	11	L
Irisin and BDNF serum levels and behavioral disturbances in Alzheimer's disease	Article	1145-1150	40	2019	10.1007/s10072-019-03781-y	30810826	11	L
Voluptuary Habits and Risk of Frontotemporal Dementia: A Case Control Retrospective Study	Article	335-340	60	2017	10.3233/JAD-170260	28946566	6	F
Inefficient skeletal muscle oxidative function flanks impaired motor neuron recruitment in Amyotrophic Lateral Sclerosis during exercise	Article	2951	7	2017	10.1038/s41598-017-02811-z	28592858	7	L
Multifunctional liposomes interact with Abeta in human biological fluids: Therapeutic implications for Alzheimer's disease	Article	60-65	108	2017	10.1016/j.neuint.2017.02.012	28238790	24	L
Behavioural But Not Cognitive Impairment is a Determinant of Caregiver Burden in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Article	191-4	75	2016	10.1159/000445110	27045954	18	F
BDNF Serum Levels with Respect to Multidimensional Assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Article	192-8	16	2016	10.1159/000441916	26745714	10	F
Beta-amyloid plasma levels in adolescents with anorexia nervosa of the restrictive type	Article	154-7	71	2015	10.1159/000381399	25998413	0	L
First report of PSEN2 mutation presenting as posterior cortical atrophy	Article	249-51	29	2015	10.1097/WAD.0000000000000052	25010293	14	F
Muscle ultrasonography for detecting fasciculations in frontotemporal dementia	Article	546-50	15	2014	10.3109/21678421.2014.913636	24863345	9	F
Primitive reflexes in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and correlates	Article	1196-202	261	2014	10.1007/s00415-014-7342-7	24728376	10	F



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Novel therapeutic targets in neuropsychiatric disorders: the neuroepigenome	Review	1831-9	20	2014	10.2174/1361612911319990535	23888953	5	F

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

** Autocertificated

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias	Article	412-436	54	2022	10.1038/s41588-022-01024-z	35379992	113
Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores	Article	3417	12	2021	10.1038/s41467-021-22491-8	34099642	78
miR-129-5p: A key factor and therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis	Article	101803	190	2020	10.1016/j.pneurobio.2020.101803	32335272	22
Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene	Article	1268-1283.e6	97	2018	10.1016/j.neuron.2018.02.027	29566793	332
Phenotypic heterogeneity in seven Italian cases of aceruloplasminemia	Article	36-42	51	2018	10.1016/j.parkreldis.2018.02.036	29503155	21
Multifunctional liposomes interact with Abeta in human biological fluids: Therapeutic implications for Alzheimer's disease	Article	60-65	108	2017	10.1016/j.neuint.2017.02.012	28238790	20
TBK1 mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis: Genetic and functional characterization	Article	869-875	88	2017	10.1136/jnnp-2017-316174	28822984	28
Extrapyramidal and cognitive signs in amyotrophic lateral sclerosis: A population based cross-sectional study	Article	324-30	16	2015	10.3109/21678421.2015.1040028	25967544	25
Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study	Article	708-16	75	2014	10.1002/ana.24150	24706338	61
Whole-blood global DNA methylation is increased in amyotrophic lateral sclerosis independently of age of onset	Article	98-105	15	2014	10.3109/21678421.2013.851247	24224837	41

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN	University of Milano-Bicocca	2017	AGAINST-AD - tArGeting brAln cholesterol traNSporT in Alzheimer's Disease	Collaborator	483.070,00	https://prin.mur.gov.it
FENS	University of Milano-Bicocca	2012	Timelines in neurology and neuroscience	Coordinator	1.000,00	FENS

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.3 CO-PI Profile

Last Name: APOLLONIO
First Name: ILDEBRANDO

Last name at birth:
Gender: M

Title: selection and characterization of patients

Country of residence: ITALY

Nationality: ITALIANA

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 17/10/1960

Place of Birth: BRESCIA

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

Scopus Author Id:8309607400

ORCID ID:0000-0003-4717-6479

RESEARCH ID:U-7384-2019

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology Unit

Street: via Pergolesi, 33

Postcode / Cedex: 20900

Town: Monza

Phone:+393487020628

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	1986	1989
University of Brescia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1980	1985

Personal Statement:

Long standing experience in: (a) cognitive disorder management, (b) validation and standardization of neuropsychological tests. Memory clinic director. Associate Professor of Neurology at the University of Milano-Bicocca, directing the UNIMIB Residency program in Neurology as well. This will offer the opportunity of increasing the recruitment rate for this project, since all residents will be asked to recommend the eligible patients.

Positions and honors



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano-Bicocca	School of Medicine and Surgery	Milano, Italy	Director, Residency School in Neurology	2022	2023
University of Milano-Bicocca	School of Medicine and Surgery	Milano, Italy	Associate Professor of Neurology	2005	2023
IRCCS Fondazione San Gerardo (formerly San Gerardo Hospital)	Neurology	Monza, Italy	Chief Centre for Cognitive Disorders and Dementias (CDCD)	2000	2023
IRCCS Fondazione San Gerardo (formerly San Gerardo Hospital)	Neurology	Monza, Italy	First Level Clinical Associate, High Specialization	1994	2023
University of Milano-Bicocca	Dept. of Medicine and Surgery	Milano, Italy	Director, Residency School in Neurology	2012	2018
University of Milano-Bicocca	Dept. of Neurosciences	Milano, Italy	Tenured Researcher	1999	2005
University of Milano	Faculty of Medicine	Milano, Italy	Tenure-Track and Tenured Researcher	1991	1999
"San Gerardo" Hospital	Neurology	Monza, Italy	clinical assistant	1990	1991

Other awards and honors

- 1994 scholarship Lions International for international research on AD
- 1994 "Alessandro Agnoli" prize at the XXI LIMPE National Meeting
- 1993 scholarship Lions International for international research on AD
- 1993 NATO CNR advanced fellowship programme
- 1992 scholarship Lions International for international research on AD
- 1989 scholarship "Ospedale San Gerardo"
- 1988 scholarship "Emilio Trabucchi"
- 1984 scholarship "Centro Studi Anziani" for research in the neurogeriatric field

Other CV informations

- 1997 Training as Visiting Fellow: Neuropsychology - Cognitive Neuroscience Section, NINDS-NIH, Bethesda, USA
- 1997 Residential Postgraduate Training Course: Data Analysis In Functional Neuroimaging (SPSS) - Institute of Neurology, (London, UK)
- 1997 Board of Qualification: Extrapyramidal disorders - IRCCS Mondino (Pavia)
- 1996 Residential Postgraduate Courses in Biomedical Statistical Analysis: "Analysis of Time-varying exposures" and "Analysis of Repeated Measurements" - Erasmus State University, (Rotterdam, Holland)
- 1991/1993 Training as Special Volunteer: Neuropsychology - Cognitive Neuroscience Section, NINDS-NIH, Bethesda

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Donepezil-Induced Complex Multimodal Hallucinations: Two Cases and a Review of the Literature	Article	359-365	14	2022	10.1159/000526159	36824578	0	L



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Neurological soft signs are increased in migraine without aura: relationship with the affective status	Article	6039-6045	43	2022	10.1007/s10072-022-06143-3	35585436	0	L
Italian telephone-based Mini-Mental State Examination (Itel-MMSE): item-level psychometric properties	Article	1259-1265	34	2022	10.1007/s40520-021-02041-4	34997544	1	L
ALS Cognitive Behavioral Screen-Phone Version (ALS-CBS ₂ -PhV): norms, psychometrics, and diagnostics in an Italian population sample	Article	2571-2578	43	2022	10.1007/s10072-021-05636-x	34601697	1	L
ALS Mimics due to Affection of the Cervical Spine: From Common Compressive Myelopathy to Rare CSF Epidural Collection	Article	145-156	21	2013	10.1159/000512810	33790773	1	L
Delirium in your house: a survey during General Practitioner-programmed home visits	Article	2747-2751	33	2021	10.1007/s40520-021-01806-1	33604822	3	L
Who is really blind in the time of coronavirus: the patient or the doctor? A rare case of Balint's syndrome	Article	2079-2080	42	2021	10.1007/s10072-020-04934-0	33400067	2	L
ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS): normative values for the Italian population and clinical usability	Article	835-841	41	2020	10.1007/s10072-019-04154-1	31807998	9	L
Jasmine smell hides an unwelcome surprise: a case of paraneoplastic limbic encephalitis presenting with olfactory epileptic auras	Article	1337-1339	38	2017	10.1007/s10072-017-2911-z	28299452	0	L
A modern perspective on Pope Innocent X's tremor	Letter without Data	1310	15	2016	10.1016/S1474-4422(16)30299-X	27839647	0	L
Asymptomatic central pontine myelinolysis without hyponatremia in diffuse large B cell lymphoma	Article	2035-2037	37	2016	10.1007/s10072-016-2689-4	27488303	6	L
Behavioural But Not Cognitive Impairment Is a Determinant of Caregiver Burden in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Article	191-4	75	2016	10.1159/000445110	27045954	18	L
Neurological soft signs in primary headache patients	Article	41-4	595	2015	10.1016/j.neulet.2015.04.007	25849527	2	L
Myasthenia gravis mimicking stroke: a case series with sudden onset dysarthria	Article	895-8	36	2015	10.1007/s10072-015-2098-0	25648108	10	L
Forgetful and robotic: tap on a gene!	Article	1185-7	37	2016	10.1007/s10072-014-2059-z	25567082	0	L
First report of PSEN2 mutation presenting as posterior cortical atrophy	Article	249-51	29	2015	10.1097/WAD.0000000000000052	25010293	14	L
Muscle ultrasonography for detecting fasciculations in frontotemporal dementia	Article	546-50	15	2014	10.3109/21678421.2014.913636	24863345	9	L
Primitive reflexes in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and correlates	Article	1196-202	261	2014	10.1007/s00415-014-7342-7	24728376	10	L
Positive signs of functional weakness	Review	13-8	340	2014	10.1016/j.jns.2014.03.003	24656598	11	L
Idiopathic progressive chorea: misnomer or still reality? A case with neuropathological disconfirmation	Article	1155-6	35	2014	10.1007/s10072-014-1715-7	24633848	0	L

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

Sent date: 10/07/2023 20.46

12 / 64



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN-MUR	"San Gerardo" hospital and University of Milano-Bicocca	2007	Neuropsychological and Experimental Neurobiological Correlates of BDNF in Neurodegenerative Pathologies	Coordinator	47.000,00	CINECA
PRIN-MUR	"San Gerardo" hospital and University of Milano-Bicocca	2001	Study of the correlations between peripheral neuropathies and periodontal disease in the course of diabetes mellitus	Coordinator	210.000,00	CINECA
CNR	"San Gerardo" hospital, Monza	1997	Functional Magnetic Resonance of Primary and Supplementary Motor Areas in Healthy Subjects and in Patients with Brain Lesion	Coordinator	5.164,00	CINECA
CNR	"San Gerardo" hospital, Monza	1992	Modifications of the prefrontal cortical processes in neurodegenerative and cerebrovascular diseases	Coordinator	5.164,00	CINECA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: CALABRESI

