

**PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR)
MISSIONE 6 - COMPONENTE 2 - INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E
POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN**

**Schema di convenzione operativa per la realizzazione del progetto PNRR-.....
dal titolo “ ...”**

TRA

la **Regione Umbria (Destinatario Istituzionale)**, con sede legale in, codice fiscale e partita IVA, rappresentata dal, nato/a a il .././....., domiciliato/a, ai fini della presente convenzione, presso

E

l’Azienda/ la Fondazione/l’Istituto, con sede legale in, codice fiscale e partita IVA, rappresentata da, nato/a a il .././....., domiciliato/a, ai fini della presente convenzione, presso quale Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...)

di seguito congiuntamente definite le “Parti”

PREMESSO CHE

- il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 ha istituito 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. “Rafforzamento e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, è finalizzata a rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento:
 - 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;
 - il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti.
- il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 2021 ha individuato le amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, del coordinamento delle relative attività di gestione, nonché del loro monitoraggio, rendicontazione e controllo;
- la legge 30 dicembre 2020, n. 178, art. 1, domanda, al comma 1042, a decreti del Ministro dell’economia e delle finanze (MEF) le procedure amministrativo-contabili per la gestione e rendicontazione delle risorse dedicate all’attuazione del Programma Next Generation EU e prevede, al comma 1043, la messa a disposizione da parte del MEF di un apposito sistema informatico per supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU;
- il Decreto del MEF del 23 novembre 2021 modifica la tabella A allegata al decreto del MEF del 6 agosto 2021, recante assegnazione delle risorse finanziarie previste per l’attuazione degli interventi del PNRR e ripartizione di traguardi e obiettivi per scadenze semestrali di rendicontazione, attribuendo all’intervento di investimento M6C2 2.1. “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN” un importo complessivo di euro 524,140 Mln;
- il decreto del Ministro della salute, di concerto con il MEF, del 15 settembre 2021, ha istituito l’Unità

- di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR;
- il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) è stato 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 M6 “Salute” - Componente C2 “Innovazione, ricerca e digitalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale” - Investimento 2.1. “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”;
- 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, 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”;
- 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), 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;
- 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), 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;
- in data 20/04/2022 è stato pubblicato dal Ministero della Salute l'“Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC); 2. Malattie Rare (MR); 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio- assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione, 3.2 Eziopatogenesi e meccanismi di malattia” (di seguito Avviso) nell'ambito della Missione M6 – Componente C2 - Investimento 2.1;
- l'Avviso in questione prevede che ciascuna proposta progettuale:
 - debba articolarsi in almeno 2 Unità Operative (UO) e non più di 4, appartenenti ad Enti diversi, con almeno il 50% riferito a Enti appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale, tra cui la UO capofila,
 - venga presentata congiuntamente dal responsabile scientifico (Principal Investigator) e dal Soggetto Proponente, identificato nell'Avviso stesso con i Destinatari Istituzionali definiti dagli artt. 12 e 12 bis del D. Lgs. 30/12/1992 n. 502 e ss.mm.ii., ossia: Regioni e Province autonome, Istituto Superiore di Sanità, INAIL, Agenas, Istituti Zooprofilattici Sperimentali, IRCCS Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico;
- la delibera della Giunta Regionale n. 1402 del 28/12/2022 prendeva atto del seguente progetto risultato vincitore del Bando di cui al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza Missione: M6/componente: C2 Investimento: 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU (https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_295_0_file.pdf) secondo quanto risultava dal decreto direttoriale del Ministero della Salute n. 27 del 02 novembre 2022 ove la Regione Umbria ne rappresenta il Destinatario istituzionale: “Progetto, dal titolo (PI:): finanziamento complessivo pari ad di euro”;
- per regolamentare lo svolgimento del progetto, in data 29/12/2022 è stata stipulata apposita convenzione tra Ministero della Salute, Regione Umbria e, per presa visione e accettazione, Principal Investigator, che costituisce Appendice B alla presente convenzione;

SI STIPULA E SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art. 1 - Premesse

1. Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto

1. La presente convenzione regola i rapporti tra Regione Umbria (*di seguito Regione*) e l'Azienda/la Fondazione/l'Istituto quale Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) (*di seguito Unità Operativa*), ai fini della buona conduzione del progetto "....." (*di seguito progetto*), nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.

2. La presente convenzione, coerente e conseguente a quella stipulata tra Ministero della Salute e Regione Umbria (Appendice B) allegata alla presente quale parte non integrante, definisce, tra l'altro, gli obblighi dei firmatari, le procedure di rendicontazione e quelle di rimborso delle spese riconosciute.

3. Le Parti convengono che i contenuti del progetto potranno essere eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione, senza necessità di una nuova espressa sottoscrizione della presente convenzione, a seguito dell'approvazione ministeriale delle richieste di variazione, come specificato nei successivi artt. 9 e 10.

Art. 3 - Termini di attuazione del progetto

1. Il progetto ha la durata di 24 mesi prorogabile eventualmente di ulteriori 6 mesi come previsto dal successivo articolo 10.

2. L'attività di ricerca deve avere inizio improrogabilmente entro e non oltre il 20 maggio 2023, comunicando la data effettiva di avvio con nota sottoscritta digitalmente dal Principal investigator della ricerca che deve essere trasmessa dalla Regione al Ministero almeno 30 giorni prima dell'inizio effettivo, pena la decadenza dal finanziamento, correlata di documentazione di cui al successivo comma.

3. L'Unità Operativa capofila, entro 35 giorni precedenti la data effettiva di avvio, è tenuto a trasmettere alla Regione la seguente documentazione (Appendice A) allegata alla presente convenzione quale parte integrante, soggetta a verifica da parte del Ministero al fine di autorizzare l'avvio del progetto:

- 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'Unità Operativa n. 1, del Principal Investigator e dei ricercatori che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento (Dichiarazione A -solo Unità Capofila);
- la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa n.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 tale unità operativa elencati nella proposta progettuale e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento (Dichiarazione B – una per ciascuna Unità Operativa secondaria);
- la dichiarazione da parte del Legale Rappresentante e del Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa n.... di accettazione dei termini della convenzione stipulata in data 29/12/2022 tra Ministero della Salute, Regione Umbria e Principal Investigator (Dichiarazione C – una per ciascuna Unità Operativa);
- la dichiarazione con la quale il Legale Rappresentante dell'Unità Operativa capofila attesta che il Principal Investigator dell'Unità Operativa 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 (Dichiarazione D - solo Unità Capofila);
- 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;
- la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.

4. Il mancato adempimento delle disposizioni di cui ai precedenti commi 2) e 3) equivale a rinuncia al progetto e comporta la decadenza del finanziamento.

Art. 4 - Obblighi delle Parti

1. Con la sottoscrizione della presente convenzione, il Legale Rappresentante dell'Unità Operativa n.....si obbliga a:

- assicurare il rispetto di tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento a quanto previsto dal Reg. (UE) 2021/241 e dal D. L. n. 77 del 31/05/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- fornire tutto il supporto amministrativo necessario al Principal Investigator/ Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa al fine di dare piena attuazione al progetto 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, tramite il Destinatario Istituzionale, le eventuali modifiche al progetto;
- assicurare il rispetto della normativa vigente sugli aiuti di Stato;
- assicurare, d'intesa con il Principal Investigator/Ricercatore responsabile dell'Unità Operativa, il rispetto dei criteri di ammissibilità delle spese e delle quote percentuali previste dall'Avviso per le varie voci di costo, che saranno calcolate, a consuntivo, sulle spese rendicontate, al netto di eventuali economie riscontrate sul finanziamento assegnato e sulle sole spese eleggibili, dopo verifica da parte del Ministero;
- 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;
- individuare eventuali fattori che possano determinare ritardi che incidano in maniera considerevole sulla tempistica attuativa e di spesa definita nel cronoprogramma, relazionando al Ministero sugli stessi, tramite il Destinatario Istituzionale;
- mitigare e gestire i rischi connessi al progetto nonché porre in essere azioni mirate connesse all'andamento gestionale ed alle caratteristiche tecniche;
- occuparsi della gestione economica del finanziamento di spettanza;
- tenere i rapporti con le altre unità operative sia per quanto attiene agli aspetti scientifici che a quelli amministrativo-contabili;
- 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");
- 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;

- caricare nel sistema "ReGiS" la documentazione tecnico-scientifica, di propria competenza, sullo stato di avanzamento del progetto atta a comprovare il corretto svolgimento dello stesso;
- 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;
- 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 proprio CUP 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 a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della Ricerca;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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);
- 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;
- predisporre i pagamenti secondo le procedure stabilite dal Ministero, nel rispetto del piano finanziario e cronoprogramma di spesa approvato, inserendo, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) 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;
- 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";
- inoltrare, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), le richieste di pagamento al Ministero tramite 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;

- 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;
- assicurare l'eventuale anticipazione delle somme necessarie allo svolgimento della ricerca;
- partecipare, ove richiesto, alle riunioni convocate dal Ministero e/o dalla Regione;
- 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;
- 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 e della Regione, le informazioni necessarie per la predisposizione delle dichiarazioni sul conseguimento di target e milestones e delle relazioni e documenti sull'attuazione dei progetti;
- 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;
- 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;
- garantire una tempestiva diretta informazione agli organi preposti, tenendo informato il Ministero e la Regione 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;
- 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 dell'Avviso, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limite del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno.

2. Alla Regione, quale Destinatario Istituzionale, compete la gestione dei rapporti con il Ministero, il trasferimento del finanziamento ministeriale alle Unità Operative, il monitoraggio delle attività nel rispetto del piano esecutivo ed economico e del cronoprogramma, da attuarsi insieme agli organi ministeriali competenti, l'invio al Ministero della documentazione sullo stato di avanzamento del progetto ai 12 mesi e di quella finale prevista nonché ogni altra richiesta e/o comunicazione inerente al progetto di ricerca tramite il portale del Workflow della ricerca, salvo diversa comunicazione a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della ricerca.

Art. 5 – Risorse e modalità di erogazione

1. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a €.....(Euro) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziare in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo

all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.

2. La somma suddetta sarà erogata, subordinatamente all'introito del finanziamento statale nelle casse regionali nonché compatibilmente con le esigenze contabili della Regione e nell'eventualità in cui le somme da corrisondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione il Destinatario istituzionale si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, secondo quanto di seguito riportato:

- massimo 40% successivamente alla comunicazione dell'inizio dell'attività di ricerca e del codice unico del progetto, a titolo di anticipazione;
- una quota a rimborso per un massimo complessivo (compresa la prima quota erogata) pari all'80%, dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, previa richiesta di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute, come risultanti dal sistema informatico "ReGiS" di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, come specificato nel successivo art. 6;
- il saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, previa richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio "ReGiS", come specificato nel successivo art. 6.

3. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero comunicherà all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero, le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

4. La Regione non è responsabile per i ritardi nell'erogazione dei fondi connessi al mancato rispetto da parte dell'Unità Operativa dei termini di invio della documentazione prevista ai 12 e 24 mesi, di cui ai successivi articoli, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi da parte del Ministero.

Art. 6 - Procedura di monitoraggio e rendicontazione della spesa e dei target

1. Il monitoraggio tecnico-scientifico del progetto sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità del Ministero della Salute, di seguito Ministero, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero stesso

2. L'Unità Operativa è delegata dalla Regione a operare sul sistema informatico "ReGiS" e porre in essere tutti gli adempimenti connessi allo stesso, previsti nella presente convenzione, salvo diverse indicazioni successive.

Dovrà quindi:

- registrare in "ReGiS" su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto 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.
- trasmettere in "ReGiS", allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto corredato 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.
- inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi), la rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento e al termine del progetto anche il certificato di verifica finanziaria di cui al successivo art. 8.

3. Le richieste di pagamento dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensive 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 e dovranno essere corredate dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.

4. La Regione curerà la trasmissione al Ministero della medesima documentazione prevista ai 12 e 24 mesi attraverso il portale Workflow della Ricerca, salvo diversa comunicazione a seguito di disposizioni impartite dal Ministero della Salute cui compete la gestione del Workflow della ricerca.

5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento dell'Unità Operativa, 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 e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell'Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.

7. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

8. Per l'ammissibilità delle spese si rimanda all'Avviso, art. 10 "Spese ammissibili: individuazione delle tipologie di spese ammesse, esplicitazione delle condizioni di ammissibilità delle spese, indicazione di eventuali limiti (soglie massime) previsti per alcune categorie di spesa" e ad eventuali ulteriori indicazioni successive.

Art. 7- Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre venti (20) giorni da tale termine, l'Unità Operativa capofila trasmette alla Regione la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca sottoscritta digitalmente dal Legale Rappresentante 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.

2. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero, sarà caricata dall'Unità Operativa capofila all'interno del sistema informativo "ReGiS".

3. La Regione ha facoltà, previa comunicazione preventiva, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate a tutte le Unità Operative partecipanti, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora Unità Operativa capofila non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.

4. Contestualmente la Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 la Regione non potrà procedere con il rimborso a saldo. La Regione non è responsabile per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti, in caso non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione di rispettiva competenza.

5. Il Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali di cui al successivo art. 10, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre venti (20) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, l'Unità Operativa capofila, con nota firmata digitalmente dal Rappresentante Legale, trasmette alla Regione 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 economica delle spese sostenute con i fondi ministeriali di tutte le Unità Operative partecipanti;

- 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 dell'Avviso in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'area del meridione.
2. La rendicontazione economica delle spese dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi dell'Avviso (certificato di verifica finanziaria) redatta in lingua inglese e italiana, 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, la completezza della documentazione, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente convenzione, il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il sistema informatico "ReGiS" dall'Unità Operativa capofila e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e la documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso l'ente attuatore, che deve provvedere alla relativa custodia.
4. La Regione si riserva la facoltà di applicare le seguenti decurtazioni del finanziamento nei seguenti casi:
- riduzione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa alla Regione in un periodo compreso tra il ventesimo e il ventiduesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 - riduzione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa alla Regione in un periodo compreso tra il ventitreesimo e il venticinquesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
5. La Regione, previa comunicazione preventiva, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero 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 sia trasmessa alla Regione dopo il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
6. La Regione potrà chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa all'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) sia di propria iniziativa che nell'ipotesi in cui il Ministero reputi la relazione finale non idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati, o reputi la rendicontazione incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
7. Il mancato o non esaustivo riscontro da parte dell'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) delle richieste di cui al precedente comma, entro i 5 giorni successivi, possono determinare il parere negativo ministeriale in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo e l'eventuale decisione di restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati.
8. Il Ministero, previa comunicazione preventiva, 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 ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 4 mesi prima della scadenza del progetto, l'Unità Operativa capofila del progetto, con nota firmata dal proprio Rappresentante Legale e dal Principal Investigator, 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 ministeriale.
2. La richiesta di modifica, che deve essere motivata da necessità scientifiche e documentare che quanto richiesto risulta indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi del progetto approvato, sarà efficace solo dopo l'approvazione ministeriale.
3. 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 (scientifica o economica).

4. Solo dopo l'approvazione del Ministero, l'Unità Operativa potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo la Regione ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione all'Unità Operativa, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

5. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è vincolante solo relativamente al 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.

6. In caso di variazione di budget interna ad una singola unità operativa, l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) dovrà inviare alla Regione la proposta, adeguatamente motivata, sottoscritta digitalmente dal Principal Investigator e dal legale rappresentante.

Solo dopo le necessarie verifiche da parte della Regione sul rispetto delle percentuali e dei vincoli previsti dall'Avviso, potranno essere attuate le modifiche proposte, che, in ogni caso, non devono comportare un aumento del finanziamento a carico del Ministero.

7. Modifiche attuate senza la preventiva autorizzazione possono comportare la sospensione del finanziamento o la risoluzione della convenzione con il conseguente recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 10 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 dell'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) e dal Principal Investigator, che la Regione trasmetterà al Ministero 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 dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 4 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte dell'ente attuatore e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità di raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 11 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, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.

2. Nel caso in cui l'ente attuatore 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 alla Regione.

3. L'ente attuatore 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 - per le 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. La Regione e il Ministero potranno 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. 12 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il finanziamento concesso potrà essere sospeso o revocato in tutto o in parte con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:

- modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
- mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
- mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 4 della presente convenzione;
- mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
- mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
- mancata o ritardata presentazione - oltre il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
- modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate.

2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:

a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 dell'Avviso; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;

- Potranno essere applicate le seguenti riduzioni:
 - nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) 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;
 - 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 (v. anche art.8 c.4 della presente convenzione);
 - nella misura del 20% della rata del saldo qualora invii la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano inviate al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto (v. anche art.8 c.4 della presente convenzione);
 - nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) 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;
 - nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui l'Unità Operativa capofila 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. 13 Risoluzione di controversie

1. in caso di controversie con il Ministero sulla conduzione scientifica del progetto e sulle eventuali ricadute economiche, la Regione e l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) possono chiedere che siano sottoposte al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero; la Regione, l'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) ed il Principal Investigator accetteranno il parere che sarà espresso dal CTS.”

2. Qualora a seguito della valutazione del CTS, sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine all'Avviso, il Foro competente è il Foro di Roma.

3. Per qualsiasi controversia fra la Regione e Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1)/Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) che insorga dal presente atto è competente il Foro di Perugia.

Art. 14 Risoluzione per inadempimento

1. La Regione potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora l'Unità Operativa non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte della Regione e/o del Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

Art. 15 Diritto di recesso

1. La Regione potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine. In tal caso la Regione recederà dalla presente convenzione provvedendo al recupero di eventuali somme non riconosciute rimborsabili dal Ministero della Salute e/o conseguentemente all'applicazione di decurtazioni/penali previste negli articoli precedenti.

Art. 16 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. L'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1) / Unità Operativa secondaria (U.O. n. ...) prende atto che tutte le comunicazioni con il Ministero avvengono attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca a disposizione della Regione nonché laddove necessario attraverso il sistema "ReGiS".

2. L'Unità Operativa capofila del progetto (U.O. n.1), attraverso il proprio rappresentante legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca e inviare tutte le comunicazioni alla Regione via PEC, all'indirizzo: direzionesanita.regione@postacert.umbria.it

Art. 17 Tracciabilità dei flussi finanziari

1. Il progetto in questione ha il seguente Codice Unico di Progetto (CUP master):.....

2. Le parti si impegnano all'osservanza della normativa vigente sul CUP, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 della Legge 13 agosto 2010 n. 136 e ss.mm. e ii., laddove applicabili.

