

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 **Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli** e il Principal Investigator della ricerca **GIOVANNI DE GIROLAMO**, per la regolamentazione dello svolgimento del progetto **Malattie Croniche non trasmissibili** con codice progetto **PNRR-MAD-2022-12375751**, dal titolo **METABOLIC SYNDROME IN PEOPLE TREATED WITH ANTIPSYCHOTICS: A MULTIMETHOD INVESTIGATION OF GENETIC, BEHAVIOURAL AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS (RISKMet)**;

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 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. **Renzo Baldo** in qualità di legale rappresentante del **Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli**, codice fiscale **01647730157** (di seguito "Soggetto attuatore-beneficiario")

e

il Dr **GIOVANNI DE GIROLAMO** (codice fiscale **DGRGNN53D03F839I**) in qualità di PRINCIPAL INVESTIGATOR del progetto con codice **PNRR-MAD-2022-12375751** dal titolo **METABOLIC SYNDROME IN PEOPLE TREATED WITH ANTIPSYCHOTICS: A MULTIMETHOD INVESTIGATION OF GENETIC, BEHAVIOURAL AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS (RISKMet)**

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 **Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli** codice fiscale **01647730157**
2. È individuato quale Principal investigator (di seguito anche "PI") il dott. **GIOVANNI DE GIROLAMO**, codice fiscale **DGRGNN53D03F839I**

Art. 3 Oggetto

1. La presente Convenzione disciplina i rapporti tra le Parti per la realizzazione del progetto codice **PNRR-MAD-2022-12375751** dal titolo **METABOLIC SYNDROME IN PEOPLE TREATED WITH ANTIPSYCHOTICS: A MULTIMETHOD INVESTIGATION OF GENETIC, BEHAVIOURAL AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS (RISKMet)**, nell'ambito della realizzazione degli obiettivi previsti dal PNRR, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1.
2. La presente Convenzione definisce, tra l'altro, gli obblighi delle Parti, le procedure di rendicontazione e quelle di pagamento.
3. Il soggetto attuatore-beneficiario e il Principal Investigator svolgono il progetto di ricerca secondo quanto riportato nel progetto presentato parte integrante della presente convenzione, e approvato dal Ministero e in ottemperanza a quanto previsto dall'Avviso pubblico.

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

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

format excel che verrà condiviso da parte della Direzione geniale della ricerca e dell'innovazione in sanità che dovrà essere restituito firmato digitalmente;

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

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

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

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

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

irregolarità, le frodi, i casi di corruzione e di conflitti di interessi, nonché i casi di doppio finanziamento, riscontrati a seguito delle verifiche di competenza e adottare le misure necessarie, nel rispetto delle procedure adottate dallo stesso Ministero in linea con quanto indicato dall'art. 22 del Regolamento (UE) 2021/2041;

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

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

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

Art. 7 Valutazione intermedia

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

Art. 8 Valutazione finale

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

- in possesso dei requisiti richiesti dalla Direttiva 2014/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, che modifica la direttiva 2006/43/CE relativa alle revisioni legali dei conti annuali e dei conti consolidati, e dalla relativa legislazione nazionale di attuazione, che certifichi la regolarità amministrativo-contabile delle spese sostenute per la realizzazione del progetto, la loro conformità alla normativa di riferimento vigente, il rispetto delle condizionalità e di tutti i requisiti previsti dall'Avviso e dalla presente Convenzione il rispetto delle normative nazionali ed europee in materia e la congruenza con le attività svolte ed i risultati raggiunti.
3. Tutta la sopra richiamata documentazione deve essere redatta e trasmessa tramite il portale Workflow della ricerca e il sistema informatico "ReGiS" e secondo le indicazioni previste dal sistema informatico di monitoraggio economico e utilizzando congiuntamente il sistema di comunicazione del Workflow della ricerca, a disposizione dei destinatari istituzionali che può essere integrato con comunicazioni tramite posta elettronica certificata (PEC) da parte del Soggetto attuatore/beneficiario.
 4. La documentazione di supporto deve essere a disposizione del Ministero e degli Organi di controllo e verifica del PNRR, presso il Soggetto attuatore/beneficiario, che deve provvedere alla relativa custodia.
 5. La Direzione generale della Ricerca ed innovazione in sanità del Ministero della salute provvede ad applicare una decurtazione pari al 10% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il trentunesimo e il quarantesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 6. Il Ministero provvede ad applicare una decurtazione pari al 20% della rata del saldo, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo sia trasmessa al Ministero in un periodo compreso tra il quarantunesimo e il cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 7. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, attiva le procedure per la sospensione del finanziamento e la conseguente economia della rata finale, nonché per il recupero di tutte delle somme già erogate, anche quelle già utilizzate per il personale facente parte del gruppo della ricerca, comprensive degli interessi legali maturati, qualora la documentazione di cui al comma 1 del presente articolo non sia trasmessa al Ministero entro il cinquantunesimo giorno dalla data di conclusione del progetto.
 8. Il Ministero si riserva la facoltà di chiedere informazioni ed eventuale documentazione integrativa al Soggetto attuatore/beneficiario, che deve fornire riscontro entro e non oltre i successivi 15 giorni, qualora:
 - la relazione finale non sia considerata idonea a dimostrare il regolare svolgimento della ricerca, in conformità a quanto previsto nel progetto e nel piano finanziario approvati;
 - la rendicontazione risulti incompleta o incongruente sia sui dati contabili sia sulle descrizioni.
 9. Il Ministero provvederà ad emettere la valutazione finale sulla base di quanto acquisito agli atti. In caso di mancato o esaustivo riscontro da parte del Soggetto attuatore/beneficiario delle richieste di cui al precedente comma, il Ministero comunica al Soggetto attuatore/beneficiario il parere negativo in ordine alla relazione finale e conseguentemente in ordine all'erogazione del saldo ed ha facoltà di chiedere la restituzione delle somme già erogate, comprensive degli interessi legali maturati, in caso di mancato riscontro oppure laddove dall'istruttoria della documentazione integrativa emerga che sono stati disattesi gli obiettivi di cui al progetto
 10. Il Ministero, previa comunicazione preventiva al Soggetto attuatore/beneficiario, può sottoporre al Comitato tecnico sanitario sez. c) un dossier, qualora la relazione finale, all'esito della istruttoria ministeriale, non consenta di esprimere un compiuto motivato parere. La decisione del suddetto Comitato è vincolante per il Soggetto beneficiario ai fini del prosieguo della convenzione.