First Name: LAURA

Title: coordinator of OU2; biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples

Nationality: Italiana

Date of birth: 05/08/1961

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

Scopus Author Id:7004515442

ORCID ID:0000-0001-5042-9532

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Centro Grossi Paoletti

Street: Via Balzaretti 9

Postcode / Cedex: 20133

Phone:+393493434028

Town: Milano

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Siena, Italy	PhD	Experimental Medicine	1991	1994
University of Milano, Italy	Specialization / Specializzazione	Pharmacology	1989	1994
University of Milano, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Pharm D, Pharmaceutical Chemistry	1983	1988

Personal Statement:

The AGAINST-AD 2 project is designed to test the central hypothesis that CSF and plasma biomarkers of cholesterol esterification are linked to disease severity and progression in Alzheimer's Disease. The project design starts from a previous project granted by the Ministry of University (PRIN 2017PFYK27), coordinated by Laura Calabresi and conducted in collaboration with Prof. Tremolizzo, PI of the present proposal. Laura Calabresi has world-wide recognized expertise in plasma lipoprotein metabolism, with specific focus on HDL and cholesterol esterification, and she has recently acquired experience in evaluating CSF lipoprotein metabolism.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Positions



Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano	Faculty of Pharmacy	Milano, Italy	Full Professor	2016	2023
University of Milano	Faculty of Pharmacy	Milano, Italy	Scientific Coordinator of the Center "E. Grossi Paoletti"	2015	2023
University of Milano	Faculty of Pharmacy	Milano, Italy	Head of the master program in Pharmaceutical Biotechnology	2016	2021
University of Milano	Faculty of Pharmacy	Milano, Italy	Associate Professor	2007	2015
University of Milano	Faculty of Pharmacy	Milano, Italy	assistant professor	1998	2006

Other awards and honors

2021-present Editor-in-chief of Atherosclerosis Plus
 2018-present Editorial Board member of Journal of Lipid Research
 2015-present Co-Editor of Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease
 2014 Chair for the 7th IAS-sponsored Workshop on HDL
 2013-present Academic Editor for PLOSOne
 2012 Chair for the 80th EAS Satellite Symposium
 2006 Chair for the ISA2006 Satellite Symposium
 2001-2006 Scientific Committee of the European Lipoprotein Club
 2001 Award Farmindustria per Ricerche Farmacologiche

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Pfizer	University of Milano	2022	Grant #70215089 Optimizing Management of Comorbid NASH through a Multidisciplinary Integration and Artificial Intelligence Alliance (OPTIMA-NASH)	Coordinator	127.807,00	https://www.pfizer.com/about/programs-policies/grants/competitive-grants
MUR, Italy	University of Milano	2017	2017PFYK2 AGAINST-AD - targeting brain cholesterol transport in Alzheimer's Disease	Coordinator	483.070,00	https://prin.mur.gov.it
Telethon	University of Milano	2014	GGP14125, Renal disease in genetic LCAT deficiency: from pathogenesis to therapy	Coordinator	158.900,00	https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/progetti-finanziati/

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: IAMETTI
First Name: STEFANIA

Last name at birth:
Gender: F

Title: biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 12/03/1960

Place of Birth: Gallarate

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

Scopus Author Id:6603959112

ORCID ID:0000-0002-4159-3768

RESEARCH ID:EYK-1120-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Milano

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Centro Grossi Paoletti

Street: via Celoria 2

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:+393483200850

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano, Italy	PhD	Food Biotechnology	1986	1989
University of Milano, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Food Science & Technology	1980	1985

Personal Statement:

My major research interest has been the study of the structure-function relationship in metallo- and flavoproteins, and of intracellular metal metabolism. Within AGAINST-AD 2 project I will contribute to WP2 with the characterization of CSF biomarkers of cholesterol esterification using techniques specifically set within a previous collaborative project. I have a long-lasting collaboration with Prof. Barile, coordinator of OU4, and her research group at the University of Bari.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Milano	DeFENS	Milano, Italy	full professor	2019	2023
University of Milano	DeFENS	Milano, Italy	associate professor	2005	2019
University of Milano	DISMA	Milano, Italy	research associate	1994	2005

Other awards and honors

Sent date: 10/07/2023 20.46



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

none

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
National Recovery and Resilience Plan (NRRP), Mission 4 Component 2 Investment 1.3 - Call for tender No. 341 of 15/03/2022, Italian Ministry of University and Research funded by the European Union NextGenerationEU	University of Milano	2023	Research and innovation network on food and nutrition Sustainability, Safety and Security (ONFoods) and 1H-HUB.	Collaborator	115.000,00	https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2023-02/D.D.%20341%20_PE000003_rev181022NF.pdf
FoodS HUB (Milano Innovation District FoodSystem Hub), MIND, regione Lombardia, Italy POR FESR 2014-2020_BANDO Call HUB Ricerca e Innovazione	University of Milano	2020	Innovative concept for the eco-intensification of agricultural production and for the promotion of dietary patterns for human health and longevity through the creation in MIND of a digital Food System Hub	Collaborator	200.000,00	https://www.mindfoodshub.com
PRIN 2015, ministero Istruzione, Università, Ricerca, MIUR, Roma, Italy	University of Milano	2017	Processing for healthy cereal foods	Collaborator	30.000,00	https://prin.mur.gov.it
Progetti Linea R&S per Aggregazione, Regione Lombardia, Italy	University of Milano	2016	PROcessi e TECnologie innovativi per l'Utilizzo di Sorgo come fonte di nuovi ingredienti per l'industria alimentare (PROTEUS)	Collaborator	118.000,00	https://www.fesr.regione.lombardia.it
Intern. Rice Res. Inst. IIRRI, Philippines	University of Milano	2013	Development and evaluation of nutritious and higher value rice-based products from locally parboiled and lower grade milled rice - GRISP	Coordinator	171.600,00	https://iaes.cgiar.org/evaluation/publications/crp-evaluation-global-rice-science-partnership-grisp
Ministero dello Sviluppo Economico, MISE, Roma, Italy	University of Milano	2011	Innovazione Industriale e Nuove Tecnologie per il Made in Italy: Nuove tecnologie per l'essiccazione di pasta lunga e corta	Coordinator	50.000,00	https://mise.gov.it
PRIN 2008, ministero Istruzione, Università, Ricerca, MIUR, Roma, Italy	University of Milano	2010	Aspetti strutturali e funzionali di sistemi coinvolti nell'inserzione del cofattore in flavoproteine mitocondriali	Coordinator	40.400,00	https://prin.mur.gov.it



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
FP7-KBBE-2007-1, FP7/EU, EU	University of Milano	2010	Natural Antimicrobials For Innovative and Safe PACKaging - NAFISPACK	Collaborator	250.000,00	https://cordis.europa.eu/article/id/85928-new-ideas-for-smarter-food-packaging

Copia non utilizzabile per fini legali

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: Grimaldi	Last name at birth:
First Name: Luigi Maria Edoardo	Gender: M
Title: coordinator of OU3; selection and characterization of patients	Country of residence: ITALY
Nationality: italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 02/02/1957	Place of Birth: Enna
Official H index (Scopus or Web of Science): 49.0	
Scopus Author Id: 7006655949	ORCID ID: N/A
	RESEARCH ID: L-2614-2019
Contact address	

Current organisation name: Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology Unit
Street: Fondazione Istituto G. Giglio
Postcode / Cedex: 90015 **Town:** Cefalù
Phone:+393408665864 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Catania, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	1981	1985
University of Catania, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	medicine and surgery	1975	1981

Personal Statement:

I have a long experience in the clinical and basic science aspects of dementias having produced scientific evidence of the involvement of neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. I have contributed to the design of clinical trials on the use of immunomodulating drugs in AD and participated as principal investigators in a large number of clinical trials for the development of recent drugs for this disease.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione Istituto (San Raffaele) 2 G. Giglio 2	Neurology	Cefalù (PA), Italy	Chief of MS and dementia centers; chief of stroke unit	2005	2023
Azienda U.S.L. n. 2	Neuroscience department and Neurology Unit	Caltanissetta, Italy	Director Chief MS and dementia centers	2000	2005
King Faisal Hospital and Research Center	Department of Neurosciences	Riyhad, Saudi Arabia	Senior Consultant in Neuroimmunology	1997	1997
IRCCS Oasi Maria Santissima	-	Troina (EN)	consultant neuroimmunologist	1997	1999
Giovanni Armenise - Harvard Foundation	Basic Science Center for Neurobiology	-	Staff Member	1997	2000
IRCCS Ospedale San Raffaele	Neurology	Milano, Italy	Chief of section - Neuroimmunology chief	1992	2000
Southwest Foundation for Biomedical Research	Department of Virology and Immunology	San Antonio, TX, USA	Visiting Scientist	1990	1990
The University of Chicago	Division of Biological Sciences and Pritzker School of Medicine	Chicago, IL, USA	Research Associate in Neuroimmunology	1990	1991
The University of Chicago	Division of Biological Sciences and Pritzker School of Medicine	Chicago, IL, USA	Research Associate in Neuroimmunology	1986	1988
The University of Chicago	Division of Biological Sciences and Pritzker School of Medicine	Chicago, IL, USA	Research Associate in Neuroimmunology	1983	1984

Other awards and honors

2021-today, dementia technical panel, Sicilia region
 2015-2019 founding Editor-in-Chief, Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders
 2013 Italian eligibility for associate professorship in Neurology (ANVUR)
 2001 coordinator, dementia technical panel, Sicilia region
 2000 Prize "We Serve", Lions Club Leonforte/Nicosia
 1997 Best scientific presentation, 7th Meeting of the ENS
 1990 Fellowship Italian Association for Multiple Sclerosis
 1990-1991 Fellowship Italian National Institute of Health