Art. 18 Trattamento dati personali personali ai sensi del D.Lgs 196/2003, del Regolamento UE 2016/679-GDPR e del D.Lgs 10 agosto 2018, n. 101

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. 19 Disposizioni Finali

1. La presente Convenzione - ha decorrenza dalla data di apposizione dell'ultima firma e ha validità fino ai tre anni successivi alla rendicontazione finale del progetto.

2. Per quanto non previsto dalla presente convenzione si rinvia all'Avviso, alla convenzione stipulata con il Ministero (Appendice B), allegato non parte integrante del presente atto e alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

3. La presente convenzione non è soggetta a registrazione se non in caso d'uso ai sensi della normativa vigente. Le eventuali spese di registrazione saranno a carico della parte richiedente.

4. L'imposta di bollo è assolta in modalità esclusiva a cura dell'ente attuatore.

5. La presente convenzione, composta da 19 articoli, e dalla convenzione stipulata con il Ministero (allegato A) non parte integrante, viene sottoscritta con firma digitale ai sensi dell'art. 15 della L. n. 241/1990 e ss.mm.ii.

Letto, confermato e sottoscritto

Per la Regione Umbria
(*legale rappresentante*)

.....

Per l'Azienda/la Fondazione/l'Istituto
(*legale rappresentante*)

.....

DRAFT

APPENDICE A

Dichiarazione A

Carta intestata dell'Unità Operativa n.1 (U.O. 1)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. a) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-____-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n.1, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Principal Investigator della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore di questa Azienda, del Principal Investigator o dei ricercatori e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____*

Il Principal Investigator

Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Carta intestata dell'Unità Operativa secondaria n..... (U.O.)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. b) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-__-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n. _____, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Ricercatore responsabile della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- che il progetto in oggetto o parti significative di esso, non sono oggetto di altri finanziamenti pubblici a favore di questa Azienda, del Ricercatore responsabile o dei ricercatori e che, in ogni caso, sarà posta in essere ogni iniziativa volta ad evitare il doppio finanziamento;

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____ *

Il Ricercatore responsabile

Dott./Dott.ssa _____ *

Carta intestata dell'Unità Operativa n..... (U.O.)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. c) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-__-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa n....., con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

e

il/la sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____, nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Principal Investigator/ Ricercatore responsabile della predetta Unità Operativa,

DICHIARANO SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

- di accettare i termini della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator della ricerca.

Il Rappresentante Legale dell'Azienda

Dott./Dott.ssa _____*

Il Principal Investigator/ Ricercatore responsabile

Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

Carta intestata dell'Unità Operativa n.1 (U.O. 1)

DICHIARAZIONE ai sensi dell'art. 4 comma 4 lett. a) e c) della Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, la Regione Umbria e il Principal Investigator del progetto di ricerca cod. PNRR-____-2022-_____ dal titolo _____.

Il/La sottoscritto/a Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, Rappresentante legale dell'Azienda _____, partecipante al progetto di ricerca in oggetto nel ruolo di Unità Operativa 1, con sede legale in _____ via/piazza _____, n. _____, cap. _____,

DICHIARA SOTTO LA PROPRIA RESPONSABILITÀ

che il Principal Investigator della ricerca Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ prov. _____ il _____, C.F. _____, svolgerà la propria attività di ricerca, per l'intero periodo relativo all'attuazione del progetto in oggetto, *esclusivamente* presso questa struttura del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Rappresentante legale dell'Azienda
Dott./Dott.ssa _____*

(*) Documento letto confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi dell'art.21 del d. lgs. 7 marzo 2005, n.82.

APPENDICE B



PNRR
MISSIONE 6 - SALUTE

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR) MISSIONE 6 - COMPONENTE 2 INVESTIMENTO 2.1 VALORIZZAZIONE E POTENZIAMENTO DELLA RICERCA BIOMEDICA DEL SSN

Convenzione attuativa tra la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute, il Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Umbria** e il Principal Investigator della ricerca **LUCILLA PARNETTI**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12376035**, dal titolo **Toward molecular profiling of Parkinson's disease in easily accessible biological matrices**;

Premesso che

VISTA la legge 7 agosto 1990, n. 241 “Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi” e s.m.i.;

VISTA la legge 14 gennaio 1994 n. 20 “Disposizioni in materia di giurisdizione e controllo della Corte dei Conti” e s.m.i.;

VISTO l’articolo 12 bis, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502/1992 e s.m.i.;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 11 febbraio 2014, n. 59, recante il regolamento di organizzazione del Ministero della salute e, in particolare, gli articoli 1, comma 7, e 12, comma 2;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2013, n. 44, recante il regolamento di riordino degli organi collegiali e degli altri organismi operanti presso il Ministero della salute e, in particolare gli artt. 3 e 4 che prevedono la composizione del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 8 agosto 2013, registrato dall’Ufficio centrale di bilancio presso il Ministero della salute in data 13 agosto 2013, visto n. 934 e, in particolare, l’articolo 1, che dispone la ripartizione dei componenti tra le sezioni del Comitato tecnico sanitario;

VISTO il decreto del Ministro della salute 15 dicembre 2021, registrato dall’Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 7 gennaio 2022, visto n. 33, recante la ricostituzione del Comitato tecnico sanitario, avente una durata di tre anni dalla data di insediamento;

VISTO il Regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 febbraio 2021 che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza dell’Unione Europea;

VISTO il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) valutato positivamente con Decisione del Consiglio ECOFIN del 13 luglio 2021, notificata all’Italia dal Segretariato generale del Consiglio con nota LT161/21, del 14 luglio 2021, ed in particolare la Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”, che consiste nel “rafforzare il sistema della ricerca biomedica tramite due linee di intervento: a) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC), sostenendo lo sviluppo di tecnologie con un basso grado di maturità tecnologica e promuovendo il trasferimento di tecnologie verso l’industria; b) il finanziamento di programmi o progetti di ricerca nel campo delle malattie rare e dei tumori rari e di altre malattie altamente invalidanti”;

VISTO il Regolamento (UE) 2018/1046 del 18 luglio 2018, che stabilisce le regole finanziarie applicabili al bilancio generale dell’Unione, che modifica i Regolamenti (UE) n. 1296/2013, n. 1301/2013, n. 1303/2013, n. 1304/2013, n. 1309/2013, n. 1316/2013, n. 223/2014, n. 283/2014 e la decisione n. 541/2014/UE e abroga il regolamento (UE, Euratom) n. 966/2012;

VISTO il decreto legge del 31 maggio 2021, n. 77, convertito con modificazioni dalla legge 29 luglio 2021, n. 108 «Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure»;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 luglio 2021 recante l’individuazione delle amministrazioni centrali titolari di interventi previsti nel PNRR, ai sensi dell’articolo 8, comma 1, del

citato decreto legge 31 maggio 2021, n. 77, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 6 agosto 2021 relativo all'assegnazione delle risorse in favore di ciascuna Amministrazione titolare degli interventi PNRR e corrispondenti milestone e target;

VISTO il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze 15 settembre 2021, di istituzione dell'Unità di Missione del Ministero della salute titolare di interventi PNRR, ai sensi dell'articolo 8 del citato decreto legge n. 77 del 2021;

VISTO l'atto di indirizzo del Ministro del 12 ottobre 2021 con il quale sono stati individuati i relativi Soggetti Attuatori nell'ambito degli interventi e sub-interventi di investimento del piano Nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) a titolarità del Ministero della salute;

VISTO il decreto legge 6 novembre 2021, n. 152 "Disposizioni urgenti per l'attuazione del Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e per la prevenzione delle infiltrazioni mafiose";

VISTA la legge 16 gennaio 2003, n. 3 "Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione" e, in particolare, l'articolo 11, comma 2-bis, ai sensi del quale "Gli atti amministrativi anche di natura regolamentare adottati dalle Amministrazioni di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, che dispongono il finanziamento pubblico o autorizzano l'esecuzione di progetti di investimento pubblico, sono nulli in assenza dei corrispondenti codici di cui al comma 1 che costituiscono elemento essenziale dell'atto stesso";

VISTA la delibera del CIPE n. 63 del 26 novembre 2020 che introduce la normativa attuativa della riforma del CUP;

VISTO l'articolo 1, comma 1042, della legge 30 dicembre 2020, n. 178 ai sensi del quale con uno o più decreti del Ministro dell'economia e delle finanze sono stabilite le procedure amministrativo-contabili per la gestione delle risorse di cui ai commi da 1037 a 1050, nonché le modalità di rendicontazione della gestione del Fondo di cui al comma 1037;

VISTO l'articolo 1, comma 1043, secondo periodo, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale al fine di supportare le attività di gestione, di monitoraggio, di rendicontazione e di controllo delle componenti del Next Generation EU, il Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato sviluppa e rende disponibile un apposito sistema informatico;

VISTO l'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852 che definisce gli obiettivi ambientali, tra cui il principio di non arrecare un danno significativo (DNSH, "Do no significant harm"), e la Comunicazione della Commissione UE 2021/C 58/01 "Orientamenti tecnici sull'applicazione del principio «non arrecare un danno significativo» a norma del regolamento sul dispositivo per la ripresa e la resilienza";

VISTI i principi trasversali previsti dal PNRR, quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), il principio di parità di genere e l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani;

VISTI gli obblighi di assicurare il conseguimento di target e milestone e degli obiettivi finanziari stabiliti nel PNRR;

VISTO il Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza, stabilendo gli indicatori comuni e gli elementi dettagliati del quadro di valutazione della ripresa e della resilienza, che prevede, in particolare, che "affinché il quadro di valutazione, compresi gli indicatori comuni, sia aggiornato in modo coerente e uniforme due volte l'anno, tutti gli Stati membri riferiscono alla Commissione due volte l'anno nell'ambito del semestre europeo sui progressi compiuti nella realizzazione dei piani per la ripresa e la resilienza, comprese le modalità operative, e sugli indicatori comuni."

VISTE le "Linee Guida per lo svolgimento delle attività connesse al monitoraggio del PNRR", predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che descrivono le funzionalità del sistema informativo "ReGiS" sviluppato dal Ministero dell'economia e delle finanze - Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato in attuazione dell'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;

VISTO il documento "Sistema di Gestione e Controllo (Si.Ge.Co.) PNRR - Ministero della salute", adottato con Decreto del 29 luglio 2022;

VISTE le “Linee Guida per lo svolgimento delle attività di controllo e rendicontazione delle Misure PNRR di competenza delle Amministrazioni centrali e dei Soggetti attuatori”, predisposte dal Servizio Centrale per il PNRR, presso il Ministero dell’economia e delle finanze (MEF) - Dipartimento Ragioneria generale dello Stato (RGS), che contengono indicazioni procedurali per un corretto espletamento delle attività di controllo e rendicontazione delle spese e di Milestone & Target e di ogni altro adempimento previsto dalla normativa comunitaria e nazionale applicabile al PNRR, a norma dell’art. 8, punto 3, del decreto legge 77 del 31 maggio 2021, come modificato dalla legge di conversione 29 luglio 2021, n. 108;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 15 settembre 2021 “Modalità, regole e strumenti per il conferimento dei dati”;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 14 ottobre 2021, n. 21 “Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR”;

VISTO il Decreto interministeriale del 7 dicembre 2021 per l’adozione delle linee guida volte a favorire la pari opportunità di genere e generazionali, nonché l’inclusione lavorativa delle persone con disabilità nei contratti pubblici finanziati con le risorse del PNRR e del PNC;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 30 dicembre 2021, n. 32, recante “Guida operativa per il rispetto del principio di non arrecare danno significativo all’ambiente”;

VISTA la Circolare MEF-RGS del 31 dicembre 2021, n. 33 “Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – Nota di chiarimento sulla Circolare del 14 ottobre 2021, n. 21 - Trasmissione delle Istruzioni Tecniche per la selezione dei progetti PNRR – Addizionalità, finanziamento complementare e obbligo di assenza del c.d. doppio finanziamento”

VISTA la Circolare MEF-RGS del 21 giugno 2022, n. 27 “Monitoraggio delle misure PNRR”;

VISTA la Circolare MEF-RGS dell’11 agosto 2022, n. 30 sulle procedure di controllo e rendicontazione delle misure PNRR;

VISTA la Comunicazione della Commissione 2014/C 198/01 “Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione” e s.m.i.;

VISTO il Regolamento (UE) n. 651/2014 della Commissione, del 17 giugno 2014, che dichiara alcune categorie di aiuti compatibili con il mercato interno in applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato;

VISTA la comunicazione della Commissione 2016/C 262/01 sulla nozione di aiuto di Stato di cui all’articolo 107, paragrafo 1, del trattato sul funzionamento dell’Unione europea;

VISTA la Comunicazione della Commissione del 19 marzo 2020, C(2020) 1863 “Quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell’economia nell’attuale emergenza della COVID-19”, da ultimo rettificata attraverso la comunicazione del 18 novembre 2021, C(2021) 8442 “Sesta modifica del quadro temporaneo per le misure di aiuto di Stato a sostegno dell’economia nell’attuale emergenza della COVID-19 e modifica dell’allegato della comunicazione della Commissione agli Stati membri sull’applicazione degli articoli 107 e 108 del trattato sul funzionamento dell’Unione europea all’assicurazione del credito all’esportazione a breve termine”;

VISTO il decreto del Ministro della salute 1° aprile 2022 che nella relativa tabella ha previsto ai punti 2.1.1 - proof of concept, 2.1.2 – tumori e malattie rare e 2.1.3 – malattie altamente invalidanti, la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 - del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all’innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica;

VISTO il 1° avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell’ambito del PNRR, pubblicato sul sito web del Ministero della salute il 20 aprile 2022 e sulla gazzetta ufficiale della Repubblica italiana, sulle seguenti tematiche: Proof of concept (PoC), Malattie Rare (MR) con esclusione dei tumori rari, Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia);

VISTO il decreto direttoriale n. 27 del 2 novembre 2022, registrato con Visto n. 1054 dall’Ufficio centrale di bilancio in data 18 novembre 2022, con il quale è stata approvata la graduatoria dei progetti di ricerca PNRR- Missione 6 - Componente 2 - Investimento 2.1, afferenti alle tematiche progettuali Proof of Concept, Malattie rare, Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali (tematiche: Fattori di rischio e prevenzione; Eziopatogenesi e meccanismi di malattia), con il quale si è proceduto ad individuare il Soggetto attuatore/beneficiario e il Principal Investigator;

VISTO l’art. 7 del decreto ministeriale 8 aprile 2015, recante il riordino degli uffici di livello dirigenziale non generale del Ministero della salute, ove vengono individuati gli uffici in cui si articola la Direzione

generale della ricerca e dell'innovazione in sanità, indicando le specifiche competenze assegnate agli uffici 3 e 4 della stessa;

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

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

VISTO il messaggio trasmesso da questa amministrazione per il tramite della piattaforma WorkFlow della ricerca in data 13 dicembre 2022 con il quale è stato comunicato che la valutazione della proposta progettuale ha avuto esito positivo e che, pertanto, la stessa è stata ammessa a finanziamento;

tanto premesso si stipula e si conviene quanto segue

tra

il Ministero della Salute (di seguito "Ministero"), in qualità di Amministrazione titolare, rappresentato dal dott. Gaetano Guglielmi/ – Direttore dell'Ufficio 3 della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità (di seguito "DGRIC")

e

Il Soggetto attuatore/beneficiario del progetto, rappresentato dal Dott. **Massimo D'ANGELO** in qualità di legale rappresentante del **Regione Umbria**, codice fiscale **80000130544** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **LUCILLA PARNETTI** (codice fiscale xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx) in qualità di **PRINCIPAL INVESTIGATOR** del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12376035** dal titolo **Toward molecular profiling of Parkinson's disease in easily accessible biological matrices**

di seguito congiuntamente definite le "Parti"

Art. 1 Premesse

1. Le premesse sono parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.
2. Fa altresì parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, quale oggetto della stessa, il progetto di ricerca, i cui contenuti sono definiti ed eventualmente aggiornati nel tempo, mediante condivisione delle parti,-senza necessità di espressa nuova sottoscrizione della presente Convenzione.

Art. 2 Soggetto attuatore/beneficiario e Principal Investigator

Il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator sono i responsabili dell'attuazione del progetto in questione e della regolarità delle relative spese ai sensi del bando e della normativa vigente.

1. È individuato quale Soggetto attuatore/beneficiario **Regione Umbria** codice fiscale **80000130544**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **LUCILLA PARNETTI**, codice fiscale xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12376035** dal titolo **Toward molecular profiling of Parkinson's disease in easily accessible biological matrices**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

- g) la traduzione in lingua italiana della proposta progettuale senza apportare alcuna modifica alla versione in inglese allegata alla presente convenzione.
5. Per la realizzazione delle attività, l'importo ammesso a finanziamento è pari a **1.000.000,00€** (Euro **un milione/00**) a valere sulle risorse assegnate per le tematiche progettuali, stanziati in base alla tabella allegata al decreto ministeriale 1° aprile 2022 ai punti 2.1.1 – 2.1.2 e 2.1.3, concernente la ripartizione degli interventi di investimento della Missione 6, Componente 2, Investimento 2.1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza relativo all'innovazione, alla ricerca e alla digitalizzazione del Servizio sanitario nazionale e al potenziamento del sistema della ricerca biomedica.
 6. La presentazione della richiesta di pagamento della rata intermedia delle spese al Ministero, secondo le modalità previste dall'art. 13, paragrafo 13.1 del bando, dovrà essere effettuata, previo caricamento della documentazione a supporto nel sistema ReGiS, entro 10 giorni dall'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica intermedia.
 7. La presentazione della richiesta di pagamento finale delle spese al Ministero dovrà essere effettuata successivamente all'invio entro 30 giorni dalla data di conclusione del progetto eventualmente prorogata secondo i termini della presente convenzione della relazione scientifica finale e della relativa rendicontazione economica complessiva del progetto e avverrà solo dopo l'invio della comunicazione da parte del Ministero dell'approvazione della relazione scientifica finale.
 8. Il mancato adempimento di quanto previsto dai commi 2 e 3 del presente articolo equivale alla rinuncia a realizzare il progetto e comporta la decadenza dal contributo previsto e la decadenza dal finanziamento.