Art. 9 Verifica finanziaria preventiva

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

la completezza della documentazione in base alle disposizioni del bando e alle norme nazionale e a quelle europee

Art. 10 Procedura di pagamento al Soggetto beneficiario

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

Art. 11 Variazioni del progetto e del piano dei costi

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

4. La distribuzione delle somme tra le diverse voci di costo, nell'ambito di ogni singola unità operativa, è consentita sotto la responsabilità del Soggetto attuatore-beneficiario che ha presentato il progetto e che dovrà verificare il rispetto delle percentuali ed i vincoli previste dal bando.
5. Qualsiasi proposta emendativa deve essere adeguatamente motivata dal Principal Investigator per documentare che quanto richiesto risulti indispensabile per assicurare il raggiungimento degli obiettivi a suo tempo prefissati.
6. Solo dopo l'approvazione del Ministero, il soggetto attuatore/beneficiario potrà procedere all'applicazione delle modifiche di cui al comma 1 del presente articolo. In caso di eventuali inadempimenti al presente articolo il Ministero ha facoltà di procedere sia alla risoluzione della convenzione, dandone comunicazione al Soggetto attuatore/beneficiario, sia alla sospensione del finanziamento, nonché al recupero di tutto l'importo erogato.

Art. 12 Proroga

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

Art. 13 Proprietà e diffusione dei risultati

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

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

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

Art. 15 Risoluzione di controversie

1. Per qualsiasi controversia, il Soggetto attuatore-beneficiario può rivolgersi agli Uffici della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, che sottoporranno le eventuali problematiche al parere di competenza del Comitato tecnico sanitario (CTS) operante presso il Ministero. Le parti, con la sottoscrizione della presente convenzione, accettano fin d'ora il parere

che sarà espresso dal Comitato tecnico sanitario (CTS) in caso di controversie sulla conduzione scientifica del progetto e le eventuali ricadute economiche.

2. Con la firma della presente convenzione il Principal Investigator accetta quanto previsto dal precedente comma 1.
3. Qualora a seguito della valutazione del CTS, di cui al comma 1 sussistano ulteriori eventuali controversie, diverse da quelle del comma 1, che dovessero sorgere in ordine al presente avviso il Foro competente è il Foro di Roma.

Art. 16 Risoluzione per inadempimento

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

Art. 17 Diritto di recesso

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

Art. 18 Comunicazioni e scambio di informazioni

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

Art. 19 Tracciabilità dei flussi finanziari

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

Art. 20 Protezione dei dati personali

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

Art. 21 Efficacia

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

Art. 22 Disposizioni Finali

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

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

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

per il Ministero della salute

Dott. Gaetano Guglielmi Direttore dell'Ufficio 3

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

per il Soggetto attuatore/beneficiario **Renzo Baldo**, codice fiscale **BLDRNZ65A26C957H** (Legale rappresentante)

Per presa visione ed accettazione:

Il Principal Investigator - **GIOVANNI DE GIROLAMO**, codice fiscale **DGRGNN53D03F839I**

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

1 - General information

Project code: PNRR-MAD-2022-12375751

Project topic: C1) Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: fattori di rischio e prevenzione

PI / Coordinator: de Girolamo Giovanni

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli

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

Proposal title: METABOLIC SYNDROME IN PEOPLE TREATED WITH ANTIPSYCHOTICS: A MULTIMETHOD INVESTIGATION OF GENETIC, BEHAVIOURAL AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS (RISKMet)

Duration in months: 24

MDC primary: Psichiatria

MDC secondary: Endocrinologia

Project Classification IRG: Risk, Prevention and Health Behavior

Project Classification SS: SBIR/STTR: Risk Prevention and Health Behavior across the Lifespan - TPM1

Project Keyword 1: Management of chronic illnesses, including treatment decision-making and psychosocial influences on and consequences of illnesses such as pain, asthma, cancer, diabetes, cardiovascular disease, and arthritis; medication adherence and compliance.