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
National Health Plan	-	2016	Validazione/sperimentazione e di un modello di gestione integrata ospedale-territorio per pazienti con demenza in fase precoce finalizzata all'ottimizzazione dell'approccio diagnostico e terapeutico e alla creazione di una rete regionale	Coordinator	400.000,00	N/A
National Health Plan	-	2012	Avvio e implementazione rete regionale Stroke Unit e Stroke Home Integrated Functional Treatment (SHIFT)	Coordinator	100.000,00	N/A
Biogen Dompè Italy	-	2007	Profilo cognitivo e comportamentale della Sclerosi Multipla: uno studio longitudinale	Coordinator	24.000,00	N/A
Pfizer Italy	-	2003	Combination therapies for the treatment of Alzheimer disease: NSAID and cholinesterase inhibitors	Coordinator	178.000,00	N/A
Italian MOH - Alzheimer special projects	-	2001	Il ruolo dei geni codificanti per le citochine infiammatorie nella malattia di Alzheimer	Collaborator	92.962,00	N/A
Italian MOH - Alzheimer special projects	-	2001	Studio di associazione di alcuni geni coinvolti nell'immunopatogenesi della malattia di Alzheimer	Coordinator	98.126,00	N/A
Italian MOH - Alzheimer special projects	-	2001	FAST MAD - Farmacobiologia, Standardizzazione Clinica e Modelli Assistenziali per la Demenza di Alzheimer	Coordinator	593.925,00	N/A
Comitato Telethon Fondazione Onlus	-	2000	The role of disease-related polymorphic cytokine genes in myasthenia gravis	Coordinator	72.303,00	N/A
European Economic Community - BIOMED II Shared Cost Action	-	1995	Molecular, immunological, pharmacological and clinical characterization of a new gamma-IFN-activated calcium channel present on T-lymphocytes of patients with MS	Coordinator	45.000,00	N/A



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
National Multiple Sclerosis Society (USA)	-	1991	Pathological and Immunological abnormalities in SCID Mice	Coordinator	18.401,00	N/A

Copia non utilizzabile per fini IRCCS

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Barile

First Name: maria

Last name at birth: Barile

Gender: F

Title: coordinator of OU4; biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth: Bari

Date of birth: 28/08/1959

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

Scopus Author Id:7005367624

ORCID ID:0000-0001-5025-551X

RESEARCH ID:R-6171-2016

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biosciences, Biotechnologies and Environment

Street: Via E. Orabona 4

Postcode / Cedex: 70125

Town: Bari

Phone:+393336988073



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Naples, Italy	PhD	Biochemical Sciences	1984	1988
University of Bari, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biological Sciences	1978	1982

Personal Statement:

The AGAINST-AD 2 project is designed to evaluate the relationship between CSF and plasma biomarkers measured in AD patients and disease severity and progression. I will be coordinating the Operative Unit 4 at the University of Bari and my team will be involved in WP2 of the project. Specifically we will measure mitochondrial functionality in CSF and plasma of AD patients recruited by the two clinics participating to the project (OU1 and OU3). I have a long lasting collaboration with OU2, University of Milano, as demonstrated by a number of collaborative papers with Stefania Iametti.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari	Full Professor of Biochemistry	Bari, Italy	full professor of biochemistry	2019	2023
University of Bari	Faculty of Sciences	Bari, Italy	associate professor of biochemistry	2001	2019
University of Bari	Department of Biochemistry and Molecular Biology	Bari, Italy	researcher in biochemistry	1990	2001
University of Bari	Department of Biochemistry and Molecular Biology	Bari, Italy	Research technician	1989	1990

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
Cure RTD foundation	University of Bari	2023	Putting RFVT in the correct place/environment : the relevance of interactions with proteins and modulators to RTD. .	Coordinator	109.692,00	http://curetd.org/
Ateneo di Bari HORIZON EUROPE SEEDS	University of Bari	2022	Biomarcatori per la malattia di Alzheimer (AD): diagnosi precoce e target terapeutici focalizzati su squilibrio mitocondriale ed attivazione dell'inflammasoma	Collaborator	50.000,00	https://www.uniba.it/it
Cure RTD foundation	University of Bari	2019	Alterations of Rf transport and metabolism in Brown-Vialetto van Laere syndrome	Coordinator	45.705,00	http://curetd.org/
Fondazione Cassa di Risparmio di Puglia, Italy	University of Bari	2016	Sviluppo di nuovi modelli sperimentali per studiare alterazioni del flavoproteoma in patologie neuromuscolari umane: effetto della riboflavina	Coordinator	35.000,00	N/A
University of Bari	University of Bari	2018	Effetto di mutazioni di FLAD1 e di alterazioni dell'omeostasi delle flavine sullo stato redox e sulla biogenesi mitocondriale: uno studio integrato su fibroblasti umani	Coordinator	3.600,00	https://www.uniba.it/it
MIUR (UO-PI Project PON 01_00937)	University of Bari	2011	Modelli sperimentali biotecnologici integrati per lo sviluppo e la selezione di molecole di interesse per la salute dell'uomo	Coordinator	180.000,00	N/A



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Genzyme s.r.l.	University of Bari	2009	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Riboflavin Responsive-Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase deficiency (RR- MADD or Glutaric Aciduria II). A possible involvement of FAD synthetase	Coordinator	48.000,00	N/A
M.I.U.R.-F.I.R.B. project 2003 (RBNE03B8KK_005)	University of Bari	2005	Molecular recognition in protein-ligand, protein-protein and protein-surface interaction: development of integrated experimental and computational approaches to the study of systems of pharmaceutical interest	Coordinator	120.000,00	N/A
Telethon	University of Bari	2000	Research project (n°1205)	Coordinator	41.316,00	https://www.telethon.it/

Copia non utilizzabile

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCNT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: smorlesi
First Name: giovanni

Last name at birth:
Gender: M

Title: selection and characterization of patients

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 24/05/1989

Place of Birth: Firenze

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

Scopus Author Id:N/A

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:FZQ-8310-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology Unit

Street: Via Poliziano 9

Postcode / Cedex: 50129

Town: Firenze

Phone:+393358282315

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Palermo, Italy	Specialization / Specializzazione	neurology	2015	2019
University of Firenze, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	medicine and surgery	2009	2015

Personal Statement:

I will be part of the team of the Operative Unit 3, Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù, and I will contribute to the recruitment and characterization of the recruited subjects, following the memory clinic outpatients.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione Istituto G. Giglio	Neurology	Cefalù (PA), Italy	clinical neurologist	2020	2023
IRCCS ISMETT	Neurology	Palermo, Italy	clinical neurologist	2020	2020

Other awards and honors

none



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal





**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

Copia non utilizzabile per fini

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: CATACCHIO
First Name: CLAUDIA RITA

Last name at birth:

Gender: F

Title: genetic analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 20/06/1984

Place of Birth: Bari

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

Scopus Author Id:57995323700

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:0000-0002-2166-723X

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biosciences, Biotechnologies and Environment

Street: via Orabona 4

Postcode / Cedex: 70125

Town: Bari

Phone:+393498069337



Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari, Italy	PhD	Molecular Evolution - Evolutionary Genetics and Genomics	2008	2012
University of Bari, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology and Molecular Medicine - Medical Biotechnology	2005	2007
University of Bari, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Medical and Pharmaceutical Biotechnology - Medical Biotechnology	2002	2005

Personal Statement:

The AGAINST-AD 2 project is designed to identify novel biomarkers of AD severity and progression. I will be part the OU4 at the University of Bari and i will contribute to the goals of WP2 of the project by measuring the presence of common variants in gene codifying proteins involved in cholesterol esterification evaluated by OU2 at the University of Milano.

Positions and honors

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Bari	Department of Biosciences, Biotechnologies and Environment	Bari, Italy	Associate Professor	2021	2023
University of Bari	Dept. of Genetics	Bari, Italy	Assistant Professor B (RTD-B)	2018	2021
University of Bari	Dept. of Genetics	Bari, Italy	Assistant Professor A (RTD-A)	2015	2018
University of Bari	Dept. of Genetics	Bari, Italy	Postdoctoral fellow	2012	2015

Other awards and honors

2021 - ECA abstract fellowship for the 13th EUROPEAN CYTOGENOMICS CONFERENCE

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Horizon Europe Seeds, University of Bari local funding/Italy	University of Bari	2021	Identification of genetic variants causing infertility	Collaborator	50.000,00	N/A
PRIN, Italian Ministry of Universities and Research (MUR) /Italy	University of Bari	2020	Decipher unExpLored genetic Variation in rEproductive failuRe (DELIVER)	Collaborator	695.000,00	https://prin.mur.gov.it
University of Bari (ex 60%)/Italy	University of Bari	2017	Genome plasticity, from species evolution to genomic disorders	Coordinator	2.807,00	N/A
Apulia Region, Future in Research program/Italy	University of Bari	2014	Enhancement of the genetic potential of table grape varieties as a cultivation strategy and environmentally friendly management of water resources (QPRXZK4)	Coordinator	104.694,00	N/A
MIUR	University of Bari	2010	Structural genomic variation in primates and mammals: new perspectives for studying human evolution (RBFR103CE3)	Collaborator	652.000,00	https://futuroinricerca.miur.it/index2010.html



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

Last Name: SEMINARA

First Name: MARINA

Last name at birth:

Gender: F

Title: selection and characterization of patients;
neuropsychological evaluation

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: italiana

Place of Birth: Petralia sottana

Date of birth: 05/10/1994

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

Scopus Author Id:N/A

ORCID ID:N/A

RESEARCH ID:HGD-8880-2022

Contact address

Current organisation name: Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neurology Unit

Street: fondazione istituto g. giglio cefalù

Postcode / Cedex: 90015

Town: cefalù

Phone:+393276503500

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Enna "Kore", Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Psychology	2014	2020

Personal Statement:

My interests are related to neuropsychological testing and cognitive impairment characterization. I will be supervised by Dr. Grimaldi working at the OU3 (Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù).

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Cooperativa Sociale Primavera		Geraci Siculo (PA), Italy	psychologist in training with role in assessment and diagnosis with patients diagnosed with dementia	2020	2021

Other awards and honors

none



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

Copia non utilizzabile per fini ufficiali

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

Last Name: Tolomeo

Last name at birth: TOLOMEO

First Name: Maria

Gender: F

Title: biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples;

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 14/05/1989

Place of Birth: Conversano

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

Scopus Author Id:57200292825

ORCID ID:0000-0002-7998-5281

RESEARCH ID:DZL-7126-2022

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biosciences, Biotechnologies and Environment

Street: Via Pietro Bucci 4C

Postcode / Cedex: 87036

Town: Arcavacata di Rende

Phone:+393471747357

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Bari, Italy	PhD	Genomics and functional and applied proteomics - Biochemistry	2017	2021
University of Bari	Master's Degree / Laurea Magistrale	Biosanitary Sciences	2013	2016
University of Bari, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences	2008	2013

Personal Statement:


I will be part of the team of the OU4, and I will contribute to the evaluation of mitochondrial functionality in CSF and plasma of AD patients recruited by the clinics participating to the project (OU1 and OU3).