Art. 5 Obblighi del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator

1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione, il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, per quanto di competenza, si obbligano a:
 - 1) assicurare il rispetto di tutte le disposizioni previste dalla normativa comunitaria e nazionale, con particolare riferimento a quanto previsto dal Reg. (UE) 2021/241 e dal D. L. n. 77 del 31/05/2021, convertito con modificazioni dalla L. 29 luglio 2021, n. 108;
 - 2) garantire il rispetto di eventuali previsioni normative, orientamenti o istruzioni tecniche emanate dal Ministero della salute, dal Ministero dell'economia e delle finanze, dalla Commissione Europea ovvero da altri soggetti coinvolti nell'attuazione verifica e controllo delle azioni relative al PNRR, anche successivamente alla sottoscrizione della presente Convenzione;
 - 3) assicurare l'adozione di misure adeguate volte a rispettare il principio di sana gestione finanziaria secondo quanto disciplinato nel Regolamento finanziario (UE, Euratom) 2018/1046 e nell'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241, in particolare in materia di prevenzione e contrasto dei conflitti di interessi, delle frodi, della corruzione, del doppio finanziamento e di recupero e restituzione dei fondi che sono stati indebitamente assegnati;
 - 4) rispettare, a pena di sospensione o revoca del finanziamento in caso di accertata violazione, il principio di "non arrecare danno significativo" (DSNH) agli obiettivi ambientali a norma dell'articolo 17 del Regolamento (UE) 2020/852, i principi trasversali previsti dal PNRR quali, tra l'altro, il principio del contributo all'obiettivo climatico e digitale (c.d. tagging), la parità di genere, producendo dati relativi ai destinatari effettivi dei progetti anche disaggregati per genere (in relazione agli articoli 2, 3, paragrafo 3, del TUE, 8, 10, 19 e 157 del TFUE, e 21 e 23 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea), l'obbligo di protezione e valorizzazione dei giovani ed eventuali ulteriori requisiti e condizionalità specifiche dell'investimento oggetto della presente Convenzione;
 - 5) adottare proprie procedure interne, assicurando la conformità ai regolamenti comunitari e a quanto indicato dal Ministero nella descrizione delle funzioni e delle procedure in essere dal Ministero;
 - 6) dare piena attuazione al progetto così come illustrato nel Programma di ricerca, ammesso a finanziamento dal Ministero, garantendo l'avvio tempestivo delle attività progettuali per non incorrere in ritardi attuativi e concludere il progetto nella forma, nei modi e nei tempi previsti, nel rispetto della tempistica prevista dal relativo cronoprogramma di attuazione e di sottoporre al Ministero le eventuali modifiche al progetto;

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

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

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

- 34) garantire che il Ministero riceva attraverso il sistema "ReGiS" tutte le informazioni necessarie per l'aggiornamento dell'indicatore comune n. 8 "Ricercatori che lavorano in centri di ricerca beneficiari di un sostegno", riconducibile alla misura oggetto del presente avviso, tenuto conto che, ai sensi dell'art. 3, comma 3, del Regolamento delegato (UE) 2021/2106 della Commissione del 28 settembre 2021 che integra il regolamento (UE) 2021/241 del Parlamento europeo e del Consiglio, che istituisce il dispositivo per la ripresa e la resilienza "la comunicazione di informazioni per l'aggiornamento degli indicatori comuni ha luogo ogni anno entro il 28 febbraio e il 31 agosto. Il periodo di riferimento copre l'intero periodo di attuazione del piano, dal 1° febbraio 2020 in poi, se del caso, fino alle rispettive date limiti del 31 dicembre e del 30 giugno di ogni anno."

Art. 6 Procedura di monitoraggio e rendicontazione della spesa e dei target

1. Il **Ministero** con la presente convenzione rappresenta alla controparte che il monitoraggio tecnico-scientifico sarà svolto dalla Direzione della Ricerca ed Innovazione in Sanità, mentre i controlli rispetto alla rendicontazione delle spese saranno svolte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
2. Il Soggetto attuatore-beneficiario, secondo le indicazioni fornite dal Ministero, deve registrare su base almeno bimestrale, entro 10 giorni successivi all'ultimo giorno del periodo considerato, i dati sull'avanzamento finanziario, fisico e procedurale del progetto nel sistema informatico "ReGiS" e implementare tale sistema con la documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili a norma dell'art. 22 del Reg. (UE) 2021/241 da parte dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR presso il Ministero della salute.
3. Il Soggetto attuatore-beneficiario, allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) deve trasmettere i dati sull'avanzamento tecnico-scientifico del progetto tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema "ReGiS" corredata di documentazione specifica relativa a ciascuna procedura di affidamento e a ciascun atto giustificativo di spesa e di pagamento, al fine di consentire l'espletamento dei controlli amministrativo-contabili e delle verifiche sullo stato di avanzamento del progetto.
4. Il Soggetto attuatore-beneficiario, pertanto, dovrà inoltrare allo scadere dei 12 e 24 mesi (prorogabili eventualmente di 6 mesi) tramite il portale Workflow della Ricerca e il sistema informatico "ReGiS", la richiesta rendicontazione delle spese volte a supportare le richieste di pagamento che dovranno essere formalmente trasmesse all'Unità di Missione del Ministero comprensiva dell'elenco di tutte le spese effettivamente sostenute nel periodo di riferimento, gli avanzamenti relativi agli indicatori di intervento/progetto con specifico riferimento alle milestones e ai target del PNRR. Tale richiesta dovrà essere corredata dalla documentazione specificatamente indicata nelle procedure in essere del Ministero.
5. Le spese incluse nelle richieste di pagamento del Soggetto attuatore/beneficiario, se afferenti ad operazioni estratte a campione, sono sottoposte, per il tramite del Sistema Informatico "ReGiS", alle verifiche, se del caso anche in loco da parte delle strutture deputate al controllo del Ministero.
6. Nello specifico, l'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero della Salute e eventuali altre amministrazioni coinvolte a diversi livelli di controllo eseguono le verifiche sulle procedure, sulle spese e sui target in conformità con quanto stabilito dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/241 al fine di garantire la tutela degli interessi finanziari dell'Unione, la prevenzione, individuazione e rettifica di frodi, di casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché il recupero di somme erroneamente versate o utilizzate in modo non corretto.
7. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute svolge nel merito le funzioni di verifica tecnico-scientifica sullo stato di avanzamento del progetto in questione in coerenza con lo stato di rendicontazione delle spese.

Art. 7 Valutazione intermedia

1. Allo scadere dei 12 mesi dall'inizio dell'attività della ricerca e comunque non oltre trenta (30) giorni da tale termine, il Soggetto attuatore-beneficiario trasmette al Ministero tramite il portale Workflow della ricerca la relazione intermedia sullo stato d'attuazione scientifica della ricerca - sottoscritta digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator - contenente la descrizione delle attività progettuali svolte complessivamente e dalle singole unità operative, da cui risulti lo stato avanzamento lavori (SAL) e il regolare svolgimento della ricerca, secondo quanto riportato nel progetto approvato. Tale relazione deve contenere una sintesi, a cura del Principal Investigator, che illustri, nella globalità, lo stato di avanzamento dei lavori, inclusa la descrizione delle attività realizzate da eventuali Enti co-finanziatori e l'apporto fornito da eventuali subcontraenti. La relazione intermedia, previa verifica tecnico-scientifica da parte della Direzione della Ricerca ed innovazione in sanità, sarà caricata dal Soggetto attuatore/beneficiario e dal Principal Investigator all'interno del sistema informativo "ReGiS".
2. Il Ministero ha facoltà, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, di attivare le procedure per la sospensione del finanziamento e il recupero delle somme erogate, comprensive degli eventuali interessi legali maturati, qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non adempia a quanto previsto entro i termini di cui al comma 1 del presente articolo.
3. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, ha facoltà di comunicare all'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del medesimo Ministero, che sussistono le condizioni per non erogare le successive quote a rimborso, subordinandole all'esito positivo del giudizio in ordine alla relazione finale, qualora la relazione intermedia, all'esito dell'istruttoria, non sia considerata idonea a dimostrare che siano stati pienamente raggiunti gli obiettivi medio termine o emerga che essa sia stata condotta non in piena conformità con quanto previsto nel progetto approvato. In tal caso il Ministero potrà procedere con il rimborso a saldo. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c), un dossier, qualora la relazione intermedia, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 8 Valutazione finale

1. Fatta salva l'eventuale concessione di proroga della durata delle attività progettuali, al termine di ventiquattro mesi - e comunque non oltre trenta (30) giorni dopo la data fissata per il termine della ricerca - ai fini dell'erogazione del saldo, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata digitalmente dal rappresentante legale, trasmette contestualmente al Ministero la seguente documentazione, redatta dal Principal Investigator e recante la firma digitale dello stesso:
 - la relazione finale della ricerca, contenente quanto posto in essere anche da eventuali Enti cofinanziatori, che documenti, per ciascuna unità operativa, la coerenza delle attività svolte con il progetto approvato e gli obiettivi raggiunti;
 - copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca;
 - la rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - indicazioni del repository pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.
 - il rispetto dei costi sostenuti rispetto ai vincoli del bando in materia di gender e spese effettuate da parte di istituzioni nell'aree del meridione
2. La rendicontazione economica dovrà essere corredata da una relazione di certificazione e di apposita check list di verifica dei requisiti minimi del bando, rilasciata da un Revisore esterno indipendente, iscritto all'Ordine dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili e al Registro dei Revisori Legali, in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali

- e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

Il Soggetto attuatore-beneficiario, al fine dell'erogazione del finanziamento, deve trasmettere al Ministero della salute – Unità di missione per l'attuazione degli investimenti del PNRR, tramite il sistema "ReGiS" la rendicontazione economica corredata da certificato di verifica finanziaria, di cui al comma 2 dell'articolo 8 della presente convenzione, redatto in lingua inglese ed in italiano da parte di soggetti qualificati all'Audit a livello europea, che certifichi la correttezza della procedura di spese, la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

1. Le procedure di erogazione dei fondi su richiesta del Soggetto attuatore/beneficiario a titolo di anticipazione e a titolo di rimborso all'Unità di missione del Ministero della salute seguono le specifiche modalità in conformità con quanto indicato nell'Avviso e di seguito riportate:
 - massimo 40% al momento della comunicazione, da parte del Soggetto beneficiario, dell'inizio dell'attività di ricerca, a titolo di anticipazione.
 - quota a rimborso per un ulteriore per massimo un complessivo pari all'80% dopo l'invio, al 12° mese dall'inizio delle attività progettuali, da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica intermedia e dopo la sua approvazione, sulla base della presentazione delle richieste di pagamento a titolo di rimborso per le spese effettivamente sostenute dal Soggetto beneficiario, come risultanti dal sistema informatico di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
 - quota a rimborso residuale a saldo, a conclusione della ricerca, dopo l'invio da parte del Soggetto attuatore/beneficiario della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica, sulla base della presentazione della richiesta di pagamento finale attestante la conclusione del progetto, in coerenza con le risultanze del sistema di monitoraggio di cui all'articolo 1, comma 1043, della legge 30 dicembre 2020, n. 178.
2. A garanzia della coerenza con l'inizio dell'attività dichiarata, il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna ad anticipare le risorse economiche necessarie, nell'eventualità in cui le somme da corrispondersi da parte del Ministero siano in regime di perenzione.
3. Laddove non vengano rispettati i termini di cui alla presente convenzione, che non consentano la tempestiva erogazione dei fondi, il Soggetto attuatore/beneficiario esonera il Ministero da qualsiasi responsabilità per eventuali ritardi nell'erogazione delle somme spettanti.
4. Al termine delle verifiche la Direzione generale della ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della Salute comunicherà dall'Unità di missione per l'attuazione degli interventi del PNRR del Ministero Salute le risultanze delle verifiche per consentire l'effettuazione degli eventuali successivi pagamenti.

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

1. A partire dal 3° mese successivo all'avvio del progetto e fino a 3 mesi prima della scadenza del progetto, il Soggetto attuatore-beneficiario, con nota firmata dal proprio rappresentante legale e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS", può proporre variazioni al progetto, coerenti con gli obiettivi progettuali, o alla distribuzione di fondi tra le unità operative, purché non comportino un aumento del finanziamento complessivo a carico del Ministero, che dovranno essere accolte con autorizzazione scritta del Ministero. La richiesta di modifica deve dimostrare le necessità scientifiche alla base della richiesta e l'equivalenza della modifica proposta rispetto al raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti, modifica che avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero con successivo necessario adeguamento del piano dei costi per il CUP Master e per i CUP delle singole Unità operative da parte del Soggetto attuatore-beneficiario.
2. Non è consentito al di fuori del periodo di cui al comma 1 avanzare richieste di modifica. In caso di eventuale necessità di un'ulteriore modifica progettuale è possibile presentare tale richiesta di modifica solo dopo 3 mesi dall'approvazione da parte del Ministero dell'ultima modifica progettuale della stessa tipologia ovverosia scientifica o economica.
3. Il piano dei costi, riportato nella proposta progettuale, è da ritenersi vincolante relativamente al solo totale del finanziamento assegnato e al riparto iniziale tra unità operative, mentre ha valore meramente indicativo per quanto riguarda la ripartizione tra voci di costo e le motivazioni fornite a giustificazione di tali costi.
4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.

5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

1. Il termine della ricerca può essere prorogato dal Ministero per un periodo massimo di 6 mesi dalla data di scadenza originale, solo a seguito di formale, motivata e documentata istanza firmata digitalmente dal legale rappresentante del Soggetto attuatore-beneficiario e dal Principal Investigator, trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca.
2. La richiesta di cui al comma 1 può essere avanzata solo dopo la presentazione della relazione di medio termine ovvero sia dopo 12 mesi dall'avvio progetto e fino a 3 mesi precedenti il termine del progetto, con formale e motivata istanza da parte del Soggetto attuatore-beneficiario e del Principal Investigator, che dimostri le necessità scientifiche alla base della richiesta rispetto alle necessità per il raggiungimento degli obiettivi progettuali previsti e avrà efficacia solo dopo l'approvazione da parte del Ministero.

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

1. La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto, ferma restando la possibilità dei soggetti istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale di fruirne, previa richiesta alle parti firmatarie.
2. Nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario intenda trasferire ad altri soggetti qualsiasi diritto, anche parziale, relativo alla ricerca in questione, ai risultati della stessa o ad eventuali brevetti derivati deve darne preventiva comunicazione al Ministero.
3. Il Soggetto attuatore/beneficiario si impegna a garantire un'adeguata diffusione e promozione del progetto, anche online, sia sul web che sui social media.
4. Qualsiasi documento prodotto, ivi comprese le pubblicazioni scientifiche inerenti al progetto di ricerca oggetto della presente convenzione – per i quali deve essere assicurato l'accesso non oneroso al Ministero - deve contenere l'indicazione che il progetto è finanziato nell'ambito del PNRR, con un'esplicita dichiarazione che reciti "finanziato dall'Unione europea – Next Generation EU – PNRR M6C2 - Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN", l'emblema dell'Unione Europea ed il codice del progetto.
5. I prodotti di cui al precedente comma 4 devono essere resi pubblici attraverso sistemi che consentano l'immediata fruizione da parte del pubblico (ad esempio open-access) e non potranno essere oggetto di pubblicazione scientifica per la quale sia necessario il pagamento di una sottoscrizione ovvero il pagamento per la consultazione relativa. L'eventuale violazione del presente comma, anche per una sola pubblicazione, sarà oggetto di una penale pari al 25% del finanziamento complessivo.
6. Il Ministero non riconosce l'eleggibilità dei costi delle pubblicazioni sui propri fondi qualora in dette pubblicazioni non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto.
7. Le parti convengono che il Ministero possa dare direttamente diffusione, anche attraverso il proprio sito web, dell'estratto della proposta progettuale e dei risultati della ricerca sia in forma completa che sintetica e delle pubblicazioni scientifiche da essa derivate.

Art. 14 Casi di riduzione, sospensione o revoca del contributo

1. Il Ministero procede a dichiarare la sospensione o revoca totale o parziale del finanziamento concesso, con conseguente eventuale restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, nei seguenti casi:
 - a. modifiche ingiustificate alla composizione del gruppo di ricerca;
 - b. mancato rispetto dei vincoli previsti dall'Avviso;
 - c. mancato rispetto degli obblighi di cui all'art. 5 della presente Convenzione;
 - d. mancato raggiungimento, nei tempi assegnati, delle milestones e dei target previsti per lo svolgimento del progetto;
 - e. mancata o ritardata presentazione della relazione intermedia sullo stato d'attuazione della ricerca;
 - f. mancata o ritardata presentazione - oltre il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto - della relazione finale della ricerca e della rendicontazione delle spese sostenute con i fondi ministeriali;
 - g. modifiche del progetto o variazioni nella distribuzione dei fondi tra le unità operative non autorizzate;
2. Il Ministero applica riduzioni finanziarie in misura variabile e/o consistenti nel mancato riconoscimento delle spese nei seguenti casi:
 - a. mancato rispetto dei criteri di ammissibilità di cui all'art. 10 dell'Avviso; spese eccedenti i massimali previsti per alcune categorie di spese dall'art. 10 dell'Avviso; costi delle pubblicazioni in cui non si faccia espressa menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - b. riduzione finanziaria nella misura del 5% della rata del saldo nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca dalla quale risulti che solo alcune pubblicazioni prodotte recano la menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - c. riduzione finanziaria nella misura del 10% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
 - d. riduzione finanziaria nella misura del 20% della rata del saldo qualora la relazione finale della ricerca e la rendicontazione delle spese sostenute siano trasmesse al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto;
 - e. riduzione finanziaria nella misura del 5% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali inoltri copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca privi della menzione del finanziamento ottenuto nell'ambito del PNRR e del codice progetto;
 - f. riduzione finanziaria nella misura del 10% dell'intero finanziamento nel caso in cui il Soggetto attuatore/beneficiario al termine delle attività progettuali non inoltri la copia dei lavori pubblicati su riviste impattate a seguito dello svolgimento della ricerca e/o le indicazioni del *repository* pubblico dove sono resi disponibili i dati grezzi progettuali e quelli utilizzati per le pubblicazioni scientifiche correlate.

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.
2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.

3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

1. Il Ministero potrà avvalersi della facoltà di risolvere la presente Convenzione qualora il Soggetto attuatore/beneficiario non rispetti gli obblighi imposti a suo carico e, comunque, pregiudichi l'assolvimento da parte dello stesso Ministero degli obblighi imposti dalla normativa comunitaria.

Art. 17 Diritto di recesso

1. Il Ministero potrà recedere in qualunque momento dagli impegni assunti con la presente Convenzione nei confronti del Soggetto attuatore/beneficiario qualora, a proprio giudizio, nel corso di svolgimento delle attività, intervengano fatti o provvedimenti che modifichino la situazione esistente all'atto della stipula della presente Convenzione o ne rendano impossibile o inopportuna la conduzione a termine.