Project Request: **Animals:** ☐

Humans: ☒

Clinical trial: ☐

Project total financing request to the MOH: € 1.000.000

Free keywords: Antipsychotic medications; Metabolic syndrome; Physical activity; Experience Sampling Method; Nutrition

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).	☒
2) The Principal Investigator declares that the information contained in this proposal is correct and complete.	☒
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).	☒
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.	☒

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Personal data protection

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

Abstract

Many people suffering from mental disorders in both childhood and adulthood are treated with AntiPsychotics (APs) and are at significant risk for concomitant physical illness, including Metabolic Syndrome (MetS). Pathogenetic and biological mechanisms, unhealthy lifestyle habits, underutilization of health care services, adverse effects of common drug treatments, and substance use contribute to the increasing rate of medical conditions in these patients. However, few is known about behavioural, psychological and clinical predictors and consequences of MetS in APs consumers. In order to overcome existing limitations, RISKMet will address 3 main objectives:

1)To identify risk factors for MetS using a case-control design. We will recruit (among both adult and paediatric population) two groups of subjects: "Cases" (MetS+) and sex- and age-matched "Controls" (MetS-). This aim will include an assessment of familiarity for MetS and both psychological and functional risk factors (e.g. disability, quality of life, functioning levels, quality of sleep).

2)To perform an indepth clinical and biological characterization of patients with (MetS+) and without (MetS-) MetS. This aim will study body parameters and their influencing factors at the whole organism level. At two time points (T0 and after 3 months, T3), participants will undergo a structured physical examination and blood sampling (e.g. body weight, height, waist and hip circumferences, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose, C-peptide, HbA1c, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and total cholesterol, oxidized LDL and high-sensitivity C-reactive protein, AST, ALT, gammaGT, and zonulin concentration). Moreover, we will deeply assess pharmacological treatments and will examine genetic variability associated with predisposition to sensitivity or resistance to MetS symptoms.

3)To identify behavioural patterns of both patients and healthy individuals using a prospective cohort design. Behavioural markers will be assessed twice: at T0 and at 3-month FU (T3) in both MetS+ and MetS- and in healthy control sample. Both at T0 and T3, for seven days, PA will be monitored with a wrist-worn accelerometer that will be wear for a 24-hour period, while eating behaviour (daily caloric intake, binge eating episodes, night-time eating, cravings, fast food consumption, and satiety) will be monitored using a mobile-based Experience Sampling Method (ESM). Participants (or caregivers) will provide information about their mood, stressors, eating behaviours, dietary restraint, and various other assessments of the psychosocial environment.

RISKMet - with a combination of different study designs, methodologies and assessment variables - will identify potential risk and protective factors associated with the development of MetS in clinical populations and will provide guidance to health workers as how to improve the management of patients treated with APs. By expanding current knowledge for people treated with APs, the project will introduce evidence-based strategies for the management of comorbidities associated with the treatment of AP and improve early diagnosis by identifying specific risk factors and pathways.

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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

Yes

2 - Participants & contacts

Operative Units					
Institution that perform as UO	CF Institution	Department / Division / Laboratory	Role in the project	Southern Italy	SSN
1 - Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	01647730157	Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit	Coordinating Centre		X
2 - Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea	00307430132	Child Psychopathology	Collaborating Unit		X
3 - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II	06909360635	Department of Clinical medicine and surgery	Collaborating unit	X	X
4 - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone	05841790826	Department of Psychiatry	Collaborating unit	X	X

Principal Research Collaborators		
Key Personnel Name	Operative Unit	Role in the project
1 - Rossi Roberta	Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	CoPI
2 - Nobile Maria	Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea	Coordinator of the Participating Site
3 - Macchia Paolo Emidio	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II	Coordinator of the Participating Site
4 - la cascina caterina	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone	Coordinator of the Participating Site
5 - CANDINI VALENTINA	Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Research Collaborator
6 Under 40 - IOZZINO LAURA	Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Research Collaborator
7 Under 40 - POZZI MARCO	Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea	Research Collaborator

Key Personnel Name	Co-PI	Resp. CE	Resp. Animal	Birth Date	Gender
1 - Rossi Roberta	X			13/03/1975	F
2 - Nobile Maria				14/11/1965	F
3 - Macchia Paolo Emidio				26/08/1967	M
4 - la cascina caterina				30/10/1975	F
5 - CANDINI VALENTINA				14/09/1983	F
6 Under 40 - IOZZINO LAURA				16/07/1987	F
7 Under 40 - POZZI MARCO				16/07/1983	M

Person in charge for the animal experiment: de Girolamo Giovanni

Responsible who requests CE authorization: de Girolamo Giovanni

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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 - Vetrani Claudia	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II	19/09/1985	F	Additional research collaborator UO3	PhD	Post-doctoral fellow, Federico II University, Naples
1 - Tripoli Giada	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone	18/04/1985	F	Additional research collaborator UO4	Psychologist	PhD student at the University of Palermo
2 - Mauri Maddalena	Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea	02/03/1990	F	Additional research collaborator UO2	Psychotherapist	PhD student at the University of Milano-Bicocca, School of Medicine and Surgery

2.1 Administrative data of participating

Operative Unit Number 1:

Address: Via Pilastroni, 4
25125, Brescia, Italy
PEC: segreteriascientifica.irccs.plv@pec.fatebenefratelli.eu

Operative Unit Number 2:

Address: Via Don Luigi Monza 20
23842, Bosisio Parini (LC), Italy
PEC: segreteria.scientifica@pec.emedea.it

Operative Unit Number 3:

Address: Via S. Pansini, 5
80131, Napoli, Italy
PEC: servizioaffarigenerali.aou@pec.it