Positions and honors:

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Calabria	Department DiBEST (Biologia, Ecologia, Scienze della Terra)	Arcavacata di Rende (CS)	research fellow	2021	2022

Other awards and honors



CURE-RTD award for a communication presented at the IUBMB Advanced School "COFACTOR ASSEMBLY,

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

TRANSPORT AND INSERTION: Novel insights into their relevance to human health and well-being", held in Spetses (Greece) on May 16-20,2022

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

Copia non utilizzabile per fini legali

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

Last Name: TRIPICCHIO

First Name: MARTINA

Last name at birth:

Gender: F

Title: biochemical analyses on CSF and plasma/serum samples;

Country of residence: ITALY

Nationality: italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 11/01/1997

Place of Birth: Cetraro

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

Scopus Author Id:N/A

ORCID ID:0009-0003-8691-4711

RESEARCH ID:N/A

Contact address

Current organisation name: Università degli Studi di Bari

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Biosciences, Biotechnologies and Environment

Street: Via Pietro Bucci, cubo 6C

Postcode / Cedex: 87036

Town: Rende

Phone:+393450887834

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Calabria, Rende (CS)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Health Biotechnology	2020	2022
University of Calabria, Rende (CS)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biological Sciences and Technologies	2017	2020

Personal Statement:

I will be part of the team of the Operative Unit 4, University of Bari, and I will contribute to the evaluation of mitochondrial functionality in CSF and plasma of AD patients recruited by OU1 and OU3.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Calabria	Department of Biology, Ecology and Earth Sciences	Rende (CS)	Post-graduate trainee	2023	2023

Other awards and honors

- Master's degree in Health Biotechnology with 110 cum laude with mention of merit.
- Bachelor's degree in Biological Sciences and Technologies with 110 cum laude.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Grant

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

Copia non utilizzabile per fini legali

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Tolomeo Maria	Retrograde response to mitochondrial dysfunctions associated to LOF variations in FLAD1 exon 2: unraveling the importance of RFVT2	Article	511-525	56	2022	10.1080/10715762.2022.2146501	36480241	0	F
Grimaldi Luigi Maria Edoardo	Radiomics Analysis of Brain [18F]-FDG PET/CT to predict Alzheimer's Disease in patients with Amyloid PET positivity: a preliminary report on the application of SPM cortical segmentation, Pyradiomics and Machine-learning analysis.	Article	933	12	2022	10.3390/diagnostics12040933	35453981	5	O
Tolomeo Maria	Impact of natural mutations on the riboflavin transporter 2 and their relevance to human riboflavin transporter deficiency 2	Article	618-628	74	2022	10.1002/iub.2541	34428344	2	O
APPOLLONIO ILDEBRANDO	The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): updated norms and psychometric insights into adaptive testing from healthy individuals in Northern Italy	Article	375-382	34	2022	10.1007/s40520-021-01943-7	34313961	18	O
APPOLLONIO ILDEBRANDO	Italian telephone-based Mini-Mental State Examination (Itel-MMSE): item-level psychometric properties	Article	1259-1265	34	2022	10.1007/s40520-021-02041-4	34997544	1	L
APPOLLONIO ILDEBRANDO	New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias	Article	412-436	54	2022	10.1038/s41588-022-01024-z	35379992	118	O
CALABRESI LAURA	The HDL mimetic, CER-001 remodels plasma lipoproteins and reduces kidney lipid deposits in inherited lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency	Article	364-370	291	2022	10.1111/joim.13404	34761839	4	O
CALABRESI LAURA	Emerging role of HDL in brain cholesterol metabolism and neurodegenerative disorders	Article	159123	1867	2022	10.1016/j.bbalip.2022.159123	35151900	3	O
CATACCHIO CLAUDIA RITA	Human centromere repositioning activates transcription and opens chromatin fibre structure	Article	5609	13	2022	10.1038/s41467-022-33426-2	36153345	0	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
APPOLLONIO ILDEBRANDO	The Impact of COVID-19 Quarantine on Patients With Dementia and Family Caregivers: A Nation-Wide Survey	Article	625781	12	2021	10.3389/fnagi.2020.625781	33536898	66	O
CATACCHIO CLAUDIA RITA	A high-quality bonobo genome refines the analysis of hominid evolution	Article	77-818	594	2021	10.1038/s41586-021-03519-x	33953399	9	O
Barile maria	Flavin-adenine-dinucleotide gold complex nanoparticles: chemical modeling design, physico-chemical assessment and perspectives in nanomedicine	Article	6144-6156	3	2021	10.1039/d1na00444a	36133939	1	O
APPOLLONIO ILDEBRANDO	Behavioral and Psychological Effects of Coronavirus Disease-19 Quarantine in Patients With Dementia	Article	578015	11	2020	10.3389/fpsy.2020.578015	33033486	121	O
IAMETTI STEFANIA	Probiotic Administration Increases Amino Acid Absorption from Plant Protein: a Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Crossover Study	Article	1330-1339	12	2020	10.1007/s12602-020-09656-5	32358640	40	O
CATACCHIO CLAUDIA RITA	Sequence diversity analyses of an improved rhesus macaque genome enhance its biomedical utility	Article	eabc6617	370	2020	10.1126/science.abc6617	33335035	30	O
Barile maria	Development of Novel Experimental Models to Study Flavoproteome Alterations in Human Neuromuscular Diseases: The Effect of Rf Therapy	Article	1-32	21	2020	10.3390/ijms21155310	32722651	4	L
Grimaldi Luigi Maria Edoardo	¹⁸ F-Florbetaben PET/CT to assess Alzheimer's disease: a new analysis method for regional amyloid quantification	Article	383-393	29	2019	10.1111/jon.12601	30714241	11	L
CALABRESI LAURA	The Extent of Human Apolipoprotein A-I Lipidation Strongly Affects the β -Amyloid Efflux Across the Blood-Brain Barrier in vitro	Article	419	13	2019	10.3389/fmins.2019.00419	31156358	29	O
CALABRESI LAURA	Recombinant LCAT (Lecithin:Cholesterol Acyltransferase) Rescues Defective HDL (High-Density Lipoprotein)-Mediated Endothelial Protection in Acute	Article	915-924	39	2019	10.1161/ATVBAHA.118.311987	30894011	20	L
IAMETTI STEFANIA	The Bio-Functional Properties of Pigmented Cereals may Involve Synergies among Different Bioactive Species	Article	128-134	74	2019	10.1007/s11130-019-0715-4	30661219	13	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal





Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
CATACCHIO CLAUDIA RITA	Transcriptomic and genomic structural variation analyses on grape cultivars reveal new insights into the genotype-dependent responses to water stress	Article	7962	9	2019	10.1038/s41598-019-39010-x	30809001	11	F
Barile maria	Reconstitution in proteoliposomes of the recombinant human riboflavin transporter 2 (SLC52A2) overexpressed in E. coli	Article	4416	20	2019	10.3390/ijms20184416	31500345	7	O
Tolomeo Maria	A novel truncating FLAD1 variant, causing multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in an 8-year-old boy	Article	37-44	45	2018	10.1007/8904_2018_139	30311138	13	O
Tolomeo Maria	The expression of riboflavin transporters in human colorectal cancer	Article	2659-2667	33	2018	10.21873/anticancerres.12508	29715086	12	O
Tolomeo Maria	Bacterial Production, Characterization and Protein Modeling of a Novel Monofunctional Isoform of FAD Synthase in Humans: An Emergency Protein?	Article	116	23	2018	10.3390/molecules23010116	29316637	14	O
CATACCHIO CLAUDIA RITA	Inversion variants in human and primate genomes	Article	910-920	28	2018	10.1101/gr.234831.118	29776991	13	F
Grimaldi Luigi Maria Edoardo	Assessment of brain core temperature using MR DWI-thermometry in Alzheimer disease patients compared to healthy subjects	Article	168-175	35	2017	10.1007/s11604-017-0616-0	28160227	7	L
Grimaldi Luigi Maria Edoardo	Prolonged CSF neurofilament light chain increase in patients with post-traumatic disorders of consciousness	Article	2475-2479	34	2017	10.1089/neu.2016.4837	28385104	16	O
IAMETTI STEFANIA	Stabilization of beta-lactoglobulin by polyols and sugars against temperature-induced denaturation involves diverse and specific structural regions of the protein	Article	155-162	234	2017	10.1016/j.foodchem.2017.04.132	28551219	21	L
IAMETTI STEFANIA	Blood trace metals in a sporadic amyotrophic lateral sclerosis geographical cluster	Article	355-365	30	2017	10.1007/s10534-017-0011-4	28337565	21	L
IAMETTI STEFANIA	Grape skin phenolics as inhibitors of mammalian alpha-glucosidase and alpha-amylase - effect of food matrix and processing on efficacy	Article	1665-1663	7	2016	10.1039/c6fo00073h	26943361	68	L
Barile maria	Riboflavin transport and metabolism in humans	Article	545-557	39	2016	10.1007/s10545-016-9950-0	27271694	76	F

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Barile maria	Riboflavin-Responsive and - Non-responsive Mutations in FAD Synthase Cause Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase and Combined Respiratory-Chain Deficiency	Article	1130-1145	98	2016	10.1016/j.jahg.2016.04.006	27259049	62	O
Grimaldi Luigi Maria Edoardo	A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects	Article	30	11	2014	10.1186/1742-2094-11-30	24524367	37	F
CALABRESI LAURA	HDL and cholesterol handling in the brain	Article	405-413	103	2014	10.1093/cvr/cvu148	24907980	135	L

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

** Autocertificated

3 - Ethics

1. HUMAN EMBRYOS/FOETUSES	
Does your research involve Human Embryonic Stem Cells (hESCs)?	No
Does your research involve the use of human embryos?	No
Does your research involve the use of human foetal tissues / cells?	No
2. HUMANS	
Does your research involve human participants?	Yes
Does your research involve physical interventions on the study participants?	Yes
3. HUMAN CELLS / TISSUES	
Does your research involve human cells or tissues (other than from Human Embryos/ Foetuses)?	Yes
4. PERSONAL DATA	
Does your research involve personal data collection and/or processing?	Yes
Does your research involve further processing of previously collected personal data (secondary use)?	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



 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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

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

4 - Call-specific questions

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

The MoH is sometimes contacted for lists of MoH funded researchers by institutions that are awarding prizes to excellent researchers. Do you consent to allow the MoH to disclose your name, non-confidential proposal title and abstract, proposal acronym, host institution and your contact details to such institutions?	<input checked="" type="checkbox"/>
The Ministry of Health occasionally could contacts Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	<input checked="" type="checkbox"/>
For purposes related to monitoring, study and evaluating implementation of MoH actions, the MoH may need that submitted proposals and their respective evaluation data be processed by external parties. Any processing will be conducted in compliance with the requirements of Regulation 45/2001.	