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

1. Ai fini della digitalizzazione dell'intero ciclo di vita del progetto, tutte le comunicazioni con il Ministero della salute devono avvenire attraverso il sistema di monitoraggio delle ricerche denominato Workflow della ricerca, a disposizione del Soggetto attuatore-beneficiario e laddove necessario attraverso il sistema messo a disposizione dal Ministero dell'Economie e Finanze denominato "ReGiS".
2. Il Soggetto attuatore/beneficiario attraverso il proprio rappresentate legale, nonché il Principal Investigator devono firmare digitalmente tutti gli atti inerenti alla ricerca.

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

1. Le parti si impegnano all'osservanza, per quanto di rispettiva competenza, delle disposizioni inerenti alla tracciabilità dei flussi finanziari di cui all'art. 3 della Legge 13 agosto 2010, n. 136 e s.m.i..

Art. 20 Protezione dei dati personali

1. Nel corso dell'esecuzione delle attività oggetto della presente Convenzione, ciascuna delle Parti potrà trovarsi nella condizione di dover trattare dati personali riferibili a dipendenti e/o collaboratori dell'altra Parte, motivo per cui le stesse si impegnano sin d'ora a procedere al trattamento di tali dati personali in conformità alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (Regolamento generale sulla protezione dei dati - GDPR) e successive norme nazionali di adeguamento.
2. Le Parti si impegnano a condurre le suddette attività di trattamento sulla base dei principi di correttezza, liceità, trasparenza e tutela della riservatezza dei soggetti interessati e per il solo ed esclusivo fine di perseguire le finalità di cui alla presente Convenzione, nonché degli eventuali obblighi di legge allo stesso connessi. Tali dati saranno trattati dalle Parti con sistemi cartacei e/o automatizzati - ad opera di propri dipendenti e/o collaboratori che, in ragione della propria funzione e/o attività, hanno la necessità di trattarli, per le sole finalità suindicate e limitatamente al periodo di tempo necessario al loro conseguimento.

Art. 21 Efficacia

1. La presente convenzione, vincolante all'atto della sottoscrizione per il Soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator, diventerà efficace per il Ministero a seguito della registrazione da parte degli organi di controllo.

Art. 22 Disposizioni Finali

1. Per quanto non previsto dalla presente Convenzione si rinvia alle norme comunitarie e nazionali di riferimento.

Letto, confermato e sottoscritto con firma digitale, ai sensi del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i..

Roma, (data della sottoscrizione come quella dell'ultima firma digitale apposta)

per il Ministero della salute
Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Massimo D'ANGELO**, codice fiscale **XXXXXXXXXXXXXXXXXX**
(Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:
Il Principal Investigator - **LUCILLA PARNETTI**, codice fiscale **XXXXXXXXXXXXXXXXXX**



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12376035	Project topic: C1) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione
PI / Coordinator: Parnetti Lucilla	Applicant Institution: Umbria Istitution that perform as UO for UO1: Azienda Ospedaliera di Perugia

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

Proposal title: Toward molecular profiling of Parkinson's disease in easily accessible biological matrices

Duration in months: 24

MDC primary: Neurologia

MDC secondary: Diagnostica

Project Classification IRG: Brain Disorders and Clinical Neuroscience

Project Classification SS: Clinical Neuroscience and Neurodegeneration - CNN

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

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

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Biomarkers, proteomics, synucleinopathy, molecular diagnosis

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

The assessment of your grant application will involve the collection and processing of personal data (such as your name, address and CV), which will be performed pursuant to Regulation (EC) No 45/2001 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data. Unless indicated otherwise, your replies to the questions in this form and any personal data requested are required to assess your grant application in accordance with the specifications of the call for proposals and will be processed solely for that purpose. Details concerning the purposes and means of the processing of your personal data as well as information on how to exercise your rights are available in the privacy statement. Applicants may lodge a complaint about the processing of their personal data with the European Data Protection Supervisor at any time.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a synucleinopathy and the most common neurodegenerative disease involving disabling motor deficits. PD is clinically heterogeneous; motor symptoms may be accompanied by nonmotor symptoms such as cognitive impairment. Many molecular processes may underlie the phenotypic heterogeneity of PD, among which synaptic and axonal degeneration, neuroinflammation, and the co-occurrence of different proteinopathies. The definition of robust biomarkers that reflect distinct pathophysiological pathways taking place in PD may favor the selection of more homogeneous cohorts of patients in clinical trials, thus increasing the chance of success of a targeted disease-modifying therapy. The possibility of measuring these markers in biological matrices suitable for repeated sampling could provide objective measures of the effectiveness of a therapeutic approach. In this proposal we will combine the expertise of three different Italian medical research centers to establish a molecular profile of PD based on biomarkers reflecting different biological pathways, in different biological matrices, by applying immunoassays, proximity extension assays (PEA) and seed amplification assays (SAA). Two easily accessible biological matrices, i.e., blood plasma and olfactory mucosa (OM), has been/will be collected in each center for PD patients, controls and patients affected by Alzheimer's disease (AD) as other neurodegenerative disease controls. OM will be collected by a non-invasive procedure known as nasal brushing which is already operational and standardized among the three participating centers. The project will include a both a prospective and retrospective cohort composed of 200 PD patients, 100 controls and 40 AD. All PD patients that will be recruited will undergo a thorough clinical and neuropsychological evaluation. The control group will be constituted by healthy volunteers as well as by cognitively unimpaired subjects with subjective memory complaints or patients affected by minor neurological symptoms (i.e., headache, peripheral neuropathy, etc.). The above-mentioned clinical information has been already collected for the retrospective cohort. Plasma amyloid- β (A β) 42/A β 40 ratio and phosphorylated at threonine 181 tau (p-tau) will be measured with the Lumipulse automated platform for all collected plasma samples. In a subset of 80 PD patients and 40 AD the CSF levels of this markers have been already measured and will be used to assess the robustness of these markers as well as the correlation between their CSF and plasma levels. SAA will be applied in OM for the detection of misfolded a-synuclein. Phosphorylated a-synuclein (p-a-syn) will be measured in a subset of PD patients and controls to compare the diagnostic accuracy of p-a-syn in skin biopsies and a-synuclein seeding activity in OM. In a subset of 30 PD and 30 AD/CTRL with paired OM and CSF samples the CSF SAA protocol of Amprion Inc. will be applied at to verify the concordance of the results between CSF and OM. CNBP will be specifically responsible for collecting clinical and biomarker data from the three centers and for assessing their relationships. For the sake of measurements uniformity, the PEA analyses will be instead centralized at Olink (Uppsala, Sweden), at which the Olink Explore 384 Inflammation and Olink Explore 384 Neurology panels will be measured in all plasma samples.

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Operative Units

Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Azienda Ospedaliera di Perugia	02101050546	Azienda Ospedaliera di Perugia/Clinica Neurologica	Enrollment and selection of patients, CSF SAA analysis, plasma and CSF AD biomarker analysis, PEA analysis		X
2 - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	01668320151	UO Neurologia 1 e 5/Neuropatologia	Enrollment and selection of patients, OM SAA analysis, skin biomarker analysis, PEA analysis		X
3 - Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina	02733700831	Neuroimaging Laboratory	Enrollment and selection of patients, data analysis, data integration, PEA analysis	X	X

Principal Research Collaborators

Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Di Filippo Massimiliano	Azienda Ospedaliera di Perugia	Selection of patients and controls, clinical data evaluation
2 - MODA FABIO	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	PEA analyses responsible, OM and skin SAA analysis supervision
3 - Ciurleo Rosella	Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina	Selection of patients and controls, PEA analyses responsible, olfactory testing
4 - DEVIGILI GRAZIA	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	skin immunoistochemical analysis
5 - Caroppo Paola	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Selection of patients and controls
6 Under 40 - Gaetani Lorenzo	Azienda Ospedaliera di Perugia	Selection of patients and controls, interpretation of PEA data, CSF SAA analyses, Lumpulse analyses
7 Under 40 - DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	OM and skin SAA analyses

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Di Filippo Massimiliano	X				M
2 - MODA FABIO					M
3 - Ciurleo Rosella					F
4 - DEVIGILI GRAZIA					F
5 - Caroppo Paola					F
6 Under 40 - Gaetani Lorenzo					M
7 Under 40 - DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA					F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

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 - CARDILE DAVIDE	Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina		M	Neuropsychological assessment of recruited patients data analysis	Psychology	not applicable
1 - CALIRI SANTINA	Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina		F	Sample processing and data analysis	Biologist	not applicable

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Piazzale Giorgio Menghini 1, 06129 Perugia (PG) regione Umbria

PEC: aosp.perugia@postacert.umbria.it

Operative Unit Number 2:

Address: Via Giovanni Celoria, 11, 20133, Milano (MI) regione Lombardia

PEC: protocollo@pec.istituto-besta.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via Palermo S.S. 113, C.da Casazza 98124 Messina, regione Sicilia

PEC: irccsneurolesi_ds@pec.it

Operative Unit Number 4:

Address: not applicable

PEC: not applicable

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: not applicable

PEC: not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: Parnetti

First Name: Lucilla

Last name at birth:

Gender: F

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 54.0

Scopus Author Id:35412328100

ORCID ID:0000-0001-5722-3967

RESEARCH ID:K-8258-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Clinica Neurologica

Street: P.zzale Gambuli 1

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Modena, Modena (MO), Italy	PhD	Pathophysiology of brain aging	1984	1988
University of Florence, Florence (FI), Italy	Specialization / Specializzazione	Gerontology and Geriatrics	1981	1984
University of Perugia, Perugia (PG), Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1976	1981

Personal Statement:

The main aims of the proposed project are the following: 1) to determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD combining biomarkers measured in olfactory mucosa and plasma to help selecting and monitoring patients in clinical trials; 2) to evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in olfactory mucosa and plasma 3) to validate protheinopathy markers in paired olfactory mucosa, plasma, cerebrospinal fluid and skin samples. I will coordinate the project as well as supervise the activities and the measurements performed in the three operating units.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia	Section of Neurology	Perugia, Italy	Full professor of Neurology	2021	2022
University Hospital of Perugia (Azienda Ospedaliara di Perugia)	Neurology Clinic	Perugia, Italy	Director of the Neurology Clinic	2019	2022
University of Perugia	Section of Neurology	Perugia, Italy	Associate professor of Neurology	2015	2021
University of Perugia	Section of Neurology	Perugia, Italy	Responsible for the Centre for Memory Disturbances and Alzheimer Center	2004	2022
University of Perugia	Section of Neurology	Perugia, Italy	Responsible for the Stroke Unit	1997	2003
University of Perugia	Section of Gerontology and Geriatrics	Perugia, Italy	Assistant Professor in Geriatrics and Internal Medicine	1990	2015

Other awards and honors

Since 2017: Member and reviewer of the Swedish Research Council

Since 2019: Member of the Fresco Network for Parkinson's disease.

Since 2020: Member and reviewer of the Research Council of Norway.

Since 2020: Member and reviewer of the Icelandic Centre for Research.

Since 2020: Coordinator of a Center of Excellence of the Parkinson Foundation

Other CV informations

I am a professor of Neurology and the director of the section of Neurology at the University of Perugia. My main expertise is on the field of fluid biomarkers for early diagnosis of neurodegenerative diseases.

In the last two decades, my scientific interest has been focused on the early-stage, preclinical and differential diagnosis of Alzheimer's and Parkinson's disease through immune-enzymatic, fluorimetric and biophysical assays.

I am author of more than scientific 400 publications, of which 92 as first author, 80 as corresponding/senior author and 43 as second author.

Selected peer-reviewed publications of the PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Lysosomal enzyme activities as possible CSF biomarkers of synucleinopathies	Article	13-24	495	2019	10.1016/j.cca.2019.03.1627	30922855	9	L
Fingerprinting Alzheimer's Disease by ¹ H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Cerebrospinal Fluid	Article	1696-1705	19	2020	10.1021/acs.jproteome.9b00850	32118444	6	L
Performance evaluation of an automated ELISA system for Alzheimer's disease detection in clinical routine	Article	55-67	54	2016	10.3233/JAD-160298	27447425	13	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A/T(N) profile in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease with/without cognitive impairment and dementia with lewy bodies	Article	NOT_FO UND	10	2020	10.3390/diagnostics10121015	NOT_FOUND	7	C
Parkinson's and Lewy body dementia CSF biomarkers	Review	318-325	495	2019	10.1016/j.cca.2019.04.078	31051162	22	C
The vicious cycle between α -synuclein aggregation and autophagic-lysosomal dysfunction	Review	34-44	35	2020	10.1002/mds.27895	31729779	30	C
Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: A systematic review and meta-analysis	Review	NOT_FO UND	11	2019	10.1186/s13195-018-0459-7	30646955	31	F
CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease	Review	573-586	18	2019	10.1016/S1474-4422(19)30024-9	30981640	136	F
Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort	Article	NOT_FO UND	4	2018	10.1038/s41531-018-0069-x	30480086	37	C
Are we ready for detecting α -synuclein prone to aggregation in patients? The case of "Protein-Misfolding Cyclic Amplification" and "Real-Time Quaking-Induced Conversion" as diagnostic tools	Review	NOT_FO UND	9	2018	10.3389/fneur.2018.00415	29928254	36	C
Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, alpha-synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia	Article	NOT_FO UND	9	2017	10.1186/s13195-017-0276-4	28750675	43	L
Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in parkinson's disease patients	Article	1423-1431	32	2017	10.1002/mds.27136	28843015	68	F
Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis	Article	1389-1400	32	2017	10.1002/mds.27110	28880418	84	C
Glucocerebrosidase in Parkinson's disease: Insights into pathogenesis and prospects for treatment	Review	830-835	31	2016	10.1002/mds.26616	27091307	20	L
Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's diseases-From pathophysiology to clinical practice	Review	836-847	31	2016	10.1002/mds.26656	27145480	33	L
Value of cerebrospinal fluid α -synuclein species as biomarker in Parkinson's diagnosis and prognosis	Review	35-49	10	2016	10.2217/bmm.15.107	26643452	31	F
Differential role of CSF alpha-synuclein species, tau, and A β 42 in Parkinson's disease	Review	NOT_FO UND	6	2014	10.3389/fnagi.2014.00053	NOT_FOUND	73	F
The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative	Review	808-817	10	2014	10.1016/j.jalz.2014.03.003	25150736	99	L
Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease	Article	1019-1027	29	2014	10.1002/mds.25772	24436092	120	F
Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease	Article	131-140	9	2013	10.1038/nrneurol.2013.10	23419373	119	F

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

Sent date: 08/07/2022 06.24



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

** Autocertificata

Selected peer-reviewed publications of the PI for the evaluation CV							
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease	Review	573-586	18	2019	10.1016/S1474-4422(19)30024-9	30981640	136
Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders	Review	NOT_FO UND	NOT_FO UND	2019	10.1136/jnnp-2018-320106	30967444	170
Therapeutic potential of autophagy-enhancing agents in Parkinson's disease	Review	NOT_FO UND	12	2017	10.1186/s13024-017-0154-3	28122627	141
Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases	Review	41-55	11	2015	10.1038/nrneuro.2014.232	25511894	70
Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis	Article	1924-1938	313	2015	10.1001/jama.2015.4668	25988462	500
The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative	Review	808-817	10	2014	10.1016/j.jalz.2014.03.003	25150736	99
Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease	Article	1019-1027	29	2014	10.1002/mds.25772	24436092	120
The cerebrospinal fluid "alzheimer profile": Easily said, but what does it mean?	Review	713-723.e2	10	2014	10.1016/j.jalz.2013.12.023	24721526	115
Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease	Review	131-140	9	2013	10.1038/nrneuro.2013.100	23419373	119
CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program	Article	251-261	9	2013	10.1016/j.jalz.2013.01.010	23622690	94

** Autocertificata

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Micheal J. Fox Foundation	University of Perugia	2010	CSF Lysosomal Hydrolases' Activity as Possible Marker of Parkinson's Disease	Coordinator	200.000,00	https://www.michaeljfox.org/grant/csf-lysosomal-hydrolases-activity-possible-marker-parkinsons-disease
Michael J. Fox Foundation	University of Perugia	2015	Lysosomal Enzyme Activity and GBA1 Genotyping in Parkinson's Disease	Coordinator	200.000,00	https://www.michaeljfox.org/grant/csf-lysosomal-hydrolases-activity-possible-marker-parkinsons-disease
European Union research and innovation program Horizon 2020	University of Perugia	2019	Multiomics Interdisciplinary Research Integration to Address Dementia diagnosis (MIRIADE)	Collaborator	261.500,00	https://miriade.eu/partners



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Joint Programming on Neurodegenerative Diseases	University of Perugia	2018	blood Proteins for early Discrimination of dEmentias (bPRIDE)	Collaborator	90.000,00	https://www.neurodegenerationresearch.eu/initiatives/annual-calls-for-proposals/closed-calls/personalised-medicine-2019/personalised-medicine-projects-2/



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Di Filippo

First Name: Massimiliano

Last name at birth:

Gender: M

Title: Selection of patients and controls, clinical data evaluation

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 33.0

Scopus Author Id: 14063127800

ORCID ID: 0000-0002-2645-7477

RESEARCH ID: K-8070-2016

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Clinica Neurologica

Street: Piazzale Menghini 1

Postcode / Cedex: 06129

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia, Italy	PhD	Neuroscience	2009	2012
University of Perugia, Perugia, Italy	Specialization / Specializzazione	Post-graduate Degree in Neurology	2004	2009
University of Perugia, Perugia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1998	2004

Personal Statement:

The main aims of the proposed project are the following: 1) to determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD combining biomarkers measured in olfactory mucosa and plasma to help selecting and monitoring patients in clinical trials; 2) to evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in olfactory mucosa and plasma 3) to validate protheinopathy markers in paired olfactory mucosa, plasma, cerebrospinal fluid and skin samples. As co-PI of this application I will help in coordinating the activities as well as participating in selection of patients.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	Associate Professor in Neurology	2018	2022
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	Assistant Professor in Neurology (type b), working on the project "Study of the mechanisms of neuronal and synaptic damage in central nervous system diseases"	2014	2017
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	Assistant Professor in Neurology (type a), working on the project: "Role of synaptic mechanisms and inflammation in experimental models of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases"	2014	2014
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	Assistant Professor in Neurology (type a) at the University of Perugia, Italy working on the project: "Study of neurodegenerative diseases and multiple sclerosis".	2011	2014
University Hospital of Perugia/Azienda Ospedaliera di Perugia	Neurology Clinic	Perugia, Italy	Professional assignment for the management of patients with demyelinating diseases	2013	2022

Other awards and honors

2019. Rita Levi Montalcini Prize for Multiple Sclerosis research awarded by FISM.

2018. National qualification as Full Professor in Neurology.

2018. "Best Publication Prize", University of Perugia.