Operative Unit Number 4:

Address: Via del Vespro, 129
90127, Palermo, Italy
PEC: protocollo@cert.policlinico.pa.it

Operative Unit Number 5 (self financing):

Address: NA
PEC: NA

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.2 Principal Investigator (PI) Profile

Last Name: de Girolamo

First Name: Giovanni

Last name at birth:

Gender: M

Title: Principal investigator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 03/04/1953

Place of Birth: Napoli

Official H index (Scopus or Web of Science): 82.0

Scopus Author Id:7004586737

ORCID ID:0000-0002-1611-8324

RESEARCH ID:K-3062-2016

Contact address

Current organisation name: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit

Street: IRCCS Fatebenefratelli, Via Pilastroni 4 Brescia

Postcode / Cedex: 25125

Town: Brescia

Phone:3287913831

Phone 2: 3287913831

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Institute of Psychiatry, King's College, London	Specialization / Specializzazione	Epidemiological Psychiatry	1985	1985
University of Naples 'Federico II'	Specialization / Specializzazione	Psychiatry	1977	1981
University of Naples 'Federico II'	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1971	1977

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr de Girolamo, as study coordinator, will coordinate the submission of the study protocol to the Ethical Committees responsible for the participating sites, will supervise the effective implementation of the study protocol, will supervise patients' recruitment, will guarantee quality control of collected data, will supervise the setting-up of the online database.

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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Fatebenefratelli	Unit of Epidemiological Psychiatry and Evaluation (UOPEV)	Brescia	Head of the UOPEV; coordinator of many multicentre research project	2013	2022
IRCCS Fatebenefratelli	Scientific Director	Brescia	Scientific Director	2008	2013
National Institute of Health	National Mental Health Project (NMHP), embedded in the Lab of Epidemiology	Rome	Coordinator jointly with Prof. Piero Morosini of the NMHP, involving 100 sites across the all country.	1998	2001
AUSL di Bologna	Department of Mental Health (on leave without pay in the years 1998-2001)	Bologna	Medical Assistant	1994	2008
World Health Organization	Division of Mental Health	Geneva (Switzerland)	Medical Officer	1988	1994
ASL di Cremona	Dept of Mental Health	Cremona	Medical Assistant	1978	1988

Other awards and honors

Award of the Salerno Medical Association, 29.10.2014

Other CV informations

G. de Girolamo, M.D, specialized in Psychiatry, has been the Scientific Director and is the current Head of the Unit of Epidemiological Psychiatry at the IRCCS FBF in Brescia. He is Professor of Psychiatry, Catholic University, Milan. Years 1988-94, he worked at the Division of Mental Health of WHO in Geneva, led by N. Sartorius. Years 1998-2001 he led the National Mental Health Project, based at the N.I.H. in Rome, with more than 100 centres across Italy. He has set up and directed many multicentre projects, including PROGRES, PROGRES-Acute, WMH Survey Initiative (Italian site), PREMIA, MILESTONE, VIORMED, EU-VIORMED, INTERPRET-DD and DIAPASON. He co-authored 41 volumes or monographs, 388 articles (281 in Pubmed), and 76 book chapters. He has an H-index of 87 (Scopus, February 2022).

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
The Long-Term Effectiveness of Psychoeducation for Bipolar Disorders in Mental Health Services. A 4-Year Follow-Up Study	Article	873	10	2019	10.3389/fpsyt.2019.00873	31849726	6	L
A prospective, multidimensional follow-up study of a geriatric hospitalised population: Predictors of discharge and well-being	Article	691 - 701	25	2013	10.1007/s40520-013-0153-3	24170327	11	L
Reasons and pathways of first-time consultations at child and adolescent mental health services in Italy: An observational study	Article	29	9	2015	10.1186/s13034-015-0060-9	26300965	16	L
Clinical and neuropsychological features of violence in schizophrenia: A prospective cohort study	Article	124 - 130	181	2017	10.1016/j.schres.2016.10.016	27765521	12	L
The effect of service satisfaction and spiritual well-being on the quality of life of patients with schizophrenia	Article	185 - 191	216	2014	10.1016/j.psychres.2014.01.045	24582503	17	C