5 – Description Project

Summary description

Alterations of cholesterol homeostasis in the central nervous system (CNS) have been associated to various neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease (AD). We have recently shown that cholesterol esterification, a crucial step in cholesterol transport, is hampered in plasma and CSF of AD patients, and that plasma cholesterol esterification biomarkers are significantly associated to CSF disease biomarkers. On this basis, the AGAINST-AD 2 project will test the central hypothesis that CSF and plasma biomarkers of cholesterol esterification are linked to disease severity and progression. The information collected within the AGAINST-AD 2 project will provide unprecedented data and findings on cholesterol esterification in plasma and CSF of AD patients, leading to the identification of novel biomarkers for the diagnosis and monitoring of AD patients. Moreover, the obtained results will set the basis for the identification of novel therapeutical targets.

Background / State of the art and Preliminary data (if available)

Alterations of cholesterol homeostasis in the central nervous system (CNS) have been associated to various neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease (AD). Approximately a quarter of the total body cholesterol pool is present in the brain. Cholesterol transport in the brain is handled by lipoproteins very similar to circulating high density lipoproteins (HDLs), mainly synthesized in situ but also deriving from the periphery. While in plasma the major HDL protein constituent is apolipoprotein A-I (apoA-I), the major protein component of brain HDL is apoE. Plasma HDLs act as cargo of numerous functionally relevant proteins and lipids, and brain HDLs likely have the same role.

Cholesterol esterification is a fundamental step in cholesterol transport in plasma and in the brain; the process is operated by three distinct enzymes: lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT), which acts in plasma and other biological fluids, and sterol O-1 and -2 acyltransferases (SOAT1 and SOAT2), which are intracellular enzymes. Within a previous project, we have recently shown that cholesterol esterification is hampered in plasma and CSF of AD patients, and that plasma cholesterol esterification biomarkers are significantly associated to disease biomarkers (i.e., CSF Abeta 1-42). These results will represent the basis for the present proposal which is aimed at showing a relationship between the identified biomarkers and disease severity and progression.

Description and distribution of activities of each operating unit

OU1 is coordinated by Prof. Tremolizzo, PI of the project, with a long experience in the clinical management and characterization of dementias, working at the dedicated outpatient facility of the IRCCS San Gerardo dei Tintori of Monza. Prof. Tremolizzo is member of the Italian society for the study of dementia (SINDem) and directly participates to the board of the BPSD study group. OU1 will be responsible of patient recruitment, characterization and follow-up (WP1). In addition,

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio</p>

ApoE genotyping and CSF measurement of Abeta, tTau, pTau will be performed at Prof. Tremolizzo's Lab of Neurobiology at UNIMIB by Dr. Elisa Conti, who is already collaborating on projects on Abeta e neuroinflammation (WP1).

OU2 is coordinated by Prof. Calabresi, Scientific Coordinator of The Center E. Grossi Paoletti (CEGP) at the UNIMI. The Lipid laboratory of the Center has acquired a unique expertise in the characterization of HDL structure-function relationship and in the evaluation of the different steps in reverse cholesterol transport. The unit acts as centralized laboratory for several biochemical determinations within national projects and clinical studies. The unit has recently acquired experience in evaluating HDL properties and the cholesterol esterification process in CSF. Equipment for lipoprotein separation and characterization (ultracentrifuges, chromatography, electrophoresis, ELISA), cell culture, and molecular biology is available. OU2 will be responsible of the lipid profiling in plasma and CSF of recruited samples (WP2), and of statistical analysis (WP3). Specific lipid measurements in CSF (WP2) will be conducted in the lab of Prof. Iametti at the UNIMI.

OU3 is coordinated by Prof. Grimaldi, head of the Neurology Unit at the Fondazione Istituto G. Giglio in Cefalù. Prof. Grimaldi, member of the Italian Society for the study of Dementia (SiNDem) has a long experience in the clinical and basic science aspects of dementias having produced scientific evidence of the involvement of neuroinflammation in the pathogenesis of AD, designed and run clinical trials on the use of immunomodulating drugs in AD and participated as a principal investigators in more than 25 blinded and randomized trials for the development of most of the most recent drugs for these diseases. The Unit will screen the large cohort of demented patients coming for their clinical assessment to the local Dementia Clinic and will provide further clinical samples, as well as the required clinical and instrumental follow up.

OU4 is coordinated by Prof. Barile, Professor of Biochemistry at the UNIBA. Her staff was deeply involved in studies concerning bioenergetic metabolism, with a special focus on mitochondria and their alterations in certain human metabolic neuro-muscular and neurodegenerative disorders, connected to lipid metabolism. In particular, human genes and proteins involved in flavin cofactor homeostasis were characterized by Barile's staff and collaborators. The research unit also developed worm models, demonstrating that the derangements of flavin cofactor homeostasis is connected to cholinergic transmission. Markers of mitochondrial functionality and the novel enzymes involved in mitochondrial cofactor homeostasis will be measured in blood and CSF (WP2) with the aid of young collaborators specifically recruited for this project.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

WP1 is aimed at identifying, characterize, and follow the AD patient population.

Following ethical approval and consent, patients will be recruited by OU1 and OU3. If a legal representative will not be available, patients will be asked to complete the MacArthur Competency Assessment Tool for Clinical Research (MacCAT-CR) in order to check the factual comprehension of the present study and of his/her rights as a research subject. At baseline, all patients will be evaluated by a team of experienced neurologists and neuropsychologists with a structured clinical interview (including past medical and family history), a full neurological examination, and a standard neuropsychological battery. Subsequently, enrolled patients will perform brain structural and functional imaging (1.5 T MR and 18F-FDG PET) and vitamin deficit, thyroid disorders and relevant infections will be excluded. AD diagnosis will be performed according to IWG-2 criteria, including imaging data and CSF measurement of Abeta42, tTau, and pTau: only A+T+N+ patients will be included. Patients therapeutic schedules will be carefully collected, including cholinesterase inhibitors, memantine, antidepressants and mood stabilizers, neuroleptic equivalents; furthermore, the anticholinergic burden will be calculated. The use of lipid-modifying drugs (e.g., statins) will be explicitly verified.

AD patients will be stratified according to disease severity (mild and moderate AD, according to CDR and MMSE). Sample size was computed considering the assessment of the associations between baseline disease severity (CDR scale) and baseline unesterified/total cholesterol ratio, the best parameters to indicate a compromised cholesterol esterification. A

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

sample of n=150 AD patients will allow 80% statistical power to deem as significant ($P < 0.05$) a partial correlation of 0.23, after adjusting for two covariates (e.g., age and sex). Furthermore, both, n=25 mild cognitive impairment (MCI) patients with A+T+N+ CSF profile (prodromal AD), and n=25 subjective cognitive decline-plus (SCD+, Slot et al. 2018) subjects with A+T+N+ CSF profile (preclinical AD) will be recruited as well. Recruited patients will perform follow-up visits and neuropsychological tests every 6 months in order to carefully evaluate any clinical change. A subgroup of subjects (n=20 for each group) will repeat a brain MR scan at 12 months for brain atrophy analyses.

Besides recruiting this novel AD-continuum cohort (AD1), WP1 will also take advantage of a second cohort of AD patients (AD2), previously identified by the OU1 within a collaborative project (AGAINST-AD). The AD2 population consists of n=70 mild-to-moderate dementia A+T+N+ patients recruited between 2020 and 2022 and presently followed biyearly by the same Unit, allowing to obtain long-term data to identify a potential relationship between disease progression rate and cholesterol metabolism biomarkers (assessed at recruitment).

Blood sampling - Blood samples will be obtained at baseline and every 6 months; whole blood, and plasma and serum samples will be immediately stored at -80°C . The ApoE genotype will be analyzed.

CSF collection - CSF samples will be obtained only at baseline. CSF will be obtained by lumbar puncture and immediately stored at -80°C according to shared validated SOP. To exclude blood contamination, all CSF samples will be tested for apoB, which is not normally found in CNS.

A cognitively-intact control group has been already recruited by the OU1 within the previous AGAINST-AD project. The control subjects are all without history of neurological or psychiatric disorders and MMSE score >26 . CSF has been obtained from these subjects and Abeta, tTau and pTau levels were measured to exclude AD. Plasma and CSF samples have been already collected and analysed as reported in the preliminary data.

Specific aim 2

WP2 is aimed at characterizing lipid profiling in CSF and plasma of AD patients enrolled within WP1. Analyses will be carried out by OU2 and UO4, on CSF and plasma samples collected at diagnosis (baseline) and on plasma samples collected at follow-up visits (every 6 months).

Plasma and CSF lipoprotein profiling - Plasma total and unesterified cholesterol, triglycerides, phospholipids, LDL cholesterol, HDL cholesterol, apoE, apoA-I, apoA-II and apoB, will be determined using a Roche c-311 autoanalyzer. The lipid content of CSF will be measured using techniques standardized by the proponents; total and unesterified cholesterol will be quantified by HPLC. ApoA-I, A-II, and apoE will be measured by immunoblotting after SDS separation.

Plasma and CSF HDL subclasses will be assessed by 2D-electrophoresis followed by immunodetection with anti-apoA-I and anti-apoE antibody.

Lipidomic - Untargeted lipidomic analysis will be carried out by mass spectrometry at the UnitechOMICS of the University of Milano.

Cholesterol esterification assessment in plasma and CSF - The cholesterol esterification process will be evaluated in CSF and plasma of ALS patients by measuring cholesterol esterification rate (CER), which reflects the ability of the enzyme to esterify cholesterol within endogenous lipoproteins, and LCAT activity, which reflects the ability to esterify cholesterol within an exogenous HDL. In addition, genetic analysis will be conducted to verify the presence of common variants affecting cholesterol esterification.

Assessment of CE origin in plasma and CSF - The fatty acid distribution of CEs will be analyzed to define the origin of plasma and CSF CEs. Plasma and CSF CE-fatty acid composition will be measured by a gas-liquid chromatographic method.

Markers of mitochondrial functionality - Markers of mitochondrial functionality and oxidative stress, as well as mtDNA content, will be measured in a subgroup of patients by using PBMC and/or platelets. Enzymes involved in mitochondrial cofactor homeostasis will be measured by Western blotting, and mitochondrial stress will be evaluated by measuring the levels of mt-chaperones. The expression of selected enzymes and chaperones will be also assessed by measuring, by

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio</p>

qPCR, their mRNA contents starting from total blood, and mtDNA will be measured in extracellular vesicles obtained from plasma and CSF by means of Size-Exclusion Chromatography Combined with Ultrafiltration. Finally, flavin and choline content in plasma and CSF will be assessed by HPLC and enzymatic kits commercially available, respectively.

Specific aim 3

WP3 is designed to evaluate the relationship between CSF and plasma biomarkers identified within WP2 and disease severity and progression.

Data collected within WP1 (patients' clinical characteristics) and WP2 (CSF and plasma biomarkers) will be analyzed to determine (i) the relationship between the newly identified biomarkers (plasma and CSF) and disease severity and progression, and (ii) the relationship between plasma and CSF biomarkers.