PI of competitive Research grants in the field of multiple sclerosis and neuroscience funded by the Italian MoH (2010) and the Italian MS Foundation (2013).

Reviewer for 30 International neurology and neuroscience Journals.

2014-present. Reviewer activity for the Italian MS Foundation.

Other CV informations

5014 total citations (Scopus)

Author/co-author of 113 publications in International Peer-Reviewed Journals and 3 book chapters (1 International, 2 Italian), including Journals such as Lancet Neurology (IF 27), Nature (IF 41), Nature Neuroscience Reviews (IF 28), Nature Neuroscience (IF 19), Neuron (IF 14), Brain (IF 10), Proc Natl Acad Sci U S A (IF 9), Neurology (IF 7), Biological Psychiatry (IF 11), Trends Neuroscience (IF 11), Trends Pharmacol Sciences (IF 12).

58 lectures as invited speaker in Italy and abroad in the field of neuroscience and MS.

Member of the Scientific Committee of the Italian MS Foundation.

Since 2018 Part of the REPRISE register of the scientific experts of the MIUR (Italian Ministry of University and Research).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Cerebrospinal fluid free light chains compared to oligoclonal bands as biomarkers in multiple sclerosis	Article	NOT_FO UND	339	2020	10.1016/j.jneuroim.2019.577108	31743879	11	L
Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis	Article	2157-2163	266	2019	10.1007/s00415-019-09398-7	31129709	15	L
Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS	Article	1348-1362	25	2019	10.1177/1352458519846096	31469359	24	L
Microglial activation and the nitric oxide/cGMP/PKG pathway underlie enhanced neuronal vulnerability to mitochondrial dysfunction in experimental multiple sclerosis	Article	97-108	113	2018	10.1016/j.nbd.2018.01.002	29325869	17	L
2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes	Article	2684-2687	265	2018	10.1007/s00415-018-9048-8	30196327	23	L
Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction	Review	599-609	19	2018	10.1038/s41583-018-0053-9	30158590	83	F
Persistent activation of microglia and NADPH drive hippocampal dysfunction in experimental multiple sclerosis	Article	NOT_FO UND	6	2016	10.1038/srep20926	26887636	49	F
Synaptic plasticity and experimental autoimmune encephalomyelitis: Implications for multiple sclerosis	Article	205-213	1621	2015	10.1016/j.brainres.2014.12.004	25498984	15	F
Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal	Review	1022-1030	17	2014	10.1038/nn.3743	25065439	377	L
Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity	Article	229-236	52	2013	10.1016/j.nbd.2012.12.009	23295855	114	F

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

** Autocertificated

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Italian Ministry of Health	University of Perugia, University Hospital of Perugia	2013	Cell-type and subunit specific alterations of NMDA receptors in striatum at early stages of Parkinson's disease	Coordinator	420.000,00	Project Code RF-2013-02356215
Italian Ministry of Health	University of Perugia	2010	Neuroinflammation and synaptic function: an electrophysiological analysis in experimental multiple sclerosis	Coordinator	59.220,00	Project Code GR-2010-2312924



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: MODA

First Name: FABIO

Last name at birth:

Gender: M

Title: PEA analyses responsible, OM and skin SAA analysis supervision

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth:

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:36468751800

ORCID ID:0000-0002-2820-9880

RESEARCH ID:J-6445-2018

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Neurologia 1 e 5/Neuropatologia

Street: via Celoria, 11

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan - Via Festa del Perdono 7, 20122 Milano (Italy)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Kidney disease. Microbiological analysis of dialysis water.	2001	2004
University of Milan - Via Festa del Perdono 7, 20122 Milano (Italy)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Forensic medicine. Morphological and genetic analyses of inhumed human bones.	2004	2006
University of Milano-Bicocca - Piazza dell'Ateneo Nuovo 1, 20126 Milano (Italy)	PhD	Diagnostic and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases	2008	2010
University of Pavia Corso Strada Nuova 65, 27100 Pavia (Italy)	Specialization / Specializzazione	Biomarkers in neurodegenerative diseases. Analysis of biological tissues (cerebrospinal fluid, olfactory mucosa, urine, blood and skin) collected from patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonisms, Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies for diagnostic and research purposes.	2018	2022

Personal Statement:

Dr. Moda has a long-lasting expertise on SAA analyses of CSF, olfactory mucosa (OM), blood, urine and skin samples collected from patients with different neurodegenerative diseases, including prion diseases, Alzheimer's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. In the frame of this project, he will perform SAA analysis of OM and skin samples. He will supervise all SAA analyses and

Sent date: 08/07/2022 06.24



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

contribute to data analysis and interpretation

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	Via Giovanni Celoria 11, 20133 Milan (Italy)	Research assistant	2007	2008
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	Via Giovanni Celoria 11, 20133 Milan (Italy)	Ph.D. student	2008	2010
University of Texas Health Science Center at Houston	Department of Neurology	7000 Fannin Street, Houston, Texas (USA)	Postdoctoral researcher	2011	2013
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Istituto Neurologico Carlo Besta Division of Neurology 5 -Neuropathology	Via Giovanni Celoria 11, 20133 Milan (Italy)	Senior Researcher - Leader of the Biomarkers Research Group	2013	2020
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	Via Giovanni Celoria 11, 20133 Milan (Italy)	Health Research Scientist (Ricercatore Sanitario) - Leader of the Biomarkers Research Group - Responsible for the BSL3 facility	2020	2022

Other awards and honors

Member of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Scientific Committee Member of the Italian Association for the study of Dementia linked to the Italian Neurological Society. Awards:1.PRION2011:Best poster;2.AAT-AD/PD2018:Best poster; 3.SINdem2021:Best oral comm;4. Transl Neurodeg journal: Best paper award 2022 (PMID: 31406572)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
JPND	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2022	Prodromal biomarkers in fatal familial insomnia: a longitudinal study in humans and mice	Collaborator	874.231,60	https://www.neurodegenerationresearch.eu/wp-content/uploads/2021/10/ProFFile-Abstract.pdf
Besta Intramural Funding (Ministero della Salute - 5x1000)	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2021	Identification of early and peripheral biomarkers predictive of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies	Coordinator	120.000,00	https://areapubblica.cbm.it/areapubblica/areaprogetti
Ministero della Salute	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2019	Dementia with Lewy Bodies: toward a standardization of the diagnostic tools among the Italian Dementia Centers	Collaborator	450.000,00	http://dx.doi.org/10.13039/501100003196



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Euronanomed III (Roma, IT)	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2018	Surface-enhanced Raman scattering with nanophotonic and biomedical amplifying systems for an early diagnosis of Alzheimer's disease pathology - Ref. EURONANOMED2017-221	Collaborator	654.000,00	https://euronanomed.net/funded-projects?calls=8th-joint-call-2017&coordinators=
Association for Frontotemporal Degeneration	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2017	Detection of misfolded TDP-43 protein in CSF and plasma of GRN and C9orf72 mutation carriers	Collaborator	57.575,00	https://www.theaftd.org/researchers/grants-funded/2016-grants-funded-yearbook/
Ministero della Salute	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2016	Ultrasensitive diagnostic test for degenerative dementias based on amplification of peripheral disease-specific biomarkers from the olfactory mucosa	Coordinator	321.000,00	http://dx.doi.org/10.13039/501100003196
Alzheimer's association, Alzheimer's Research UK, Micheal J. Fox Foundation, Weston Brain Institute (United States, UK, US)	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2016	Seed of dementia: misfolded proteins in neurodegenerative disorders	Coordinator	110.168,00	https://app.dimension.s.ai/details/grant/grant.8600381
Fondation pour la Recherche Médicale (Paris Cedex, FR)	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2015	Prion detection in blood samples of patients suffering from variant Creutzfeldt-Jakob disease	Coordinator	60.000,00	http://dx.doi.org/10.13039/501100002915



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Ciurleo

First Name: Rosella

Last name at birth:

Gender: F

Title: Selection of patients and controls, PEA analyses responsible, olfactory testing

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth:

Date of birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0

Scopus Author Id: 16432751600

ORCID ID: 0000-0003-0709-5914

RESEARCH ID: T-4590-2019

Contact address

Current organisation name: Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neuroimaging Laboratory

Street: Via Palermo S.S. 113, C.da Casazza

Postcode / Cedex: 98124

Town: Messina

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina. Faculty of Pharmacy. Medicinal Chemistry Laboratory. Viale Annunziata 98168 Messina, Italy.	PhD	Ph.D. in Medicinal Sciences	2005	2008
University of Messina, Viale Annunziata 98168 Messina, Italy.	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Medicinal Chemistry and Technology	1995	2002

Personal Statement:

The overall goals of the project are i) to determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD combining biomarkers measured in OM and plasma; ii) to evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in plasma and OM. Ciurleo Rosella will be responsible for the coordination of the UO research team. In addition, she will support clinician with expertise in PD in the enrolment of patients and their clinical evaluation. She will be responsible for olfactory evaluation of the patients, for collecting clinical and biomarker data from the three centers and for assessing their relationships.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Centro Neurolesi ¿Bonino-Pulejo¿	Neurobioimaging Laboratory	Via Palermo S.S. 113, C.da Casazza 98124 Messina, Italy	Permanent Neuroimaging Expert, Head of Clinical Trial Center	2020	2022
IRCCS Centro Neurolesi ¿Bonino-Pulejo¿	Neurobioimaging Laboratory	Via Palermo S.S. 113, C.da Casazza 98124 Messina, Italy	Neuroimaging Expert Head of Clinical Trial Center	2009	2019
University of Messina	Faculty of Pharmacy	Viale Annunziata 98168 Messina, Italy	Professor of the laboratories I, II and II for ¿Analysis of medicinal products¿	2005	2008

Other awards and honors

Degree in Medicinal Chemistry and Technology

110/110 ¿cum laude¿

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health	IRCCS Centro Neurolesi ¿Bonino-Pulejo¿	2016	Effectiveness of audit and feedback strategies to improve healthcare practice and equity in various clinical and organizational settings.	Collaborator	300.000,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_135_listaFile_itemName_6_file.pdf
Ministry of Health	IRCCS Centro Neurolesi ¿Bonino-Pulejo¿	2013	Magnetic Resonance Spectroscopy as a marker of response to dopaminergic treatment in Parkinson¿s Disease.	Coordinator	194.510,00	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4357_listaFile_itemName_12_file.pdf



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: DEVIGILI

First Name: GRAZIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: skin immunoistochemical analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:22233677000

ORCID ID:0000-0001-9688-4231

RESEARCH ID:AAB-9904-2019

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Neurologia 1 e 5/Neuropatologia

Street: via Celoria 11

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Ferrara Via Savonarola, 9, 44121 Ferrara - Italy	PhD	Neurophysiology and biological sciences	2009	2012
University of Ferrara Via Savonarola, 9, 44121 Ferrara - Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology	2004	2008
University of Ferrara Via Savonarola, 9, 44121 Ferrara - Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1997	2003

Personal Statement:

Dr. Devigili is a consultant neurologist at the Neurological Division 1, Parkinsonism and Movement Disorders Unit. Her research activities are focused on the research and application of different neurophysiological and neuropathological techniques to improve the diagnostic accuracy, to achieve a better stratification of patients, and to identify reliable markers of disease and predictors of outcomes. In the frame of this project, she will select patients and will perform immunohistochemical analysis of skin samples for the detection of phosphorylated alpha-synuclein.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 1 - Parkinson and Movement Disorders Unit	via Celoria 11, 20133 Milan - Italy	In-staff neurologist	2017	2022
Academic Hospital of Udine	Division of Neurology	Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15, 33100 Udine - Italy	Consultant Neurologist	2011	2017

Other awards and honors

2016-2021 Member of the National Committee of the SINC; Coordination of the Special Interest Group on Autonomic Nervous System of the SINC; Member of the expert panel of EAN on Autonomic Nervous System Disorders; 2012 Best Doctoral Thesis in Biomedical Sciences, University of Ferrara; 2006 EFNS congress ¿ best scientific contribution on ¿Peripheral neuropathies¿; 2008 SINC Neurophysiology Society ¿ best scientific contribution on ¿Autonomic Diseases ¿; 2012 SIN best scientific contribution

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
not applicable	not applicable	not applicable	not applicable	Collaborator	0,00	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: Caroppo

First Name: Paola

Last name at birth:

Gender: F

Title: Selection of patients and controls

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:57203163725

ORCID ID:0000-0003-4274-9004

RESEARCH ID:J-5044-2018

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Neurologia 1 e 5/Neuropatologia

Street: Via Celoria 11

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Pierre and Marie Curie (UPMC), Paris, France	PhD	Frontotemporal dementia	2013	2016
University of Torino	PhD	Neuroimaging in neurodegenerative disorders	2009	2013
University of Torino	Specialization / Specializzazione	Neurology	2003	2008
University of Torino	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1994	2001

Personal Statement:

Dr. Caroppo is a Neurologist and Researcher in the field of neurodegenerative disorders. Main responsibilities in the Project are the recruitment, clinical evaluation and follow-up of patients. She has long-term experience in clinical and biological aspects of neurodegenerative dementias and atypical parkinsonisms

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	via Giovanni Celoria, 11, 20133 Milan - Italy	In-staff neurologist	2017	2022
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	via Giovanni Celoria, 11, 20133 Milan -Italy	Research fellow	2013	2017



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Other awards and honors

Not Applicable

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
JPND	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2022	Microgial early Neuroinflammatory Dysfunction in Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis due to C9orf72 repeat Expansions	Collaborator	867.659,00	https://www.neurodegenerationresearch.eu/wp-content/uploads/2021/10/MINDFACE-Abstract.pdf
Association for Frontotemporal Degeneration (PA, PA, US)	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2017	Detection of misfolded TDP-43 protein in CSF and plasma of GRN and C9orf72 mutation carriers	Coordinator	57.575,00	http://dx.doi.org/10.13039/100003607



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: Gaetani

First Name: Lorenzo

Last name at birth:

Gender: M

Title: Selection of patients and controls, interpretation of PEA data, CSF SAA analyses, Lumipulse analyses

Country of residence: ITALY

Country of Birth: ITALY

Nationality: Italiana

Place of Birth:

Date of birth:

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

Scopus Author Id:55391632500

ORCID ID:0000-0003-3967-8954

RESEARCH ID:ABA-8769-2021

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera di Perugia

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Azienda Ospedaliera di Perugia/Clinica Neurologica

Street: Piazzale Gambuli 1

Postcode / Cedex: 06132

Town: Perugia

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Perugia, Perugia, Italy	PhD	International PhD course Clinical and molecular medicine, Neuroscience curriculum	2017	2020
University of Perugia, Perugia, Italy	Specialization / Specializzazione	Neurology residency	2012	2017
University of Perugia, Perugia, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Degree in Medicine and Surgery	2006	2012

Personal Statement:

The overall goals of the project are i) to determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD combining biomarkers measured in OM and plasma; ii) to evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in plasma and OM. Lorenzo Gaetani will contribute in patients's selection at OU1 and will be responsible for PEA analyses as well as contribute in Lumipulse plasma analyses.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	Assistant Professor in Neurology (type a), working on the project: ζ Study of degenerative and inflammatory diseases of the central nervous system through biological markers ζ	2019	2022
Azienda Ospedaliera di Perugia (University Hospital of Perugia)	Neurology Clinic	Perugia, Italy	Professional assignment for the management of patients with autoimmune encephalitis	2020	2022
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	International PhD Student, PhD course ζ Clinical and molecular medicine ζ , Neuroscience curriculum	2017	2020
University of Gothenburg	Laboratory of Clinical Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Psychiatry and Neurochemistry at the Sahlgrenska Academy	Gothenburg, Sweden	Research fellow	2017	2017
University of Perugia	Department of Medicine and Surgery	Perugia, Italy	Resident in Neurology	2012	2017

Other awards and honors

Best contribution in the Neuroinflammation section, PhD national meeting, Italian Society of Neurosciences (Naples, 23 February 2018).

ECTRIMS travel grant 2017-2018-2019.

ECTRIMS Summer School selection (2016-2019).

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
not applicable	not applicable	not applicable	not applicable	Collaborator	0,00	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: DE LUCA

First Name: CHIARA MARIA GIULIA

Last name at birth:

Gender: F

Title: OM and skin SAA analyses

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

Official H index (Scopus or Web of Science): 4.0

Scopus Author Id:57193866027

ORCID ID:0000-0002-6233-8272

RESEARCH ID:AAK-2127-2021

Contact address

Current organisation name: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: UO Neurologia 1 e 5/Neuropatologia

Street: Via Celoria, 11

Postcode / Cedex: 20133

Town: Milano

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (Trieste, Italy)	PhD	Neurodegenerative diseases: use of classical and innovative approaches for studying Parkinson's disease and neurodegenerative parkinsonisms	2018	2022
University of Pavia (Pavia, Italy)	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neurodegenerative diseases: use of ultrasensitive techniques (RT-QuIC and PMCA) for the detection of prion and misfolded a-synuclein in the olfactory mucosa of patients with prion diseases and synucleinopathies	2015	2017
University of Catania (Catania, Italy)	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Neurodegenerative diseases and aging: study of protective role of Sildenafil on the hippocampus of old mice	2011	2015

Personal Statement:

Dr. De Luca is an expert on SAA analysis of biological samples (e.g. olfactory mucosa and skin) collected from patients with degenerative diseases, especially prion diseases, Parkinson's disease, multiple system atrophy, and dementia with Lewy bodies. In the frame of this project, she will perform SAA analysis of OM and skin samples. She will also contribute to data analysis and interpretation

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	via Giovanni Celoria 11, 20133 Milan - Italy	Ph.D. student	2018	2022
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5 - Neuropathology	via Giovanni Celoria 11, 20133 Milan - Italy	Research assistant	2017	2018
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Division of Neurology 5- Neuropathology	Via Giovanni Celoria, 11 - 20133 Milan (Italy)	Health Research Scientist	2022	2022

Other awards and honors

Premio AirAlzh 2021: Award from the Associazione Italiana Ricerca Alzheimer (AirAlzh) for the best oral communication (under 35)

Best paper award 2022: Award for the best publication in the Translational Neurodegeneration journal (PMID: 31406572)

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Besta Intramural Funding (5x1000 - Ministero della Salute)	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Division of Neurology 5 - Neuropathology	2021	Identification of early and peripheral biomarkers predictive of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies	Collaborator	120.000,00	https://areapubblica.cim.it/areapubblica/areaprogetti



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

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

Last Name: CARDILE

First Name: DAVIDE

Last name at birth:

Gender: M

Title: Neuropsychological assessment of recruited patients data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:55314292100

ORCID ID:0000-0003-2052-0970

RESEARCH ID:AHD-2392-2022

Contact address

Current organisation name: Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neuroimaging Laboratory

Street: Via C.Battisti n 246

Postcode / Cedex: 98023

Town: Furci Siculo

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University La Sapienza, Rome, Italy	Specialization / Specializzazione	Psychogeriatrics	2020	2021
University of Milano-Bicocca, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Neuropsychology	2017	2020
University of Bergamo, Bergamo, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Psychology	2013	2016

Personal Statement:

The overall goals of the project are i) to determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD combining biomarkers measured in OM and plasma; ii) to evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in plasma and OM. As a trained neuropsychologist Davide Cardile will take care of the neuropsychological assessment of patients enrolled at OU3. He will also have a leading role in the analysis of the project data.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Messina	Graduate School of Health Psychology and Psychotherapy	Messina, Italy	Resident	2022	2022
IRCCS- Centro Neurolesi Ć Bonino-Pulejo Ć	Neurobioimaging laboratory	Messina, Italy	Trainee psychologist	2021	2021
Policlinico Umberto I	Department of Neurology and Psychiatry	Rome, Italy	Trainee psychologist	2021	2021
Ospedale Maggiore di Lodi	Clinical, Occupational and Organizational Psychology Unit	Lodi, Italy	Trainee psychologist	2020	2021
Ospedale Papa Giovanni XXIII	Psychology Unit	Bergamo, Italy	Trainee psychologist	2016	2016

Other awards and honors

nothing to declare.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
not applicable	not applicable	not applicable	not applicable	Collaborator	0,00	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

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

Last Name: CALIRI

First Name: SANTINA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Sample processing and data analysis

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth:

Place of Birth:

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

Scopus Author Id:57195838152

ORCID ID:0000-0001-6765-4533

RESEARCH ID:T-3796-2019

Contact address

Current organisation name: Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Neuroimaging Laboratory

Street: Via Italo Balbo 10

Postcode / Cedex: 98060

Town: Falcone

Phone:

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Messina, Messina, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Nutritionist Biologist	2009	2012
University of Messina, Messina, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Biology	2003	2008

Personal Statement:

The overall goals of the project are i) to determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD combining biomarkers measured in OM and plasma; ii) to evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in plasma and OM. Santina Caliri will be responsible for blood plasma and OM collection and processing for PD patients and controls. She will also participate in the data analysis.