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Oxytocin to modulate emotional processing in schizophrenia: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial	Article	1619 - 1628	26	2016	10.1016/j.euroneuro.2016.08.001	27527256	19	L
Do we need oxytocin to treat schizophrenia? A randomized clinical trial	Article	158 - 164	172	2016	10.1016/j.schres.2016.02.011	26883950	28	L
Is structured group psychoeducation for bipolar patients effective in ordinary mental health services? A controlled trial in Italy	Article	149 - 155	151	2013	10.1016/j.jad.2013.05.069	23816448	31	L
The interface between child/adolescent and adult mental health services: results from a European 28-country survey	Article	501 - 511	27	2018	10.1007/s00787-018-1112-5	29368253	27	L
Psychiatric hospitalization rates in Italy before and during COVID-19: Did they change? An analysis of register data	Article	283 - 290	37	2020	10.1017/ipm.2020.29	32368994	41	C
Frequency of trauma exposure and Post-Traumatic Stress Disorder in Italy: Analysis from the World Mental Health Survey Initiative	Article	77 - 84	59	2014	10.1016/j.jpsychires.2014.09.006	25266475	23	L
Architecture and functioning of child and adolescent mental health services: a 28-country survey in Europe	Article	715 - 724	4	2017	10.1016/S2215-0366(17)30127-X	28596067	49	L
Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder	Review	247 - 258	62	2017	10.1177/0706743716656607	27462036	59	C
Older People Living in Long-Term Care Facilities and Mortality Rates During the COVID-19 Pandemic in Italy: Preliminary Epidemiological Data and Lessons to Learn.	Article	586524	14	2020	10.3389/fpsyt.2020.586524	33173526	11	F
Is psychiatric residential facility discharge possible and predictable? A multivariate analytical approach applied to a prospective study in Italy.	Article	157-67	49	2014	10.1007/s00127-013-0705-z	23712514	11	F
Monitoring and predicting the risk of violence in residential facilities. No difference between patients with history or with no history of violence.	Article	5-13	80	2016	10.1016/j.jpsychires.2016.05.010	27253885	9	F
European violence risk and mental disorders (EU-VIORMED): a multi-centre prospective cohort study protocol.	Article	410	19	2019	10.1186/s12888-019-2379-x	31856767	1	F
Mental Health in the Coronavirus Disease 2019 Emergency-The Italian Response.	Article	974 - 976	77	2020	10.1001/jamapsychiatry.2020.1276	32352480	96	F
Daily time use, Physical Activity, quality of care and interpersonal relationships in patients with Schizophrenia spectrum disorders (DiAPASon): an Italian multicentre study.	Article	287	20	2020	10.1186/s12888-020-02588-y	32513140	0	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-2022-12375751		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli		Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni	

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
A multinational case-control study comparing forensic and non-forensic patients with schizophrenia spectrum disorders: the EU-VIORMED project	Article in press	1-11	13	2021	10.1017/S0033291721003433	34511148	2	F

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

** Autocertificated

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

Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**
The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys	Article	47 - 65	9	2017	10.1007/s12402-016-0208-3	27866355	259
Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys	Article	2260 - 2274	47	2017	10.1017/S0033291717000708	28385165	279
Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries	Article	119 - 124	210	2017	10.1192/bjp.bp.116.188078	27908899	304
Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys	Article	1353383	8	2017	10.1080/20008198.2017.1353383	29075426	395
Association of mental disorders with subsequent chronic physical conditions: World mental health surveys from 17 countries	Article	150 - 158	73	2016	10.1001/jamapsychiatry.2015.2688	26719969	221
The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium	Article	327 - 343	46	2016	10.1017/S0033291715001981	26511595	385
Mental disorders among college students in the World Health Organization World Mental Health Surveys	Article	2955 - 2970	46	2016	10.1017/S0033291716001665	27484622	386
Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month ptsd in the world mental health (WMH) surveys	Article	130 - 142	31	2014	10.1002/da.22169	23983056	207
Barriers to mental health treatment: Results from the WHO World Mental Health surveys	Article	1303 - 1317	44	2014	10.1017/S0033291713001943	23931656	439
The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys.	Article	904 - 914	73	2013	10.1016/j.biopsych.2012.11.020	23290497	644

** Autocertificated

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission	IRCCS Fatebenefratelli Brescia	2017	European Study on Risk Factors for Violence in Mental Disorder and Forensic Care: a multicentre project	Coordinator	1.199.185,89	www.eu-viormed.eu

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health, RF-2018-12365514	IRCCS Fatebenefratelli	2018	DAILY TIME USE, PHYSICAL ACTIVITY, QUALITY OF CARE AND INTERPERSONAL RELATIONSHIPS IN PSYCHIATRIC RESIDENTIAL FACILITIES: AN ITALIAN MULTICENTRE STUDY	Coordinator	449.450,00	https://www.diapason-study.eu/
Innovative Medicine Initiatives	IRCCS Fatebenefratelli	2016	Remote Assessment of Disease and Relapse in Central Nervous System Disorders (RADAR-CNS)	Collaborator	11.000.000,00	https://www.radar-cns.org/
European Commission	IRCCS Fatebenefratelli	2013	Managing the link and strengthening transition from child to adult mental healthcare: the MILESTONE project.	Collaborator	6.000.000,00	https://www.milestone-transitionstudy.eu/
Regione Lombardia	IRCCS Fatebenefratelli	2014	Severe mental disorders and risk of violence: a cohort study in the Lombardy Region	Coordinator	243.300,00	NA
Ministry of Health, RF 2010- 2311148	IRCCS Fatebenefratelli	2012	The use of OXT as adjunctive therapy for the treatment of schizophrenia: a randomized, double blind trial.	Coordinator	428.900,00	NA
Ministry of Health, Ricerca Sanitaria Finalizzata, Code H61J08000200001	IRCCS Fatebenefratelli	2009	'GET UP project (Genetics, Endophenotypes and Treatment: Understanding early Psychosis)	Collaborator	2.850.000,00	NA
Ministry of Health, Progetto Strategico RFPS-2007-5-640353	Istituto Superiore di Sanità	2001	Mental Health in Childhood and Adolescence: an investigation of biological and psychosocial risk factors, early indicators, and family burden indicators, in the development of evidence-based prevention and intervention models for severe mental illness	Collaborator	2.000.000,00	NA
Ministry of Health, Ricerca Finalizzata	Istituto Superiore di Sanità	2001	UNA VALUTAZIONE NAZIONALE DELLE STRUTTURE PER IL RICOVERO DI PAZIENTI PSICHIATRICI ACUTI: IL PROGETTO "PROGRES-ACUTI"	Coordinator	497.861,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli		Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni	