The Primary Endpoint of the study will be the assessment of the association between disease severity, measured as CDR score, and the unesterified/total cholesterol ratio, the best indicator of the cholesterol esterification process.

Secondary Endpoints will be the following:

- assessment of the association between disease progression, measured as CDR/MMSE score variation over time, and the unesterified/total cholesterol ratio;
- assessment of the association between disease severity and other biomarkers of cholesterol metabolism identified within the project (i.e., cholesterol esterification rate, LCAT activity);
- assessment of the association between disease progression and other biomarkers of cholesterol metabolism identified within the project (i.e., cholesterol esterification rate, LCAT activity);
- assessment of the association between disease severity, and biomarkers of mitochondrial function;
- assessment of the association between disease progression and biomarkers of mitochondrial function;
- assessment of the association between brain atrophy progression over time (subgroup) and all the above mentioned biochemical parameters.

Statistical analysis: data will be compared among groups by Student's t test. Variables with a skewed distribution will be Log-transformed before analysis. Simple and multivariable regression analyses will be performed to assess the association between disease severity (CDR scale) and FC/TC, and between variations during follow-up of both variables. Associations with a P-value <0.025 (accounting for Bonferroni correction with 2 independent tests) will be considered as statistically significant. All analyses will be performed using SAS v. 9.4.

Experimental design aim 1

WP1 is aimed at identifying, characterize, and follow the recruited subjects.

Task 1.1 Protocol approval by the Ethical Committee(s), as appropriate

Task 1.2 Patient recruitment and follow-up (OU1-OU3)

Candidate patients will be evaluated with a structured clinical interview, full neurological examination, and a standard neuropsychological battery. If a legal representative will not be available, patients will be asked to complete the MacArthur Competency Assessment Tool for Clinical Research (MacCATCR) to check the factual comprehension of the study. The projects will enroll n=150 AD patients (AD1 cohort) n=25 mild cognitive impairment (MCI) patients with A+T+N+ CSF profile (prodromal AD cohort), and n=25 subjective cognitive decline-plus (SCD+, PMID: 30555032) subjects with A+T+N+ CSF profile (preclinical AD cohort). Enrolled patients will perform brain structural and functional imaging (1.5 T MR and 18F-FDG PET). AD diagnosis will be performed according to IWG-2 criteria, including imaging data and CSF measurement of Abeta42, tTau, and pTau: only A+T+N+ patients will be included. Patients' therapeutic schedules will be carefully collected, including AChEi, Memantine, antidepressants and mood stabilizers, neuroleptic equivalents; furthermore, the anticholinergic burden will be calculated. The use of lipid-modifying drugs (e.g., statins) will be also verified. AD patients will be stratified according to disease severity (mild and moderate AD, according to CDR and MMSE). Enrolled patients will

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio</p>

perform follow-up visits and neuropsychological tests every 6 months to evaluate any clinical change. A subgroup of subjects (n=20 for each group) will repeat a brain MR scan at 12 months for brain atrophy analyses. Besides recruiting this novel AD cohort (AD1), WP1 will also take advantage of a second cohort of AD patients (AD2), previously identified by the OU1 within a collaborative project (AGAINST-AD, PMID: 37210544). The AD2 population consists of n=70 mild-to-moderate dementia A+T+N+ patients recruited between 2020 and 2022 and presently followed biyearly.

In addition, a group of cognitively normal controls (n=74) without personal or family history of neurological or psychiatric disorders have been already recruited by the proponents (described in PMID: 37210544). Lack of cognitive impairment in controls was established by a clinical interview, including a MMSE score >26, CDR=0, and by CSF biomarker profile in the sub-group of controls (n=21) that underwent to CSF withdrawal for medical procedures not related to cognitive decline. History of cancer, immune diseases, psychiatric disorders will be exclusion criteria.

Task 1.3 Blood sampling and CSF collection

Blood samples (15 ml) will be collected from all subjects after ON fasting and immediately centrifuged. Plasma aliquots will be frozen at -80° C until blind assessments. For a subgroup of patients, viable T-lymphocytes will be isolated, following in vitro 48-72 h culturing in the presence of phytohaemagglutinin. CSF will be obtained from all patients by lumbar puncture using a 21-gauge needle in 10-ml polypropylene tubes. Part of the CSF will be used for routine analysis including leukocyte and erythrocyte count, glucose and tot protein concentration. Within 2 hours, the remaining CSF will be centrifuged at 2000 g for 10 min at RT to eliminate cells, and transferred to new polypropylene tubes for storage at -80°C until biomarker analysis. Aβ1-40, Aβ1-42, T-tau and P-tau will be evaluated using commercially available kits Fujirebio® using the Lumipulse G600II instrument. Standardized operating procedures (SOP) for sample collection and processing will be implemented to minimize pre-analytical variability. CSF disease biomarkers analysis will be centralized in UO1.

Task 1.4 ApoE genotype

Total DNA will be extracted from peripheral blood using a commercial DNA extraction kit (Qiagen), and DNA amplification will be performed using specific primers.

Experimental design aim 2

WP2 is aimed at characterizing lipid/lipoprotein profiling in CSF and plasma of AD patients enrolled within WP1.

Task 2.1 Plasma lipoprotein profiling

A complete lipid-lipoprotein profile, including total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, apoA-I, apoA-II, apoE, and apoB, will be determined using a Roche Integra c311 autoanalyzer. Plasma unesterified cholesterol and phospholipids will be determined by enzymatic techniques.

Task 2.2 CSF lipoprotein profiling

UO2 has recently set the techniques to measure lipids in CSF samples (PMID: 37210544). CSF total and unesterified cholesterol will be measured by HPLC, and phospholipids by a commercial kit. ApoE and apoA-I will be determined by SDS electrophoresis followed by immunodetection with specific antibodies; increasing amounts of purified proteins will be loaded and used to calculate standard curves. Untargeted lipidomic analysis will be carried out by mass spectrometry at the UnitechOMICS of the University of Milano with a special focus on phospholipid species.

Task 2.3 HDL subclass evaluation

HDL subclasses will be evaluated in plasma and CSF samples by two-dimensional electrophoresis, where agarose gel electrophoresis was followed by nondenaturing gradient gel electrophoresis and then immunoblotting to detect apoE and apoA-I (PMID: 37210544).

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio</p>

Task 2.4 Cholesterol esterification assessment in plasma and CSF

The cholesterol esterification process will be evaluated in plasma samples by measuring the cholesterol esterification rate (CER), which reflects the ability of endogenous LCAT to esterify cholesterol within endogenous lipoproteins, and LCAT activity, which is run using reconstituted HDL (PMID: 15994445). Cholesterol esterification in the CSF will be evaluated as plasma CER with few adaptations (PMID: 37210544). CSF samples will be incubated for 6 h and unesterified cholesterol concentration will be measured before and after incubation by HPLC. Fatty acid composition of cholesterol esters (CE) in the CSF will be measured by gas-liquid chromatography to define the origin of CSF CE (PMID: 35598637).

Task 2.5 Markers of mitochondrial functionality evaluation

The mitochondrial functionality in intact PBMC/lymphocytes collected from a subgroup of AD patients will be evaluated by polarographic measurements of oxygen consumption rate (OCR). Briefly, OCR will be measured with a Clark-type oxygen electrode in 0.5 mL of fresh culture medium at 37 °C for around 30 min with constant stirring. Non-mitochondrial OCR will be measured following the addition of the respiratory chain inhibitors rotenone and antimycin A. Basal respiration will be calculated by subtracting non-mitochondrial OCR from cellular OCR. Measurements of mitochondrial complexes' activities will be performed via spectrophotometric analysis or via Blu Native analytical PAGE (PMID:22653162). Mitochondrial stress will be additionally evaluated by measuring the protein and mRNA content of selected stress-factors (ATF5, ATF4 and C/EBP homologous protein (CHOP)) and chaperones by WB and qPCR, respectively. For flavin content analysis in circulating cells, cell lysates will be obtained from cell pellets resuspended in appropriate aliquots of lysis buffer in the presence of PIC, PMSF and NaF and passed through a 26G needle. Riboflavin, FMN, and FAD will be measured in neutralized perchloric acid extracts of cell lysates by HPLC. Intracellular reactive oxygen species (ROS) will be detected in cells seeded in 96-well plate and loaded with 20,70-dichlorofluorescein-diacetate (DCFH-DA) by a spectrofluorometric analysis performed at 485 nm excitation/525 nm emission. The relative content of mtDNA will be measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) via SYBR Green chemistry, using 10 ng total DNA as template. The quantification of the mtDNA content relative to nuclear DNA will be determined (PMID: 29969715).

Experimental design aim 3

WP3 is designed to evaluate the relationship between CSF and plasma biomarkers identified within WP2 and disease severity and progression. In addition, a comparison between AD, preclinical, and prodromal subjects, will be conducted to verify if hampered cholesterol esterification is detected at very early disease stages.

Task 3.1 Database construction and management

The Database will collect a uniform set of data on each already available (AD1 cohort) or newly enrolled (AD2 cohort, MCI cohort, and SCD+ cohort) patient. A major step in its development is thus the creation of a targeted data sheet. This data sheet will be organized into sections for the collection of data on:

- Patient's information: personal and demographic data
- Clinical information: a detailed medical history will be collected using standardized form
- Medication information
- Biochemical information: plasma and CSF biomarkers

All data will be anonymized in accordance with the Italian laws.

Task 3.2 Assessment of primary endpoint

The association between disease severity, measured as CDR score, and plasma unesterified/total cholesterol ratio (primary endpoint) will be assessed by partial correlation and multiple linear regression.

Task 3.3 Assessment of secondary endpoints

Secondary endpoint will include the association of disease progression and disease severity (collected within WP1) with the biomarkers of cholesterol esterification and of mitochondrial function (assessed within WP2). The association will be

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

evaluated by partial correlation and multiple regression.

Task 3.4 Comparison among AD patients' cohort (preclinical vs prodromal vs confirmed AD)

In order to define if the alterations in cholesterol esterification previously observed in AD1 cohort (PMID: 37210544) are only detected in clinically confirmed AD or also in preclinical and/or prodromal conditions, the 3 enrolled cohorts of patients will be compared. The already identified control group will be included in the comparison.

The variables included in the primary and secondary endpoints will be compared among groups by covariance analysis after adjustment for relevant covariates (e.g., age, sex, APOE genotype and AChEi/Memantine therapy, anticholinergic burden).

Picture to support preliminary data

Preliminary Data.pdf

Hypothesis and significance

The progressive increase in age of population poses numerous challenges and have a tremendous social and economic impact in terms of health care management. Increasing life expectancy has led to a significant increase in the onset of age-associated diseases, including AD. Today, a huge number of people live with dementia worldwide, and this number is estimated to increase in the next years. Dementia also has a huge economic impact. AD is unique among the leading causes of death because of the increasingly need for supportive social care as cognitive abilities are progressively lost. Thus, the impact of this disorder is already enormous, and in view of the predicted rise in prevalence over the next few decades, AD represents a huge challenge for any society.