Positions and honors



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo	Laboratory of Neuroimmunology, Experimental Neurology and Molecular Biology	Messina, Italy	Researcher	2019	2020
IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo	Laboratory of Neuroimmunology, Experimental Neurology and Molecular Biology	Messina, Italy	Researcher	2018	2019
IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo	Laboratory of Neuroimmunology, Experimental Neurology and Molecular Biology	Messina, Italy	Researcher	2016	2018

Other awards and honors

nothing to declare.

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
not applicable	not applicable	not applicable	not applicable	Collaborator	0,00	not applicable



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Gaetani Lorenzo	Synaptic plasticity and experimental autoimmune encephalomyelitis: Implications for multiple sclerosis	Article	205-213	1621	2015	10.1016/j.brainres.2014.12.004	25498984	14	O
Gaetani Lorenzo	Positive allosteric modulation of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 restrains neuroinflammation	Article	3848-3857	117	2020	10.1073/pnas.1918215117	32024760	17	O
Gaetani Lorenzo	A new enzyme-linked immunosorbent assay for neurofilament light in cerebrospinal fluid: Analytical validation and clinical evaluation	Article	NOT_FO UND	10	2018	10.1186/s13195-018-0339-1	29370869	11	F
Gaetani Lorenzo	2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes	Article	2684-2687	265	2018	10.1007/s00415-018-9048-8	30196327	23	F
Gaetani Lorenzo	Host and Microbial Tryptophan Metabolic Profiling in Multiple Sclerosis	Article	NOT_FO UND	11	2020	10.3389/fimmu.2020.00157	32132996	15	O
Di Filippo Massimiliano	Persistent activation of microglia and NADPH drive hippocampal dysfunction in experimental multiple sclerosis	Article	NOT_FO UND	6	2016	10.1038/srep20926	26887636	48	F
Di Filippo Massimiliano	Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction	Review	599-609	19	2018	10.1038/s41583-018-0053-9	30158590	83	F
Di Filippo Massimiliano	Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity	Article	229-236	52	2013	10.1016/j.nbd.2012.12.009	23295855	114	F
Di Filippo Massimiliano	New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease	Review	811-821	12	2013	10.1016/S1474-4422(13)70118-2	23867199	121	O
Di Filippo Massimiliano	Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal	Review	1022-1030	17	2014	10.1038/nn.3743	25065439	377	L
DEVIGILI GRAZIA	Paroxysmal itch caused by gain-of-function Na ^v 1.7 mutation	Article	1702-1707	155	2014	10.1016/j.pain.2014.05.006	24820863	53	F
DEVIGILI GRAZIA	Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research	Article	3728-3736	142	2019	10.1093/brain/awz333	31665231	41	F



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
DEVIGILI GRAZIA	A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies	Article	318-326	89	2017	10.1212/WNL.0000000000004146	28667178	52	O
DEVIGILI GRAZIA	Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study	Article	1287-1292	35	2020	10.1002/mds.28170	32449528	84	O
DEVIGILI GRAZIA	Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia	Article	649-658	51	2019	10.1038/s41588-019-0372-4	30926972	121	O
CARDILE DAVIDE	Open-source open-access reaction time test (OORTT): an easy tool to assess reaction times	Article	2461-2469	42	2021	10.1007/s10072-020-04839-y	33095365	1	O
CARDILE DAVIDE	The role of rehabilitation and vitamin D supplementation on motor and psychological outcomes in poststroke patients	Article	e27747	100	2021	10.1097/MD.00000000000027747	34766589	0	O
CALIRI SANTINA	A multidisciplinary Telehealth approach for community dwelling older adults	Article	635-642	42	2021	10.1016/j.gerinurse.2021.03.015	33823421	1	O
CALIRI SANTINA	The role of body image changes in neurorehabilitation outcomes: a preliminary study	Article	10-16	25	2020	10.1080/13548506.2019.1597977	30907180	1	O
CALIRI SANTINA	Moving towards novel multidisciplinary approaches for improving elderly quality of life: The emerging role of telemedicine in Sicily	Article	318-324	25	2019	10.1177/1357633X17753057	29409381	12	O
CALIRI SANTINA	Recovery of malnutrition in a patient with severe brain injury outcomes: A case report	Article	NOT_FO UND	98	2019	10.1097/MD.00000000000016755	31577695	0	F
CALIRI SANTINA	Telemedicine for Facio-Scapulo-Humeral Muscular Dystrophy: A multidisciplinary approach to improve quality of life and reduce hospitalization rate?	Article	306-309	11	2018	10.1016/j.dhjo.2017.09.003	28967584	21	O
Ciurleo Rosella	Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers	Article	2005-2014	265	2018	10.1007/s00415-018-8951-3	29951701	15	F
Ciurleo Rosella	Magnetic Resonance Spectroscopy: An in Vivo Molecular Imaging Biomarker for Parkinson's Disease?	Review	NOT_FO UND	2014	2014	10.1155/2014/519816	25302300	24	F
Ciurleo Rosella	Detection of olfactory dysfunction using olfactory event related potentials in young patients with multiple sclerosis	Article	NOT_FO UND	9	2014	10.1371/journal.pone.0103151	25047369	23	L



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Ciurleo Rosella	Magnetic resonance imaging markers for early diagnosis of Parkinson's disease	Review	611-619	7	2012	10.3969/j.issn.1673-5374.2012.08.009	NOT_FOUND	14	O
Ciurleo Rosella	Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases	Review	16-24	323	2012	10.1016/j.jns.2012.08.028	23010543	120	O
Caroppo Paola	Extensive white matter involvement in patients with frontotemporal lobar degeneration: Think progranulin	Article	1562-1566	71	2014	10.1001/jamaneurol.2014.1316	25317628	46	F
Caroppo Paola	Early cognitive, structural, and microstructural changes in presymptomatic C9orf72 carriers younger than 40 years	Article	236-245	75	2018	10.1001/jamaneurol.2017.4266	29197216	49	O
Caroppo Paola	TBK1 mutation frequencies in French frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis cohorts	Article	3116.e5-3116.e8	36	2015	10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.009	26476236	58	O
Caroppo Paola	Homozygous TREM2 mutation in a family with atypical frontotemporal dementia	Article	2419.e23-2419.e25	35	2014	10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.010	24910390	66	O
Caroppo Paola	Behavioral and psychological effects of coronavirus disease-19 quarantine in patients with dementia	Article	1-15	11	2020	10.3389/fpsy.2020.578015	NOT_FOUND	69	O
DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA	?<inf>2</inf>-microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression	Article	1772-1787.e9	54	2021	10.1016/j.immuni.2021.07.002	34289378	5	O
DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA	Prion Efficiently Replicates in ?-Synuclein Knockout Mice	Article	7448-7457	56	2019	10.1007/s12035-019-1602-6	31041657	6	O
DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA	Effects of peptidyl-prolyl isomerase 1 depletion in animal models of prion diseases	Article	127-137	12	2018	10.1080/19336896.2018.1464367	29676205	3	O
DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA	Detection of prion seeding activity in the olfactory mucosa of patients with Fatal Familial Insomnia	Article	NOT_FOUND	7	2017	10.1038/srep46269	28387370	13	O
DE LUCA CHIARA MARIA GIULIA	Efficient RT-QuIC seeding activity for ?-synuclein in olfactory mucosa samples of patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy	Article	NOT_FOUND	8	2019	10.1186/s40035-019-0164-x	NOT_FOUND	49	F
MODA FABIO	The Endoplasmic Reticulum Chaperone GRP78/BiP Modulates Prion Propagation in vitro and in vivo	Article	NOT_FOUND	7	2017	10.1038/srep44723	28333162	51	O



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
MODA FABIO	?-Synuclein Amyloids Hijack Prion Protein to Gain Cell Entry, Facilitate Cell-to-Cell Spreading and Block Prion Replication	Article	NOT_FO UND	7	2017	10.1038/s41598-017-10236-x	28855681	65	O
MODA FABIO	Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease	Article	NOT_FO UND	8	2016	10.1126/scitranslmed.aa f6188	28003548	69	O
MODA FABIO	High diagnostic value of second generation CSF RT-QuIC across the wide spectrum of CJD prions	Article	NOT_FO UND	7	2017	10.1038/s41598-017-10922-w	28878311	57	O
MODA FABIO	Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease	Article	530-539	371	2014	10.1056/NEJMoa140440 1	25099577	89	F

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

** Autocertificated

3 - Ethics

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

6. ENVIRONMENT & HEALTH and SAFETY	
Does your research involve the use of elements that may cause harm to the environment, to animals or plants?	No
Does your research deal with endangered fauna and/or flora and/or protected areas?	No
Does your research involve the use of elements that may cause harm to humans, including research staff?	No
7. DUAL USE	
Does your research involve dual-use items in the sense of Regulation 428/2009, or other items for which an	No
8. EXCLUSIVE FOCUS ON CIVIL APPLICATIONS	
Could your research raise concerns regarding the exclusive focus on civil applications?	No
9. MISUSE	
Does your research have the potential for misuse of research results?	No
10. OTHER ETHICS ISSUES	
Are there any other ethics issues that should be taken into consideration? Please specify	No

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 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

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

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease involving disabling motor deficits. PD is clinically heterogeneous, thus biomarkers reflecting different pathophysiological aspects, are needed for the stratification and selection of patients in clinical trials. In this project we aim at measuring biomarkers associated to different molecular pathways (e.g., synucleinopathy, neuroinflammation, neurodegeneration, amyloidosis and tauopathy) in different biological samples (cerebrospinal fluid, plasma, olfactory mucosa and skin) collected from a cohort of well-characterized patients affected by PD, other neurological/neurodegenerative diseases and controls. Among the samples considered, olfactory mucosa and plasma are easily accessible and thus suitable for repeated sampling in clinical trials. The different biomarkers will be associated with motor, neuropsychological and functional scores to understand their ability to predict different clinical outcomes.

Background / State of the art

Parkinson's disease (PD) is a synucleinopathy and the most common neurodegenerative disease involving disabling motor deficits. PD is clinically heterogeneous; motor symptoms may be accompanied by non-motor symptoms such as the cognitive impairment. Many molecular processes may underlie the phenotypic heterogeneity of PD, among which synaptic and axonal degeneration, neuroinflammation, and the co-occurrence of different proteinopathies are among the most characterized ones and those that have the best chance of being reliably reflected by currently existing biomarkers. In fact, the definition of robust biomarkers that reflect distinct pathophysiological pathways taking place in PD may favor the selection of more homogeneous cohorts of patients in clinical trials, thus increasing the chance of success of a disease-modifying therapy that acts on one or more of these pathways. Moreover, the possibility of measuring these markers in biological matrices suitable for repeated sampling could provide objective measures of the effectiveness of the therapeutic approach. In this proposal we will combine the expertise of three different Italian medical research centers to verify the clinical utility of biomarkers reflecting different biological pathways, among which synucleinopathy, neuroinflammation, neurodegeneration, amyloidosis and tauopathy, in different biological samples by applying immunoassays, proximity extension assays (PEA) and seed amplification assays (SAA).

Description and distribution of activities of each operating unit

The research group consists of three operating units (OU): Azienda Ospedaliera di Perugia (AOPG), Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (FINCB) and Centro Neurolesi Bonino Pulejo (CNBP). Each OU will be responsible for the selection of retrospective biological samples and for the recruitment of patients and controls in the first year of the study. Two easily accessible biological samples, i.e. plasma and OM, have been/will be collected using standardized procedures



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

by each OU from PD patients, controls (healthy subjects and patients affected by minor neurological disturbances, e.g., headache, psychiatric disorders, subjective memory complaints) and patients affected by Alzheimer's disease (AD) as other neurodegenerative disease controls. Skin biopsies and cerebrospinal fluid (CSF) paired to plasma and OM samples are being collected in PD patients and controls at FINCB and AOPG, respectively. The project will include a total number of 200 PD patients (AOPG n = 80, FINCB n = 80, CNBP n = 40), 100 controls (AOPG n = 40, FINCB n = 40, CNBP n = 10) and 40 AD (AOPG n = 40). All PD patients that will be recruited will undergo cognitive evaluation including (but not limited to) Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA), according to the Movement Disorder Society criteria for assessment of mild cognitive impairment in PD. The Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) will be completed including the UPDRS-III examination, which will be used to determine motor severity in the "on" motor state. Also, motor severity of disease-related disability will be assessed by means of the Hoehn and Yahr scale (H&Y). PD patients will also undergo smell tests before OM sampling. The control group will be constituted by healthy volunteers for OM and plasma collection as well as by cognitively unimpaired subjects affected by subjective memory complaints by minor neurological symptoms. The above-mentioned clinical information has been already collected for the retrospective cohort. AOPG will take care of the measurement of plasma amyloid- β ($A\beta$) 42/ $A\beta$ 40 ratio and phosphorylated at threonine 181 tau (p-tau) with the Lumipulse automated platform. In a subset of 80 PD patients and 40 AD, the CSF levels of this markers have been already measured and will be used to assess the correlation between their CSF and plasma levels. FINCB will perform SAAs analysis of OM and skin samples for the detection of prone to aggregation α -synuclein and immunohistochemical analysis of skin samples for the detection of α -synuclein phosphorylated at serine 129 (p-a-syn). FINCB has extensive expertise in SAA analysis of OM samples and IHC analysis of skin biopsies. Here, the center will extend SAA analysis to skin punch biopsies with the aim of comparing the diagnostic accuracy of p-a-syn with the corresponding SAA findings. In a subset of 30 PD and 30 AD/CTRL with paired OM and CSF samples the CSF SAA protocol of Amprion Inc. will be applied at AOPG to verify the concordance of the results between CSF and OM. CNBP will be specifically responsible for collecting clinical and biomarker data from the three centers and for assessing their relationships. For the sake of measurements uniformity, the PEA analyses will be instead centralized at Olink (Uppsala, Sweden), at which the Olink Explore 384 Inflammation and Olink Explore 384 Neurology panels will be measured in all plasma samples.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

To determine a fingerprint of different clinical phenotypes of PD by combining biomarkers measured in OM and plasma.

Specific aim 2

To evaluate the correlation between clinical scores (smell tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and measured biomarkers in plasma and OM.

Specific aim 3

To validate synucleinopathy, amyloidosis, tauopathy markers in paired OM, plasma, CSF and skin samples.

To accomplish the above-described aims 1, 2 and 3, the biomarkers that will be measured are:

- The ones measured in plasma by applying the Olink Explore 384 Inflammation and Neurology panels the people responsible for these analyses are Dr. Rossella Ciurleo and Dr. Santina Caliri for CNBP, Dr. Lorenzo Gaetani and Prof. Massimiliano Di Filippo for AOPG and Dr. Fabio Moda for FINCB.
- The α -synuclein seeding activity in OM and skin samples obtained by means of SAA. These analyses will be centralized at FINCB and will be performed under the supervision of Dr. Fabio Moda and Dr. Chiara Maria Giulia De Luca.
- Plasma levels of $A\beta$ 42/ $A\beta$ 20 and p-tau. These analyses will be centralized at AOPG by using the Lumipulse full automated platform under the supervision of Prof. Lucilla Parnetti and Dr. Lorenzo Gaetani.
- Detection and characterization of p-a-syn deposits in skin biopses, using immunohistochemical methods. Dr. Grazia



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Devigili will be responsible for this analysis.

The responsible for clinical data collection in each center are Prof. Lucilla Parnetti and Prof. Massimiliano Di Filippo for AOPG, Dr. Paola Caroppo for FINCB and Dr. Davide Cardile for CNBP.

The data analysis task, for each of the three described aims, will be instead coordinated by prof. Lucilla Parnetti with the help of Dr. Santina Caliri and Dr. Davide Cardile at CNBP.

Experimental design aim 1

200 PD patients, 40 AD patients and 100 controls, matched for age and sex, will be recruited or included retrospectively from projects where the signed informed consent allowed for further usage of biological samples and clinical information for research purposes. The project consists of the following work packages (WPs).

WP1 (month 1-12). Collection of samples, clinical and neuropsychological evaluation. At AOPG CSF, OM and plasma matched samples will be collected from PD patients (n = 80, 30 already collected) and neurological controls (n = 40, 5 already collected). At AOPG CSF and plasma from 40 AD patients has already been collected to be used as reference for the measurement of plasma biomarkers of amyloidosis and tauopathy. (Parnetti, Di Filippo).