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Ministry of Health, Progetto Alzheimer	Istituto Superiore di Sanità	2001-2003	IL PROGETTO MULTICENTRICO SULLE STRUTTURE RESIDENZIALI PER PAZIENTI ANZIANI: LA RICERCA-INTERVENTO PROGRES-ANZIANI	Coordinator	1.490.000,00	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.3 CO-PI Profile

Last Name: Rossi

First Name: Roberta

Last name at birth:

Gender: F

Title: CoPI

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 13/03/1975

Place of Birth: Brescia

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

Scopus Author Id:12767248900

ORCID ID:0000-0001-8408-1124

RESEARCH ID:D-6455-2017

Contact address

Current organisation name: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit

Street: Via Pilastroni 4

Postcode / Cedex: 25125

Town: Brescia

Phone:+393355220584

Phone 2: 0303501504

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Associazione Psicologia Cognitiva, Roma-Verona, Italy	Specialization / Specializzazione	Cognitive behavioural therapy in adults and adolescence	2002	2006
University La Sapienza, Rome, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Clinical Psychology	1994	1999

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Rossi will collaborate in all activities of project's coordination.

Positions and honors

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia	Unit of Psychiatry	Brescia, Italy	Head of the Unit	2015	2022
IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia	Unit of Psychiatry	Brescia, Italy	Permanent researcher	2005	2022
IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Laboratory of Epidemiology Neuroimaging and Telemedicine	Brescia, Italy	Assistant researcher	2001	2005

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Other awards and honors

2001: fellowship-award, IRCCS San Giovanni di Dio

Other CV informations

NA

Selected peer-reviewed publications of the Co-PI valid for minimum expertise level								
Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Aberrant Structural Connectivity of the Triple Network System in Borderline Personality Disorder Is Associated with Behavioral Dysregulation	Article	1757	11	2022	10.3390/jcm11071757	35407365	0	C
Borderline personality disorder in young people: state of the art and future plans in Italy	Review	61 - 65	37	2021	10.1016/j.copsyc.2020.08.010	32877857	0	F
Maladaptive behaviours in adolescence and their associations with personality traits, emotion dysregulation and other clinical features in a sample of Italian students: a cross-sectional study	Article	14	8	2021	10.1186/s40479-021-00154-w	33941285	1	L
Psychopharmacological treatment in borderline personality disorder: A pilot observational study in a real-world setting	Article	113556	295	2021	10.1016/j.psychres.2020.113556	33189367	0	L
Attitudes of mental health staff toward patients with borderline personality disorder: An Italian cross-sectional multisite study	Article	41 - 56	35	2021	10.1521/pedi_2019_33_421	30785861	0	L
Whole-brain microstructural white matter alterations in borderline personality disorder patients	Article	96 - 106	13	2019	10.1002/pmh.1441	30989833	5	L
Neurobiological and clinical effect of metacognitive interpersonal therapy vs structured clinical model: Study protocol for a randomized controlled trial	Article	195	19	2019	10.1186/s12888-019-2127-2	31234864	0	L
Effects of education and social contact on mental health-related stigma among high-school students	Article	112581	281	2019	10.1016/j.psychres.2019.112581	31586833	14	L
Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: Correlations with metacognition and emotion dysregulation	Article	118 - 124	283	2019	10.1016/j.pscychresns.2018.12.010	30591402	15	L
Superwellness program: A cognitive-behavioral therapy-based group intervention to reduce weight gain in patients treated with antipsychotic drugs	Article	244 - 251	39	2017	10.1590/1516-4446-2016-1993	28300948	5	L
Voxel-based morphometry study on monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease	Article	427 - 433	133	2016	10.1111/ane.12480	26370660	2	F
Abnormalities in cortical gray matter density in borderline personality disorder	Article	221 - 227	30	2015	10.1016/j.eurpsy.2014.11.009	25561291	15	F
Structural brain features of borderline personality and bipolar disorders	Article	83 - 91	213	2013	10.1016/j.pscychresns.2012.07.002	23146251	33	F

* Position: F=First L=Last C=Correspondent O=Other N=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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

** Autocertificata

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione Comunità Bresciana	IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia	2021	Interventi per fronteggiare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla salute mentale dei giovani nel territorio bresciano	Coordinator	18.000,00	NA
Italian Ministry of health	IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia	2014	NEUROIMAGING AND CLINICAL MARKERS OF CHANGE IN BORDERLINE PERSONALITY DISORDER AFTER METACOGNITIVE INTERPERSONAL THERAPY	Coordinator	323.733,00	GR-2011-02351347

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.3 Research Collaborators n. 2

Last Name: Nobile

First Name: Maria

Last name at birth: Nobile

Gender: F

Title: Coordinator of the Participating Site

Country of residence: ITALY

Nationality: italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 14/11/1965

Place of Birth: Giussano

Official H index (Scopus or Web of Science): 23.0

Scopus Author Id:7005101522

ORCID ID:0000-0002-9917-4275

RESEARCH ID:AAH-5513-2019

Contact address

Current organisation name: Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Child Psychopathology

Street: via Don Luigi Monza 20

Postcode / Cedex: 23842

Town: Bosisio Parini

Phone:+393473913322

Phone 2: 031877813

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands	PhD	Role of environmental pathogens and candidate genes and of their interaction (GxE) in emotional and behavioural problems (including externalizing disorder, ADHD and anxiety/depression) in childhood and adolescence.	2011	2012
School in Psychiatry, University of Milan, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Psychiatry, Behaviour genetic	1990	1994
School of Medicine and Surgery, University of Milan, Milan, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine and Surgery	1984	1990

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Nobile will coordinate the research work at the IRCCS Medea and will organize the recruitment of children/adolescents treated with APs; will supervise clinical and biological assessments of the recruited subjects; will supervise the prospective assessment (with ESM and accelerometer wearable biosensors) of the children/adolescents recruited in this site.