Although advances in research over the past few decades have improved the knowledge on the pathophysiology of AD, and innovative and efficient drugs have been recently approved, the identification of novel therapeutic approaches remains a need. First, because the approved drugs will be highly costly and, as such, presumably not destined to all AD patients, and second because the early detection of patients at high risk of developing dementia remains a big challenge for the future (preventive strategies).

The recently approved therapies are all based on anti-amyloid strategies. However, AD occurs as a multifactorial process, and inflammation, and dysregulated glucose and lipid metabolism appear to be key components in AD onset and progression.

AGAINST-AD 2 will establish whether a defect in brain cholesterol transport and metabolism will be an additional mechanism contributing to explain the pathogenesis of AD and will firstly lead to the identification of potential biomarkers able to identify subjects at high risk to develop AD, and to predict AD progression. The currently available biomarkers, e.g., Abeta, tTau and p-Tau levels in CSF, indicate the biochemical changes typical of AD and individuate the disease since the early stages, but they are neither, very appropriate to follow disease progression, nor to monitor drug intervention.

AGAINST-AD 2 will provide novel lipid-related parameters for the identification of individuals at risk in early stages of the disease and for following disease progression. The measurement of the lipid profiling not only in the CSF but also in plasma, and the definition of the relationship between the two measures, will allow the identification of more accessible plasma biomarkers.

A second important potentiality of AGAINST-AD 2 is that the obtained results will pave the way to innovative therapeutic approaches, based on a novel therapeutic strategy aimed at restoring the physiologic brain cholesterol metabolism and transport. Various enzymes in cholesterol metabolism, i.e., LCAT, are druggable proteins, and could be modulated by small molecules, to be administered orally. Whether the novel pharmacological approach will be successful, it will open new perspective for AD treatment, with both remarkable social and economic impact. The most striking implications will be in term of costs of medical and long-term care for people with AD. As the disease progresses, AD patients require increasing levels of medical care which can lead to substantial economic burden; the identification of a therapeutic strategy specifically dedicated to individuals at the early stages of the disease would lead to a significant economic saving for Public Health.

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Patients will be selected by OU1 and OU3 as described in WP1, strictly following the inclusion and exclusion criteria. Clinical data will be collected by specialized neurologists and will include therapy recording. Blood and CSF samples will be collected according to specific SOP (indicating type of tubes, volumes, conditions for centrifugation, aliquoting, and storage). Samples will be shipped in dry ice to OU2 and OU4 for biochemical analyses.

Statistic plan

Sample size calculation was computed considering the assessment of the associations between baseline disease severity (CDR scale) and baseline unesterified/total cholesterol ratio, the best parameters to indicate a compromised cholesterol esterification. A sample of $n=150$ AD patients will allow 80% statistical power to deem as significant ($p<0.05$) a partial correlation of 0.23, after adjusting for four covariates. Furthermore, both, $n=25$ mild cognitive impairment (MCI) patients with A+T+N+ CSF profile (prodromal AD), and $n=25$ subjective cognitive decline-plus (SCD+) subjects with A+T+N+ CSF profile (preclinical AD) will be recruited as well. The samples of these two groups allow 80% statistical power to deem as significant ($p<0.025$, accounting for Bonferroni correction with two independent tests) a difference in unesterified/total cholesterol ratio equal to 0.07, assuming a SD of 0.1.

Statistical analysis

Data will be presented as mean \pm SD or as median (interquartile range), as appropriate, and will be compared among groups by covariance analysis after adjustment for relevant covariates (e.g., age, sex, APOE genotype and therapy). Variables with a skewed distribution will be Log-transformed before analysis. Simple and multivariable correlation and regression analyses will be performed to assess the association between disease severity (CDR scale) and FC/TC, and between variations during follow-up of both variables. Associations with a P-value <0.05 will be considered as statistically significant. All analyses will be performed using SAS v. 9.4.

Timing of analysis data

The AGAINST-AD project will run for 24 months. After approval by the Internal Ethics Committee (expected on month 4), patients will be recruited and followed from month 5 to month 21 (WP1). Biochemical analyses will start on month 5, after recruitment of the first patient, and will continue until month 22 (WP2). Database construction will start on month 1 and database management will continue until month 22 (WP3). Statistical analysis for the assessment of the relationship between identified biomarkers and AD severity and progression will run in the last 4 months (20-24) of the project.

5.6 Expected outcomes

The information collected within the AGAINST-AD 2 project will (i) clarify the relation between plasma and CSF lipid profiling and disease severity and progression in AD patients; (ii) identify novel biomarkers for the diagnosis and monitoring of AD patients, and (iii) set the basis for the identification of novel therapeutic approaches.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We expect to enroll a total of 150 AD patients within the frame of the project. The number of AD patients routinely followed by the involved facilities allow this number to be recruited within the proposed time frame. Furthermore, an SCD outpatient facility is operative at OU1, aiming at characterizing a cohort of SCD+ subjects. In addition, a cohort of 70 patients (AD1 cohort) has been already enrolled by the proponents within a previous collaborative project involving OU1 and OU2 (PMID: 37210544) which lasted 3 years: this will allow to analyze the impact of the measured biomarkers on a long term follow-up cohort. According to our previous experience the remaining 80 AD patients will be enrolled with no expected delay by the

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

two recruiting Units. Finally, an explorative cohort of patients (n=60) will perform brain MR volumetric analyses in order to obtain surrogate markers for disease progression on a relatively short term follow-up. Standard Operating Procedures (SOP) will be implemented to avoid differences in blood and CSF collection and sampling; moreover, the CSF disease biomarkers will be measured by OU1 in all collected CSF. Biochemical analyses will be centralized in the laboratories of OU2 and OU4, which have the necessary analytical methods already set. A potential problem will be the collection and shipment of blood cells for analysis of mitochondrial functionality (WP2) to be conducted by OU4. These samples must be collected (by OU1 and OU3) and immediately shipped to OU4. A special effort will be made to group patients to be analyzed in the same day; moreover, the transport of fresh samples will be organized with a specialized courier.

5.8 Significance and Innovation

The progressive increase in age of population has led to a significant increase in the onset of age associated diseases, including AD, with a tremendous social and economic impact in terms of health care management. Although advances in research over the past few decades have improved the knowledge on the pathophysiology of AD, and innovative and efficient drugs have been recently approved, the identification of novel therapeutic approaches remains a need. AGAINST-AD 2 will deeply investigate brain cholesterol metabolism, which has emerged to be altered within the AGAINST-AD project conducted by the proponents. AGAINST-AD 2 will firstly lead to the identification of novel lipid-related biomarkers, potentially useful for diagnostic purposes. A second important potentiality of AGAINST-AD 2 is that the obtained results will pave the way to innovative therapeutic approaches, aiming at restoring the physiological brain cholesterol metabolism and transport.

5.9 Bibliography

- Calabresi L, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1972. PMID: 15994445.
- Chimienti G, et al. Increased TFAM binding to mtDNA damage hot spots is associated with mtDNA loss in aged rat heart. *Free Radic Biol Med.* 2018;124:447. PMID: 29969715.
- Pavanello C, et al. Plasma FA composition in familial LCAT deficiency indicates SOAT2-derived cholesteryl ester formation in humans. *J Lipid Res.* 2022;63:100232. PMID: 35598637.
- Pozzi FE, et al. Predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors in dementia: A systematic review. *Front Neurosci.* 2022;16:998224. PMID:36203811.
- Slot RER, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2019;15:465. PMID: 30555032.
- Spinazzi M, et al. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. *Nat Protoc.* 2012;7:1235. PMID: 22653162.
- Tolomeo M, et al. Alteration of Flavin Cofactor Homeostasis in Human Neuromuscular Pathologies. *Methods Mol Biol.* 2021;2280:275. PMID: 33751442.
- Turri M, et al. Plasma and cerebrospinal fluid cholesterol esterification is hampered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15:95. PMID: 37210544.

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The AGAINST-AD project will run for 24 months. After EC approval (expected on month 4), patients will be recruited and followed from month 5 to 21 (WP1). Biochemical analyses will start on month 5, and will continue until month 22 (WP2). Database construction will start on month 1 and database management will continue until month 22 (WP3). Statistical

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari</p>
<p>Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio</p>

analysis for the assessment of the relationship between identified biomarkers and AD severity and progression will run in the last 4 months (20-24).

The deliverables (D) of AGAINST-AD 2 project will be:

- D1: Final submitted study protocol, WP1
- D2: AGAINST-AD 2 database, WP3
- D3: Final statistical analysis, WP3
- D4: Dissemination, national and international meetings participation
- D5: Dissemination, publication on peer-reviewed journals

Payable Milestones:

(PM1) recruitment of the patients; (PM2) biochemical analyses; (PM3) identification of biomarkers for the implementation of AD diagnosis and prognostic profiling.

Milestones 12 month

M1: Assessment of enrollment rate and global feasibility

Milestones 24 month

M2: Completion of patients' enrollment, month 21

M3: Completion of CSF and plasma lipoprotein profiling, month 22

M4: Assessment of the relationship between plasma/CSF biomarkers and disease severity and progression, month 24

Gantt chart

Gantt Chart.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

OU1 is coordinated by Prof. Tremolizzo, PI of the AGAINST-AD 2 project. The Neurology Unit of the IRCCS San Gerardo dei Tintori of Monza has a Memory Clinic following more than 1,000 MCI/dementia patients and an SCD outpatient facility offering cognitive and biomarker profiling since the preclinical phases of the AD continuum. OU1 include the access to a 3 Tesla-MR scan for brain volumetric analyses (Prof. Gianpaolo Basso) and to a neurobiology research laboratory routinely performing ApoE genotyping and CSF analysis (CLEIA and SIMOA).

OU2 is coordinated by Prof. Calabresi, who leads the Center E. Grossi Paoletti of the University of Milano. The unit acts as centralized laboratory for several biochemical determinations within national projects and clinical studies. The unit has recently acquired experience in evaluating HDL properties and the cholesterol esterification process in CSF. The Unit has 200m2 of laboratory space with major equipment including ultracentrifuges, chromatography apparatus, autoanalyzer for clinical chemistry, cell culture room, and molecular biology instruments. OU2 includes Prof. Iametti, in whose laboratory HPLC apparatus is available.

OU3 is coordinated by Prof. Grimaldi, head of the Neurology Unit at the Fondazione Istituto G. Giglio in Cefalù. The Unit follows a large cohort of demented patients coming for their clinical assessment to the local Dementia Clinic.