At FINCB, OM, skin and plasma matched samples will be collected from PD patients (n = 80, 30 already collected) and neurological controls/healthy volunteers (n = 40, 2 already collected). (Caroppo, Devigili).

At CNBP OM and plasma samples will be collected from PD patients (n = 40) and healthy controls (n = 10). At CNBP all patients and controls will also undergo magnetic resonance imaging and spectroscopy (MRI, 1H-MRSI). All PD patients and neurological controls will undergo a thorough clinical and neuropsychological evaluation. (Ciurleo, Cardile, Caliri).

The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) will be performed in each patient/control undergoing nasal brushing. (Parnetti, Moda, Ciurleo).

WP2 (month 3-18). Measurement of biomarkers.

WP2.Task 1 (month 3-14). Measurement of biomarkers in CSF and skin and imaging biomarkers. At AOPG, the CSF biomarker profile will be measured by means of the Lumipulse automated platform in all CSF samples collected at AOPG as part of the diagnostic routine. The CSF profile of the 40 AD patients included has been already obtained. Starting from the samples already collected, CSF SAA will be performed on CSF samples collected from PD patients and neurological controls. (Parnetti, Gaetani)



At FINCB, starting from the samples already collected, skin samples will be analyzed by SAA and by immunohistochemistry for the measurement of a-synuclein (a-syn) seeding activity and presence of p-a-syn skin deposits in nerves, respectively. (Moda, De Luca, Devigili).

At CNBP, all patients and controls recruited will consecutively undergo MRI /1H-MRSI examinations to evaluate the neurometabolite levels, such as N-acetylaspartate (NAA), Choline (Cho), Gamma-aminobutyric acid (GABA) and Glutamate (Glu). (Ciurleo).

WP2.Task 2. Measurement of plasma and OM biomarkers (month 15-17). After having reached the declared sample sizes in each unit (month 12), blood plasma and OM samples will be redistributed: An aliquot of plasma will be sent from FINCB and CNBP to AOPG for the automated measurement of Aβ40, Aβ42 and p-tau (Parnetti, Gaetani). Each OU will send another aliquot of plasma to Olink (subcontractor of this application) for PEA measurements. (Di Filippo, Gaetani, Moda, Ciurleo, Caliri).

AOPG and CNBP will send OM samples to FINCB for a-syn SAA measurements. (Moda, De Luca).

WP3. Molecular profiling of PD (month 18-22). Penalized regularization approaches (LASSO, Elastic-Net, XGBoost) will be

 <p><i>Ministero della Salute</i> Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal</p>	 <p>Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU</p>
<p>Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035</p>	<p>Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e</p>
<p>Applicant Institution: Umbria</p>	<p>Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla</p>

applied to determine a parsimonious model, taking into account plasma biomarkers (PEA measurements, Lumipulse measurements) and OM a-syn seeding activity, able to differentiate PD patients from controls. This analysis will be then extended to the sub-cohorts in which measurements in CSF, measurements in skin and 1H-MRSI are present. Gaussian mixed models clustering will be then applied on plasma biomarkers and OM a-syn seeding activity to determine the prevalences of different clinical (e.g., stratified for UPDRS-III, NMSS, HDRS, HARS, presence/absence of hyposmia) and neuropsychological (PD, PD with mild cognitive impairment - PD-MCI and PD with dementia - PDD) phenotypes of PD in each cluster. (Parnetti, Caliri, Cardile).

Experimental design aim 2

The experimental workflow needed to accomplish this aim will follow the experimental plan described in WP1, WP2 and WP3. Indeed, at baseline visit (WP1), disease stage, presence/absence of dyskinesia and disease severity will be rated in all PD patients by Hoehn-Yahr stage (H&Y) and UPDRS (parts III). The patients will undergo cognitive evaluation by using MMSE and MoCA, the presence of mild cognitive impairment (MCI) will be determined according to the criteria of Litvan et al.(1). As secondary outcomes, we will rate the presence and severity of: non-motor symptoms by means of the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), REM-sleep disorders by REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ), autonomic symptoms by Composite Autonomic Rating Scale (COMPASS 31), and anxiety and depression by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). UPSIT test will be also administered to determine the presence of hyposmia or anosmia. (Parnetti, Di Filippo, Gaetani, Caroppo, Cardile).

WP4. Association and clustering analysis (Month 18-22). The association between the above-mentioned clinical variables/scores of PD patients to plasma and OM biomarkers will be assessed by means of Spearman's correlation coefficients and linear mixed models assuming gender, age and disease duration as covariates. (Parnetti, Caliri, Cardile).

Experimental design aim 3

As before, the experimental workflow needed to accomplish this aim will follow the experimental plan described in WP1, WP2 and WP3.

WP5. Comparison of biomarkers measured in matched biomatrices (month 18-22). The SAA outcomes (presence/absence of pathological a-syn seeding activity) in OM samples will be compared to the SAA outcomes measured in skin samples (obtained at FINCB), to the presence/absence of p-a-syn in skin nerves and to the SAA outcomes measured in CSF (obtained at AOPG) by means of contingency tables to assess the degree of concordance among the assays. A β 40, A β 42, A β 42/A β 40 and p-tau values measured in plasma will be instead compared to their CSF counterparts in samples collected at AOPG by means of correlation coefficients (Spearman's and Pearson's). (Moda, De Luca, Devigili).

The diagnostic performance of plasma A β 42/A β 40 and p-tau will be determined assuming CSF amyloidosis and tauopathy status as gold standard. Finally, the metabolomic 1H-MRSI neurometabolites levels obtained at CNBP will be compared to the presence/absence of a-syn seeding activity in OM as well as to morphological MRI features by means of correlation analysis and regularization approaches. (Parnetti, Gaetani, Moda, Ciurleo).

WP6 Final reporting (month 23-24). (all participants).

Picture to support preliminary data

Preliminary data.png

Hypothesis and significance

Different molecular mechanisms may underlie the clinical heterogeneity of PD and these can be reflected in fluid/tissue biomarkers in vivo. In AD, the use of specific imaging and fluid biomarkers has contributed to switching the in vivo diagnosis of proteinopathy from a clinical to a biological construct, even at the preclinical stage. Accordingly, the presence of



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

biomarkers of brain amyloidosis (A+) and tauopathy (T+) allow to select and monitor patients in clinical trials, independently from the clinical stage (Jack et al., 2018). Thus, it is possible that the identification of PD pathophysiological biomarkers may produce the same effect in the context of PD.

Synucleinopathy is one of the most important pathological features of PD which is hardly trackable in vivo (Barba et al., 2022). The seed amplification assays (SAAs) have been successfully applied to detect misfolded a-syn in the CSF of patients affected by synucleinopathies (Shahnawaz et al., 2017). However there is the need of more accessible biomatrices to monitor disease progression and the efficacy of disease-modifying treatments, for instance the skin and olfactory mucosa (OM). Skin is a suitable biological matrix to investigate a-syn species, due to its richness in autonomic nerves (Manne et al., 2020). Similarly, OM (Brozzetti et al., 2020) is one of the earliest sites of a-syn pathology in PD (Rey et al., 2018), is easily collectible and has already been analyzed by a-syn SAA by the applicants (Bargar et al., 2021; De Luca et al., 2019). The same assay has recently been replicated at AOPG leading to a sensitivity of 80% and specificity of 100% with an interrater agreement between centers of 100% (preliminary data panel A).

Neuroinflammation is another feature of PD (Hirsch & Hunot, 2009). The proximity extension assay (PEA) technology relies on unique antibody-oligonucleotide protein binding for quantitative measurement by means of real-time polymerase chain reaction (PCR)(Gaetani et al., 2021) and the results can be readily translated into the development of affordable and easy-to-use immunoassays. Our group already verified the applicability of PEA in characterizing the inflammation pathways taking place in AD (Gaetani et al., 2021) and we found that a specific neuroinflammation signature can also be identified in the CSF of PD patients (preliminary data panel B). Thus, we assess whether specific neuroinflammation signature could be identified by PEA also in plasma by using the Olink Explore 384 Inflammation panel.

Cognitive impairment is another clinical manifestation that may take place in PD. We already demonstrated that the majority of PD patients with dementia show alterations of CSF biomarkers reflecting brain amyloidosis and tauopathy (Bellomo et al., 2020). At AOPG we recently tested the newly developed Lumipulse assays for measuring plasma p-tau in a small validation cohort (preliminary data panel C). The assay showed high reliability and diagnostic performance. In the next weeks, the A β 40 and A β 42 Lumipulse plasma assays will be also available at AOPG.

In PD, markers of synaptic and axonal degeneration have been associated to cognitive decline, olfactory dysfunction and worsening of motor deficits (Gcwensa et al., 2021). Findings obtained at AOPG indicated that CSF neurofilament light chain (NfL) correlated with the UPDRS-III score in PD patients with dyskinesia (preliminary data panel C) and with the longitudinal worsening of MoCA and MMSE scores in PD-MCI patients. Considering the good correlation between plasma and CSF NfL levels (Ashton et al., 2021) we will use the Olink Explore 384 Neurology panel, which enable the measurement of NfL as well as several other neurodegeneration markers, in the plasma samples of patients and controls included in this project to determine the molecular fingerprint of different cognitive and motor phenotypes of PD.

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

Inclusion Criteria for all subjects (including healthy volunteers)

- Male or female patients aged between 55 and 75 years old;
- Written informed consent.
- Clinical diagnosis of PD will be made in each OU according to diagnostic criteria combining clinical and instrumental assessment (2). Patients will be thoroughly characterized by means of UPDRS (3), NMSS (4), HARS (5), HDRS (6), MMSE (7) and MoCA (8). In addition to MoCA and MMSE, PD patients will complete an extensive neuropsychological battery (according to the Movement Disorder Society (MDS) recommendations criteria (1). Patients severe postural instability and prominent autonomic failure at the onset will be excluded, because suggesting a different diagnosis than PD. Patients with cognitive impairment (1, 9) will be included to verify the presence of a co-occurrent AD-like pathology by means of CSF biomarkers (for patients undergoing LP at AOPG) of or plasma biomarkers of amyloidosis, tauopathy.

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

UPSIT will be performed in each OU as previously described (10). At the end of the reaction, a patient will be given a score and classified as normosmic, hyposmic or anosmic.

Collection and storage of CSF and blood plasma

Lumbar puncture and blood sampling will be performed at AOPG according to international guidelines (11).

Amyloidosis, tauopathy and neurodegeneration markers in CSF and plasma

CSF and plasma samples will be analyzed at AOPG on the fully automated chemiluminescent platform Lumipulse G600-II (Fujirebio Inc) for β -amyloid 1-42 (A β 42), β -amyloid 1-40 (A β 40), t-tau and p-tau (Thr181) (12).

PEA measurements

PEA measurements will be performed at Olink (Uppsala, Sweden) using the multiplex PEA technology as previously described (13, 14).

Collection of olfactory mucosa and analyses by seed amplification assay

OM samples will be collected and processed as previously reported in each OU (15). The SAA analysis of OM will be performed at FINCB, as previously described (15) using 384-well optical flat bottom plates. Each well will be preloaded with two low-binding silica beads (0.8 μ m). Lyophilized recombinant human α -syn will be purchased from rPeptide.

CSF α -syn SAA

The CSF SAA analyses will be performed at AOPG according to the protocol developed by Concha-Marambio et al. (16) with reagents provided by Amprion Inc.

Collection of skin samples and analyses by immunohistochemistry (IHC) and SAA (performed at FINCB)

Skin samples will be collected at from the neck at C7 dermatomal level, the thigh (15 cm above the patella) and distal leg (10 cm above lateral malleolus), on the side clinically more affected, using a 3mm-diameter skin punch. SAA reactions will be then performed as previously described (15).

For IHC, 50- μ m thickness skin section for IHC, will be obtained using a freezing sliding microtome, then a standard double indirect immunofluorescence technique will be performed by free floating method with a panel of primary antibodies against α -syn at Ser 129. p- α -syn staining will be rated in each skin site as the percentage of nerve bundles or autonomic structures showing a positive staining.

MRI and 1H-MRSI (performed at CNBP)

All subjects will be examined by using an identical MR protocol, which include combined conventional MRI and 1H-MRSI examinations of the brain.

The 3T imaging protocol will include 3D T1-weighted Fast Field Echo (FFE), 3D Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) and two-dimensional coronal T2-weighted Fast Spin Echo (FSE). The concentrations of the neurometabolites will be estimated by fitting the spectrum to a linear combination of basic spectra of each neurometabolite, provided by LCModel software for a 3T PRESS acquisition with a TE = 35 ms.

Statistic plan

Sample size calculation

For SAA sample size calculations, we made the following assumptions: sensitivity of α -syn SAA >90% for CSF and 60% for OM, specificity 95% for neurological and healthy controls; and procedure failure rate < 5% (e.g., problems with sample preprocessing). Based on this, the sample size for CSF/OM SAA of 80/200 PD and 40/100 controls will be sufficient to



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

achieve a statistical power > 0.8 for both assays and acceptable widths of the 95% confidence interval of the corresponding accuracies ($<10\%$), that will allow us to compare the performances of SAAs in OM and CSF. For PEA measurements we based our power analysis on previously measured inflammatory markers in in the CSF of $n = 30$ PD and $n = 30$ neurological controls (preliminary data) we determined a panel of 8 biomarkers able to differentiate PD from controls with an area under the ROC curve of 0.91 (0.83 - 0.98). Although no Olink data have been so far obtained in the plasma of PD patients we expect a worse diagnostic performance in plasma. Accordingly, the large sample size declared in this project ($n = 200$ PD and $n = 100$ controls) will enable us to determine as statistically significant areas under the ROC curves (AUC) values down to 0.6 with a statistical power higher than 0.8.

Statistical analysis

SAA results in OM, skin and CSF, will be both represented as dichotomous variables (0/1) as well as continuous values (T50, maximum fluorescence). CSF biomarker profiles will be represented both as dichotomous (A+/A-, T+/T-, N+/N-)(17) according to cutoff values previously determined by AOPG and FINCB (12), and as concentrations of the measured analytes. Regarding PEA measurements, the resulting data for each biomarker will be expressed as normalized protein expression (NPX) value(13, 14). NPX is an arbitrary unit on a log2 scale that is obtained by normalizing the concentration values to minimize inter- and intra-assay variations. A high NPX value corresponds to a high protein concentration and can be linearized by using the formula $2NPX$. To accomplish the Specific Aim 1, similarly to what has been shown in Gaetani et al.(14), penalized regularization approaches (LASSO, Elastic-Net, XGBoost) will be applied to determine a biomarker profile differentiating PD from controls, taking into account plasma biomarkers (PEA measurements, Lumipulse measurements) and OM a-syn seeding activity. This analysis will be then extended to the sub-cohorts in which measurements in CSF, measurements in skin and 1H-MRSI are available. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis will be then applied to determine the diagnostic accuracy of the developed models. Similarly to what has been shown in Bellomo et al. (12), gaussian mixed models clustering coupled to principal component analysis will be then applied on plasma biomarkers and OM a-syn seeding activity to determine the prevalences of different clinical (e.g., tertile stratification for UPDRS-III, NMSS, HDRS, HARS or presence/absence of hyposmia) and neuropsychological (PD, PD-MCI, PDD) phenotypes of PD in each cluster. Hierarchical clustering will be then applied to the biomarker correlation matrix to investigate the main biological pathways altered in PD vs controls and in PD subtypes. To accomplish Specific Aim 2, the association between clinical variables/scores of PD patients to plasma and OM biomarkers will be assessed by means of Spearman's correlation coefficients and by linear mixed models assuming gender, age and disease duration as covariates. To accomplish the Specific Aim 3, the dichotomous SAA outcomes in OM samples will be compared to the SAA outcomes measured in skin samples, to those of p-a-syn evaluation in skin samples and to the SAA outcomes measured in CSF by means of contingency tables to assess the degree of concordance among the assays. The diagnostic performance of the assays will be also determined by ROC analysis in each sub-cohort assuming the clinical diagnosis as gold standard. A β 40, A β 42, A β 42/A β 40 and p-tau values measured in plasma will be instead compared to their CSF counterparts by means of correlation coefficients (Spearman). The diagnostic performance of plasma A β 42/A β 40 and p-tau will be then determined assuming CSF amyloidosis and tauopathy status as gold standard. Finally, the metabolomic 1H-MRSI profile will be compared to the presence/absence of a-syn seeding activity in OM as well as to morphological MRI features by means of penalized regularization approaches (LASSO, Elastic-Net, XGBoost).

Timing of analysis data

The study will last 24 months, the enrollment 12 months. The measurement of biomarkers will be the core part of the study, it will start from the 3rd month, alongside with the enrollment, and will last for 15 months. We expect the data analysis to last 5 months while the last 2 months of the project will be dedicated for reporting the results.

5.6 Expected outcomes

Within this project, we expect to combine a large set of biomarkers measured in different biological matrices and advanced



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

statistical/machine-learning approaches to: Determine a molecular profile of PD and motor subtypes (e.g., patients with and without dyskinesia) and cognitive subtypes (e.g., PD, PD-MCI, PDD) based on OM and plasma biomarkers (easily accessible matrices); 2. Evaluate the correlation between clinical scores (olfactory tests, MMSE, MoCA, UPDRS-III) and biomarkers measured in plasma and OM. 3. Validate markers of synucleinopathy, amyloidosis and tauopathy in paired samples of OM, plasma, CSF and skin. This last analysis will allow us to validate biomarkers of synucleinopathy, amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in easily accessible matrices, using the same biomarkers measured in more reliable and studied matrices as gold standard. It is worth mentioning that promising new biomarkers of PD (or of particular pathological features of PD), which will be identified by PEA technology (an antibody-based proteomic tool), can be easily translated into cost-effective immunoassays ready for use even in non-specialized centers.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

Risk 1: failure to reach the stated numerosity during enrollment of patients and controls. Contingency plan: both UO1 and UO2 have access to large biobanks from which other retrospective samples of plasma and OM can be included in the study. However, these retrospective samples may not have all other matched biosamples (e.g., CSF, skin biopsies). These additional available samples were collected at UO1 and UO2 with informed consent allowing them to be shared with third parties and used for research purposes

Risk 2: short time window to perform statistical analysis. Indeed, the statistical analysis is one of the core parts of the proposed study and it may be time-consuming. Contingency plan: the budget will allow us to enough statisticians and data managers to perform WP3, WP4 and WP5 in parallel.

Risk 3: suboptimal SAA performances for the analysis of OM and skin samples. Contingency plan: optimization of the buffer composition and pH, sample volume, temperature and kinetics will be performed. Samples that produce doubtful results will be re-tested. However, FINCB and AOPG are pioneers in SAA assays and the potential pitfalls will be analyzed by an active interaction;

Risk 4: unspecific SAA aggregations (false-positive results). Contingency plan: the analytical protocol will be further optimized to minimize the problem. The use of different fluorescent dyes would help to limit this issue.