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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Istituto Scientifico IRCCS "E.Medea"	Child Psychopathology Department/ Child and Adolescent Psychopharmacology and Psychotherapy Unit	Bosisio Parini (LC), Italy	HEAD	2017	2022
HUMANITAS UNIVERSITY	DEPARTMENT OF MEDICINE	MILAN, ITALY	Adjunct Professor of Child and Adolescent Psychiatry	2018	2022
SIGMUND FREUD UNIVERSITY	DEPARTMENT OF PSYCHOLOGY	MILAN, ITALY	Adjunct Professor of Child and Adolescent Psychiatry	2018	2022
Villa San Benedetto Menni	Department of Clinical Neuroscience/ Centre for Excellence in Adolescence Psychopathology	Albese con Cassano (CO), Italy	HEAD	2012	2016
Istituto Scientifico IRCCS "E.Medea"	CHILD PSYCHOPATHOLOGY UNIT	BOSISIO PARINI (LC)	CLINICAL RESEARCH ASSISTANT	1998	2016

Other awards and honors

Symposium Award (EPA 2016);

Poster Award (WSFBP 2015);

Member of: the EPA (Secretary of the EPA Neuroimaging Section), the SIP, the Italian Society of Child and Adolescent Psychiatry (Counselor of the Lombardy Section)

Member of the Editorial Board of the JAD, Section Editor of "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders" (JAD), Member of the Editorial Board of JAD Reports, Associate Editor of Minerva Psichiatrica.

Associate Professor in Child and Adolescent Psychiatry-2014

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Lombardy Region and European Commission	Istituto Scientifico IRCCS "E.Medea"	2020	"HYBAD: HUB Regional Integrated Biobank - Analysis - Data - Experimental Use"	Collaborator	2.563.844,00	https://www.openinnovation.regione.lombardia
ITALIAN MINISTRY OF HEALTH	Istituto Scientifico IRCCS "E.Medea"	2019	REMIND: REal Matters IN Developmental psychopathology. A 15 years follow-up study of risk and resilience factors and outcomes from childhood to adulthood	Coordinator	450.000,00	www.sege.com/it/remind/
ITALIAN MINISTRY OF HEALTH	ISTITUTO SCIENTIFICO IRCCS "E MEDEA"	2012	Service for detection of PrepsychoES (SPES): from geneenvironment interactions to phenomenology	Collaborator	600.000,00	GR-2010- 2316745

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.4 Research Collaborators n. 3

Last Name: Macchia	Last name at birth:
First Name: Paolo Emidio	Gender: M
Title: Coordinator of the Participating Site	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: UNITED STATES
Date of birth: 26/08/1967	Place of Birth: Stati Uniti d'america
Official H index (Scopus or Web of Science): 26.0	
Scopus Author Id: 7005840320	ORCID ID: 0000-0001-6503-6942 RESEARCH ID: AGZ-2839-2022
Contact address	

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical medicine and surgery
Street: Via S. Pansini, 5
Postcode / Cedex: 80131
Phone: +393498720175
Town: Napoli
Phone 2: 3498720175

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy	PhD	Endocrinology and metabolism	1997	2001
Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical endocrinology	1991	1996
Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Medicine	1985	1991

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Prof. Macchia will coordinate the research work at the AOU Federico II and will supervise clinical and biological assessment of all recruited subjects, for the case-control and the cohort studies. He will organize lab examinations of biological samples collected in the 3 recruiting sites, doing quality control and ensuring standardization of lab measurements.

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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli Studi di Napoli Federico II	Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - II Policlinico	Via Pansini 5, Napoli, Italy	Associate Professor in ζ Applied dietary technical sciences ζ (SSD MED/49)	2012	2022
Università degli Studi di Napoli Federico II	Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica - II Policlinico	Via Pansini 5, Napoli, Italy	Researcher in endocrinology (SSD MED/13)	2002	2012
University of Chicago	Department of Medicine, Thyroid Study Unit	Chicago, IL (USA)	Research Associate	1998	2000
University of Chicago	Department of Medicine, Thyroid Study Unit	Chicago, IL (USA)	Research Associate	1992	1992

Other awards and honors

2009: "Premio Giusti 2009" of the SIE

2007: "Gaetano Salvatore Award"

2000: Travel Grant from the American Thyroid Association to participate to the 12th International Thyroid Meeting in Kyoto, Japan

1999: One year fellowship from Associazione Leonardo di Capua

1998: Best Poster Prize, Human Molecular Genetics Meeting, March 28 ζ 30, 1998, Turin, Italy