OU4, headed by Prof. Barile, has its own space (about 45 m2), in which there are: a Gilson HPLC system equipped with a FP-2020 Plus Jasco fluorescence detector and Unipoint system software; a spectrophotometer; a FP-3800 spectrofluorometer (Jasco, Easton, MD, USA); an Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler; a Motic microscope; an Oxygraph-2k (Oroboros instruments); lab-benchtop refrigerated centrifuges (Ole Dich); equipment for running

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

electrophoresis and chromatography and routine equipment.

Subcontract

sample storage and shipping; CRO and encrypted online database

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

(1) Dr. Fabrizio Veglia will act as statistical consultant. Dr. Veglia got a degree in Biological Sciences at the University of Torino in 1976 and a Specialization in Medical statistics at the University of Pavia in 1991. He has a long-lasting collaboration with Prof. Calabresi, head of OU2, and will perform all statistical analyses of the collected data (WP3).

(2) Dr. Elisa Conti, MSci in Biology and PhD in Neuroscience, will centrally assess at the University of Milano-Bicocca CSF parameters and perform ApoE genotype determinations. She currently collaborates with Prof. Tremolizzo, PI of the present proposal, on projects related to neuroinflammation and AD.

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

What is already known about this topic?

An inverse association between plasma HDL-cholesterol levels and the risk of dementia and AD has been reported, although with conflicting results, but an involvement of circulating HDLs in AD etiology and progression has never been proven. Few studies have analyzed lipoproteins in the CSF, for obvious reasons of sample accessibility.

Details on what is already known about this topic

The proponents have recently set techniques to analyse cholesterol metabolism, with a focus on cholesterol esterification in cerebrospinal fluid (CSF) and showed that as it occurs in plasma, CSF cholesterol is mainly in the esterified form (PMID: 37210544). The enzyme responsible of cholesterol esterification in CSF is LCAT, the same enzyme operating in plasma. Interestingly we have shown that LCAT-mediated cholesterol esterification is hampered in the CSF of AD patients and that biomarker of cholesterol esterification, such as the unesterified/total cholesterol ratio are related to disease biomarkers (PMID: 37210544).

What this research adds?

In the present project we plan to characterize lipoprotein profile in plasma and CSF of the AD continuum, thanks to the availability of appropriate techniques set in the lab of OU2. The identified biomarkers will be related to AD severity and progression. The project aims at characterizing accessible blood biomarkers that may eventually prove of enormous value for assisting clinicians during diagnosis, prognostic profiling and follow-up.

Details on what this research adds

The AGAINST-AD 2 project will extend the results recently obtained by the proponents by investigating the relationship between the hampered cholesterol esterification detected in AD patients and disease severity and progression. In addition, the project will investigate cholesterol esterification in plasma of the same patients, and set the relationship between CSF and plasma markers of cholesterol esterification in search of more easily measurable biomarkers.

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

The identification of specific biomarkers will allow to move from clinical symptom-focused late-stage diagnosis and management of AD to a pathway that incorporates biomarker-guided decision-making algorithms for risk stratification, early detection, timely diagnosis, and preventative or therapeutic interventions.

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

Early diagnosis since the preclinical phases of the AD continuum will assist in designing tailored multimodal strategies aiming at the prevention of clinical progression. This possibility of preventing minor cognitive problems to convert to full AD dementia would be enormously important in a public health scenario that is expected to incorporate in the next months very

 <p>Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

costly anti-amyloid drugs (PMID: 37060386 and 37357276).

Analogously, the possibility of mitigating AD-dementia clinical progression by interfering with the derangement of cholesterol metabolism may allow a major improvement in terms of public health. The proposed biomarkers will expand the already available options, offering clearly accessible "peripheral" targets (blood/serum; see PMID: 37357282 and 36878698).

Copia non utilizzabile per fini legali



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

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	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	384.000,00	0,00	384.000,00	40,42
3a.1 Equipment (Leasing -	0,00	0,00	0,00	0,00
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	426.000,00	0,00	426.000,00	44,84
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	28.000,00	0,00	28.000,00	2,95
5 Patient Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	1,05
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	13.850,00	0,00	13.850,00	1,46
8 Publication Costs	19.000,00	0,00	19.000,00	2,00
9 Dissemination	8.832,24	0,00	8.832,24	0,93
10 Overheads *	60.317,76	0,00	60.317,76	6,35
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	950.000,00	0,00	950.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

N/A

Budget Justification	
1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	CSF and blood samples management; CSF analyses; ApoE genotyping; plastic materials; electrophoretic material; antibodies; ultracentrifuge tubes; chromatographic materials; RNA/DNA expression analysis, serum analysis; HPLC analysis; enzymological analyses

Sent date: 10/07/2023 20.46

53 / 64



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** Tremolizzo Lucio

3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	sample storage and shipment
5 Patient Costs	insurance
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Participation to national and international meetings
8 Publication Costs	Publication costs on international open access journals
9 Dissemination	Registration to national and international meetings
10 Overheads	Institutional overheads
11 Coordination Costs	N/A

Copia non utilizzabile per fini legali



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Proposed total budget UO1 Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	26,27
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	160.000,00	0,00	160.000,00	52,53
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	18.000,00	0,00	18.000,00	5,91
5 Patient Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	3,28
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	4.000,00	0,00	4.000,00	1,31
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	3,28
9 Dissemination	3.832,24	0,00	3.832,24	1,26
10 Overheads	18.748,26	0,00	18.748,26	6,16
11 Coordination Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	304.580,50	0,00	304.580,50	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** Tremolizzo Lucio

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	1 research contract for 24 months (WP1)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	CSF and blood samples management; CSF analyses; ApoE genotyping
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	Sample storage and shipping; CRO and encrypted online database
5 Patient Costs	Insurance for the study (law requirement)
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Participation to national and international meetings
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Registration to national and international meetings
10 Overheads	Institutional overheads
11 Coordination Costs	N/A



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Proposed total budget UO2 Institution: Università degli Studi di Milano (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	30,15
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	160.000,00	0,00	160.000,00	60,30
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	4.000,00	0,00	4.000,00	1,51
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,13
9 Dissemination	1.000,00	0,00	1.000,00	0,38
10 Overheads	17.360,00	0,00	17.360,00	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	265.360,00	0,00	265.360,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** Tremolizzo Lucio

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	1 Research contract for 24 months (Biochemical analyses, WP2)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	Plastic materials; reagents; electrophoretic material; antibodies; ultracentrifuge tubes; chromatographic materials
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	N/A
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Participation to national and international meetings
8 Publication Costs	Publication costs on international open access journals
9 Dissemination	Registration to national and international meetings
10 Overheads	Institutional overheads
11 Coordination Costs	N/A

Copia non utilizzabile per fini legali



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Proposed total budget UO3 Institution: Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	50,74
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	50.000,00	0,00	50.000,00	31,71
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	10.000,00	0,00	10.000,00	6,34
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	1,90
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,90
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	1,27
10 Overheads	9.660,00	0,00	9.660,00	6,13
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	157.660,00	0,00	157.660,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968 **Call section:** Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari

Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori **Applicant/PI Coordinator:** Tremolizzo Lucio

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	1 resarch contract for 24 months (WP1) for Seminara Marina
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	CSF and blood samples management; ApoE genotyping
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	Sample storage and shipping
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Participation to national and international meetings
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Registration to national and international meetings
10 Overheads	Institutional overheads
11 Coordination Costs	N/A



Ministero della Salute
 Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
 PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



**Finanziato
 dall'Unione europea**
 NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Proposed total budget UO4 Institution: Università degli Studi di Bari (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	144.000,00	0,00	144.000,00	64,75
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	56.000,00	0,00	56.000,00	25,18
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	2.850,00	0,00	2.850,00	1,28
8 Publication Costs	3.000,00	0,00	3.000,00	1,35
9 Dissemination	2.000,00	0,00	2.000,00	0,90
10 Overheads	14.549,50	0,00	14.549,50	6,54
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	222.399,50	0,00	222.399,50	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal





Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Budget Justification

1 Staff Salary	N/A
2 Researchers' Contracts	1 research contract to dr. Tolomeo (80.000 euros for 2 years); 1 contract for technicians to Tripicchio (64.000 euros for 2 years)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	N/A
3a.2 Equipment (buying)	N/A
3b Supplies	RNA/DNA extraction, gene expression analysis, Antibodies, serum analysis; HPLC analysis; Wb analysis; enzymological analysis; glasswares
3c Model Costs	N/A
4 Subcontracts	N/A
5 Patient Costs	N/A
6 IT Services and Data Bases	N/A
7 Travels	Participation to national and international meetings
8 Publication Costs	Publication costs on international scientific journals
9 Dissemination	Registration to international and national meeting
10 Overheads	Institutional overheads
11 Coordination Costs	N/A

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Principal Investigator Data

Cognome: Tremolizzo

Nome: Lucio

Genere: M

Codice fiscale: TRMLCU74D30F205K

Documento: Carta d'identità, Numero: CA60701DO

Data di nascita: 30/04/1974

Luogo di nascita: Milano

Provincia di nascita: MI

Indirizzo lavorativo: U8, via Cadore 48

Città: Monza

CAP: 20900

Provincia: MB

Email: lucio.tremolizzo@gmail.com

Altra email: lucio.tremolizzo@unimib.it

Telefono: +393494029039

Qualifica: Professore Associato di neurologia

Struttura: Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Istituzione: Università di Milano-Bicocca

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università di Milano-Bicocca

Nome istituzione SSN: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori

Tipo contratto: Professore Associato convenzionato SSN con contratto art.6 comma 10 legge 240/2010 con obbligo di 16 ore

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

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



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2023 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MCNT2-2023-12377968	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT2) ad alto impatto sui sistemi sanitari
Applicant Institution: Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori	Applicant/PI Coordinator: Tremolizzo Lucio

Project validation result

Message: Success

Copia non utilizzabile per fini legali

	YEAR 1												YEAR 2											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
WP1 Patients' recruitment and follow-up																								
Task 1.1 Study protocol approval by Ethics Committee																								
Task 1.2 Patients' recruitment and follow-up																								
Task 1.3 Blood and CSF sampling																								
Task 1.4 ApoE genotyping																								
WP2 Lipid profiling in plasma and CSF																								
Task 2.1 Plasma lipoprotein profiling																								
Task 2.2 CSF lipoprotein profiling																								
Task 2.3 HDL subclass evaluation																								
Task 2.4 Cholesterol esterification assessment in plasma and CSF																								
Task 2.5 Markers of mitochondrial functionality evaluation																								
WP3 Relationship between CSF/plasma biomarkers and AD severity and progression																								
Task 3.1 Database construction and management																								
Task 3.2 Assessment of primary endpoint																								
Task 3.3 Assessment of secondary endpoints																								
Task 3.4 Comparison among AD cohorts																								

Copia non utilizzabile per fini legali