5.8 Significance and Innovation

This project aims at obtaining a molecular profile of PD in easily accessible biological matrices through biomarkers measured by biophysical, immunoenzymatic, and imaging techniques. Notably, very few reports have studied the proteomic approach of PEA in plasma samples collected from PD patients, and the results have not been compared with those of SAA in different matched biological matrices. Indeed, molecular profiling of PD in easily accessible matrices could in the future facilitate early diagnosis and inclusion and longitudinal monitoring of patients in clinical trials of disease-modifying agents.

5.9 Bibliography

1. I. Litvan, et al., *Mov Disord* 27, 349-356 (2012).
2. R. B. Postuma, et al., *Mov Disord* 30, 1591-1601 (2015).
3. C. G. Goetz, et al., *Mov Disord* 23, 2129-2170 (2008).
4. P. Martinez-Martin, et al., *Mov Disord* 26, 399-406 (2011).
5. M. Hamilton, *British Journal of Medical Psychology* 32, 50-55 (1959).
6. M. Hamilton, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62 (1960).
7. M. F. Folstein, *J Psychiatr Res* 12, 189-198 (1975).



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

8. Z. S. Nasreddine, et al., Journal of the American Geriatrics Society 53, 695-699 (2005).
9. G. Bellomo, et al., Diagnostics (Basel) 10, E1015 (2020).
10. C. Rumeau, D. T. Nguyen, R. Jankowski, Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 133, 203-206 (2016).
11. C. E. Teunissen, et al., Neurology 73, 1914-1922 (2009).
12. G. Bellomo, et al., Frontiers in Neuroscience 15, 337 (2021).
13. E. Assarsson, et al., PLoS One 9, e95192 (2014).
14. L. Gaetani, et al., Cells 10, 1930 (2021).
15. C. Bargar, et al., Molecular Neurodegeneration 16, 82 (2021).
16. L. Concha-Marambio, et al., Mov Disord 36, 2444-2446 (2021).
17. C. R. Jack, et al., Alzheimers Dement 14, 535-562 (2018).
18. L. Gaetani, et al., Trends Pharmacol Sci 41, 1023-1037 (2020).
19. G. Bellomo, et al., Neurology (2022) <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000200878> (July 5, 2022).
20. V. Donadio, et al., Ann Neurol. 79, 306-316 (2016).
21. J. Gobom, et al., Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 60, 207-219 (2022).
22. A. Pilotto, et al., Parkinsonism & Related Disorders 87, 41-47 (2021).
23. L. Parnetti, et al., Clinica Chimica Acta 495, 318-325 (2019).

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

The timeline of the project is described in Experimental Design Aim 1, 2 and 3. Particularly, the milestones associate to the different WPs are the following:

WP1: Collection of biospecimens, clinical data, neuropsychological data and MR images/spectra of patients and controls. Biospecimens will be redistributed for centralized measurements at the end of this WP.

WP2: completion of SAA analysis in OM, skin and CSF, completion of p-a-syn measurement in skin biopsies, completion of PEA measurements and biomarkers of amyloidosis and tauopathy in plasma samples, completion of 1H-MRSI measurements.

WP3: determination of a parsimonious model of plasma and OM biomarkers differentiating PD patients from controls and another one for PD stratification.

WP4: determination of the association between plasma biomarkers and OM and clinical features of PD.

WP5: evaluation of concordance between biomarkers measured in different biological matrices.

WP6: report of the results.

Milestones 12 month

At 12 months we expect to have collected all the biospecimens, clinical data, neuropsychological data and MR images/spectra of the declared cohort.

Milestones 24 month

At 24 months we expect to have all biomarkers measured in all the biospecimens as well as to have the analysis of data completed for the 3 specific aims of the project.

Gantt chart

gant chart.png

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea
NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

- 1 3T whole-body MRI equipment (Achieva, Philips Medical System, Best, The Netherlands).
- LCModel/LCMgui package (Version 6.3, Steven Provencher, Oakville, ON, Canada).
- 5 -80°C ultrafreezers for sample storage
- 1 Policut S automatic microtome
- 3 rotative microtomes
- 1 Fei Tecnai G2 Spirit Twin 20-120kW Electron Microscope
- 1 inverted brightfield microscope Axiovert A1 (Zeiss)
- 2 ELISA plate reader
- 5 bench centrifuges,
- 1 ultracentrifuge
- 2 sonicators (Misonix S3000, QSonica Q700)
- 12 electrophoresis units, 5 power supplies and transfer units
- 3 thermocyclers
- 3 FluoStar microplate readers (OPTIMA, OMEGA and CLARIOStar) (BMG Labtech)
- 1 Fluoroskan microplate reader (ThermoFisher)
- 2 Fully automated Lumipulse G600-II (Fujirebio Inc, Gent, Belgium)
- 3 class II biosafety cabinets for nasal swabs processing.
- 1 Cryostat (Eprexia -NX50), stereomicroscope (Leica MZ6)
- 2 wide-field fluorescence microscopes (Zeiss Axiophot, Leica DC 500 Camera and NIKON Eclipse Ti2)
- 1 confocal microscope (SP8, Leica-microsystem) and software (Image-Pro Plus, Media Cybernetics, In.)

Subcontract

Due to the impossibility of performing PEA analyses in-house (Olink's patented equipment and reagents) and the lack of other suitable platforms or facilities in Italy, PEA analyses will be outsourced to Olink (Uppsala, Sweden). The allocated budget (8% of the total) should be sufficient to cover all measurement costs. PEA technology combines the high reliability of antibody-based technologies with the high-throughput results of proteomic assays. In addition, because PEA is an antibody-based technology, the use of PEA enables the rapid conversion of promising newly discovered biomarkers into cheaper and easier-to-use immunoassays (e.g., ELISAs).

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

In the proposed project the secondary collaborator researchers will be involved both at the recruiting phase, in which they will take care of neuropsychological assessment and biological sample processing, and in the data analysis phase. Particularly, the two young researchers, with the help of senior collaborators will merge clinical and biological info to establish a model possibly defining different clinical phenotypes of PD.

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

What is already know about this topic?

The fact that protheiopathy, neuroinflammation and neurodegeneration are deeply interconnected in PD is well-established.

Details on what is already know about this topic

What has emerged in the last 10 years is that PD, as other neurodegenerative diseases, is a complex entity. As limit cases, some genetic forms of PD (e.g., those featuring LRRK2 and PRKN variants) may not feature a-syn misfolding and aggregation, which is the most recognized fingerprint of PD. More frequently, the different PD manifestation may be accompanied or not by AD-like pathology, fast neurodegeneration and inflammation that may lead to a more rapid worsening of motor and cognitive symptoms. Nowadays, fluid biomarkers can probe these different pathological mechanisms (18) and may pave the way to the molecular profiling of PD and to personalized medicine.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

What this research adds?

Our research will provide a comprehensive analysis of a vast selection biomarkers of reflecting different protheiopathies, neuroinflammation and neurodegeneration in easily-accessible biological matrices.

Details on what this research adds

Our study aims at determining a molecular fingerprint of PD through the analysis of biomarkers associated to different dysfunctional pathways taking place during the course of the disease. In particular, in the proposed project we will test a large selection of biomarkers in plasma and OM, which are easily collectable by blood sampling and nasal brushing, respectively and are suitable for repeated sampling. The results obtained in easily accessible matrices will be compared to those obtained from biomatrices whose sampling is considered more invasive such as CSF and skin biopsies but in which the selected biomarkers (e.g., markers of amyloidosis, tauopathy, neurodegeneration, imaging biomarkers and a-syn seeding activity) have been demonstrated to well-reflect the pathophysiological changes characterizing PD (18,22-23) or particular PD cognitive (9) and motor subtypes (22).

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

Our research will provide new objective measures to characterize these mechanisms during patient selection and monitoring in clinical trials.

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

The long premotor phase of PD offers the possibility of early therapeutic intervention, provided effective biomarkers are available. An early diagnosis of the disease allows for earlier and more effective therapeutic intervention (both with "traditional" drugs and "disease-modifying" therapies). In Italy, the total economic burden for the SSN has been calculated to be between 1.1 and 1.3 billion € and that for the community between 2.2 and 2.9 billion €. These estimates are attributable only to direct medical costs (hospitalizations, medications) while indirect costs such as job loss, lost wages, forced early retirement, and home care are not considered. With reference to diagnostic costs alone, brain scintigraphy with presynaptic receptor tracers (SPECT-DaTSCAN) is expensive (total cost over €1400 per patient). The proposed assays are more scalable and have the potential to be translated in cost-effective assays and do not involve ionizing radiations.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

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	75.666,00	75.666,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	600.000,00	0,00	600.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing -	13.000,00	0,00	13.000,00	1,30
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	165.000,00	0,00	165.000,00	16,50
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	80.000,00	0,00	80.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	10.000,00	0,00	10.000,00	1,00
7 Travels	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
8 Publication Costs	23.000,00	0,00	23.000,00	2,30
9 Dissemination	19.000,00	0,00	19.000,00	1,90
10 Overheads *	68.296,62	5.296,62	63.000,00	6,30
11 Coordination Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	0,70
Total	1.080.962,62	80.962,62	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

UO2: Fabio Moda (4p/m); Paola Caroppo (3p/m); Grazia Devigili (5p/m) - institutional funding

Budget Justification	
1 Staff Salary	Fabio Moda (4 p/m); Paola Caroppo (3 p/m); Grazia Devigili (5 p/m) - Institutional Funding
2 Researchers' Contracts	Statisticians, psychologists, biologists, neuroscientist, radiology technician and neuroimaging expert, study coordinator
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	PC and Software for data analysis.
3a.2 Equipment (buying)	Funding not requested.
3b Supplies	Consumables for MR 3T scanner and its maintenance costs; reagents for SAA analyses of CSF, OM and skin samples (e.g. recombinant protein); reagents for immunohistochemical analysis of skin samples (e.g. primary antibodies); Lumipulse kits, UPSIT



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

3c Model Costs	Funding not requested.
4 Subcontracts	Olink Explore 384 Inflammation and Olink Explore 384 Neurology panels and biological samples shipping costs.
5 Patient Costs	Funding not requested.
6 IT Services and Data Bases	Cloud Storage, Data Storage Devices, Workstation.
7 Travels	Travel to present the results in national and international meetings
8 Publication Costs	To publish the project results in Open Access Journals
9 Dissemination	Participation fees to attend national and international meetings (AD/PD conference, Synuclein meeting, MDS International Congress)
10 Overheads	Institutional Indirect costs and general expenses and to cover unexpected costs, e.g., further reagents, additional experiments, unexpected project management costs
11 Coordination Costs	For administrative costs and for the economic management of the project.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Proposed total budget UO1 Institution: Azienda Ospedaliera di Perugia (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	180.000,00	0,00	180.000,00	60,00
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	55.000,00	0,00	55.000,00	18,33
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	24.000,00	0,00	24.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	3.000,00	0,00	3.000,00	1,00
8 Publication Costs	5.000,00	0,00	5.000,00	1,67
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	1,67
10 Overheads	21.000,00	0,00	21.000,00	7,00
11 Coordination Costs	7.000,00	0,00	7.000,00	2,33
Total	300.000,00	0,00	300.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Budget Justification

1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	part-time contracts for 2 neuropsychologists (12 months), 1 biologist (24 months), 1 neurologist (12 months)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	not requested
3a.2 Equipment (buying)	not requested
3b Supplies	SAA consumables (recombinat alpha-synuclein, well-plates, beads, reagents), Lumipulse CSF and plasma kits, University of Pennsylvania Smell Identification Test
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	Olink Explore 384 Inflammation and Olink Explore 384 Neurology panels.
5 Patient Costs	not requested
6 IT Services and Data Bases	not requested
7 Travels	Travel to present the results in national and international meetings.
8 Publication Costs	To publish the project results in Open Access Journals.
9 Dissemination	To attend national and international conferences in order to disseminate the project results.
10 Overheads	Institutional Indirect costs and general expenses and to cover unexpected costs, e.g., further reagents, additional experiments, unexpected project management costs
11 Coordination Costs	For administrative costs and for the economic management of the project.



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Proposed total budget UO2 Institution: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (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	75.666,00	75.666,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	180.000,00	0,00	180.000,00	60,00
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	53.000,00	0,00	53.000,00	17,67
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	24.000,00	0,00	24.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	9.000,00	0,00	9.000,00	3,00
8 Publication Costs	10.000,00	0,00	10.000,00	3,33
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,00
10 Overheads	23.296,62	5.296,62	18.000,00	6,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	380.962,62	80.962,62	300.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Budget Justification

1 Staff Salary	Fabio Moda (4 p/m); Paola Caroppo (3 p/m); Grazia Devigili (5 p/m) - Institutional Funding
2 Researchers' Contracts	1 health research scientist (24 months), 1 biologist (24 months) and 1 biologist (12 months)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Funding not requested.
3a.2 Equipment (buying)	Funding not requested.
3b Supplies	Reagents for SAA analyses of OM and skin samples (e.g. recombinant protein, plates, beads); reagents for immunohistochemical analysis of skin samples (e.g. primary antibodies); Kit for UPSIT test; Lumipulse kits
3c Model Costs	Funding not requested.
4 Subcontracts	Olink Explore 384 Inflammation and Olink Explore 384 Neurology panels.
5 Patient Costs	Funding not requested.
6 IT Services and Data Bases	Funding not requested.
7 Travels	travel cost for attending national and international meetings (e.g. AD/PD conference, Synuclein meeting, MDS International Congress)
8 Publication Costs	To publish the project results in Open Access Journals.
9 Dissemination	Participation fees to attend national and international meetings (AD/PD conference, Synuclein meeting, MDS International Congress)
10 Overheads	Institutional Indirect costs and general expenses
11 Coordination Costs	not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Umbria	Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Proposed total budget UO3 Institution: Centro Neurolesi Bonino Pulejo IRCCS Messina (Euro)

Costs	TOTAL BUDGET	Co-Funding	List of costs proposed for funding to the MOH	Percentage of total proposed to the MOH
1 Staff Salary	0,00	-0,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	240.000,00	0,00	240.000,00	60,00
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	13.000,00	0,00	13.000,00	3,25
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	57.000,00	0,00	57.000,00	14,25
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	32.000,00	0,00	32.000,00	8,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	10.000,00	0,00	10.000,00	2,50
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
9 Dissemination	8.000,00	0,00	8.000,00	2,00
10 Overheads	24.000,00	0,00	24.000,00	6,00
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	400.000,00	0,00	400.000,00	100,00



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Budget Justification

1 Staff Salary	not requested
2 Researchers' Contracts	For psychologist, biologist, radiology technician and neuroimaging expert (18 months), for statistician (12 months) and for study coordinator (24 months) of the UO 3.
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	PC and Software for data analysis
3a.2 Equipment (buying)	not requested
3b Supplies	Consumables for MR 3T scanner and its maintenance costs, biological samples shipping costs, University of Pennsylvania Smell Identification Test and Lumipulse kits
3c Model Costs	not requested
4 Subcontracts	Olink Explore 384 Inflammation and Olink Explore 384 Neurology panels.
5 Patient Costs	not requested
6 IT Services and Data Bases	Cloud Storage, Data Storage Devices, Workstation.
7 Travels	Travel to present the results in national and international meetings.
8 Publication Costs	To publish the project results in Open Access Journals.
9 Dissemination	To attend national and international conferences in order to disseminate the project results.
10 Overheads	unexpected expenses
11 Coordination Costs	not requested



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



Finanziato
dall'Unione europea

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Principal Investigator Data

Cognome: Parnetti

Nome: Lucilla

Genere: F

Codice fiscale:

Documento:

Data di nascita:

Luogo di nascita:

Provincia di nascita:

Indirizzo lavorativo: P.zzale Gambuli 1

Città: Perugia

CAP: 06132

Provincia: PG

Email:

Altra email:

Telefono:

Qualifica: Dirigente Medico, Professore Ordinario di Neurologia

Struttura: S. C. di Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Istituzione: Azienda Ospedaliera di Perugia "Santa Maria della Misericordia" - Università degli Studi di Perugia

Datore/ente di lavoro? Yes

Datore/ente di lavoro SSN? No

Nome datore/ente di lavoro non SSN: Università degli Studi di Perugia

Nome istituzione SSN: Azienda Ospedaliera di Perugia

Tipo contratto: Professore Ordinario distaccato presso IRCCS/IZS/ISS/Ente SSN (convenzione di clinicizzazione e/o ricerca)

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

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



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12376035

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

Applicant Institution: Umbria

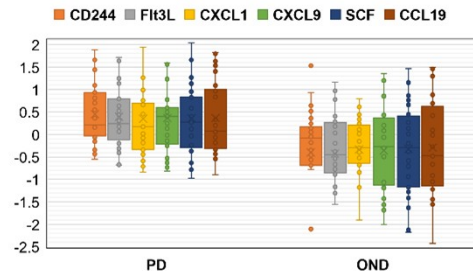
Applicant/PI Coordinator: Parnetti Lucilla

Project validation result

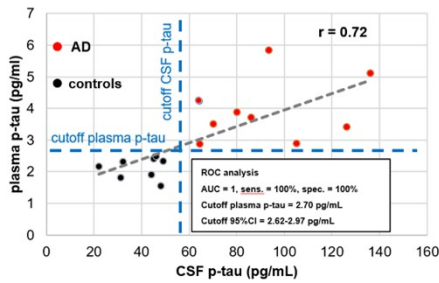
A. Summary of the interlaboratory concordance of the OM SAA protocol.

OM sample	AOPG		FINCB	
	N+/N	result	N-/N	result
HC	0/4	-	1/4	-
HC	0/4	-	0/4	-
HC	0/4	-	0/4	-
HC	0/4	-	0/4	-
HC	0/4	-	0/4	-
MSA-P	0/4	+	0/4	+
MSA-P	4/4	+	4/4	+
MSA-P	4/4	+	3/4	+
MSA-P	3/4	+	4/4	+
MSA-P	4/4	+	4/4	+
MSA-P	4/4	+	4/4	+
PD	4/4	+	3/4	+
PD	4/4	+	4/4	+
PD	0/4	-	0/4	-
PD	0/4	-	0/4	-

B. Best performing CSF inflammatory Olink markers differentiating PD from controls



C. Preliminary data on the correlation between plasma and CSF p-tau and on the ability of plasma p-tau in detecting AD



D. Preliminary data on the correlation between CSF NfL and motor scores (UPDRS-III) in PD patients with and without dyskinesia (DYSK+/DYSK-).