1997: Best Poster Prize, ETA Meeting, Aug. 30 - Sept. 3, 1997, Munich, Germany

1993: EMBO fellowship to work at EMBL in Heidelberg, Germany

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN 2017	Università Federico II, Napoli, Italy	2020	nanoPhotonic platforms for ultraSensitive Liquid BiOPsy (PIT STOP)	Collaborator	87.454,00	Project ID: 20173CRP3H_002
Campania Region POR	Università Federico II, Napoli, Italy	2019	Nanofotonica per nuovi approcci diagnostici e terapeutici in Oncologia e Neurologia (NeON)	Collaborator	376.000,00	NA
PRIN 2012	Università Federico II, Napoli, Italy	2014	Endocrinologia del muscolo: caratterizzazione del muscolo scheletrico come organo bersaglio ed effettore nel sistema endocrino-metabolico	Collaborator	89.639,00	Project ID: 2012227FLF_004
PRIN 2007	Università Federico II, Napoli, Italy	2008	La disgenesia tiroidea come modello per lo studio dello sviluppo e del differenziamento della tiroide	Collaborator	50.000,00	Project ID: 2007JNSB2N_004



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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
PRIN 2004	Università Federico II, Napoli, Italy	2004	Studio degli effetti molecolari prodotti da modificazioni dei livelli delle desiodasi a livello centrale e periferico	Collaborator	51.200,00	Project ID: 2004063894_002

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.5 Research Collaborators n. 4

Last Name: la cascia

First Name: caterina

Last name at birth:

Gender: F

Title: Coordinator of the Participating Site

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 30/10/1975

Place of Birth: Palermo

Official H index (Scopus or Web of Science): 12.0

Scopus Author Id:6601925392

ORCID ID:0000-0002-2078-0214

RESEARCH ID:U-7743-2017

Contact address

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Psychiatry

Street: via Gaetano La Loggia n.1

Postcode / Cedex: 90129

Town: palermo

Phone:+393281655655

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università di Messina, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical psychology	2008	2011
Università di Palermo, Italy	PhD	Neuroscience and eating disorders	2004	2007
Università di Palermo, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Clinical and community psychology	1997	2001

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr La Cascia will coordinate the research work at the AOUP "Paolo Giaccone" and will organize the recruitment of adults treated with APs; will supervise clinical and biological assessments of the recruited subjects; will supervise the prospective assessment (with ESM and accelerometer wearable biosensors) of the adults recruited in this site.

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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università di Palermo	Department of biomedicine and clinical neurosciences	Palermo, Italy	Associate Professor	2021	2022
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"	Division of Psychiatry	Palermo, Italy	Clinical Psychologist	2012	2022
Università di Palermo	Department of biomedicine and clinical neurosciences	Palermo, Italy	Research fellow	2010	2021

Other awards and honors

- premio "The 2013 Young Minds Research Award" dal 30-06-2013 al 02-07-2013
- socio SIRTEPS dal 01-06-2019 a oggi

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Progetti Obiettivo di Piano Sanitario Nazionale PSN 2019 LINEA 4.4	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2019	SPORTELLLO DI ASCOLTO E CURA DEL DISAGIO PSICHICO POST COVID (SPOC)	Collaborator	120.000,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN 2018 az. 1.8	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2018	Miglioramento dell'assistenza integrata ai soggetti disabili (MAIDA)	Collaborator	156.960,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN 2016, Linea progettuale 2 Azione 2.3	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2016	Miglioramento dell'assistenza integrata ai soggetti disabili (MAIDA)	Collaborator	100.000,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN 2015, Linea progettuale 4 Azione 4.1.3	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2015	Progetto Postmodernità e Approccio InterDisciplinare Integrato alla Salute tra Occidente ed Oriente (PAIDEIAS)	Collaborator	250.000,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN 2013, azione 8.2	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2013	Miglioramento dell'assistenza integrata ai soggetti disabili (MAIDA)	Collaborator	100.000,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN 2013, azione 10.6	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2013	Supporto psicosociale nel percorso nascita con particolare riguardo ai reparti critici	Collaborator	20.000,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN 2013, azione 8.3	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2013	Interventi Psicologici e riabilitativi nei reparti critici, escluso il percorso nascita (IPRAC)	Collaborator	20.000,00	www.policlinico.pa.it
Progetto Obiettivo PSN Legge obiettivo 2010-2012	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2012	Interventi Psicologici e riabilitativi nei reparti critici, escluso il percorso nascita (IPRAC)	Collaborator	75.000,00	www.policlinico.pa.it



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Progetto Obiettivo PSN Legge obiettivo 2010- 2012 AZIONE 2.4	AOUP P. GIACCONE PALERMO	2012	Accoglienza Non Collaboranti: Orientamento alle Risorse Assistenziali (ANCORA)	Collaborator	200.000,00	www.policlinico.pa.it

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.6 Research Collaborators n. 5

Last Name: CANDINI
First Name: VALENTINA

Last name at birth:
Gender: F

Title: Research Collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 14/09/1983

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Bologna

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

Scopus Author Id:55735911200

ORCID ID:0000-0003-4062-7847

RESEARCH ID:J-8643-2016

Contact address

Current organisation name: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit

Street: Via Pilastroni 4

Postcode / Cedex: 25125

Town: Brescia

Phone:+393288855300

Phone 2: 030-3501333

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Padua, Italy	PhD	Psychology	2015	2018
SBPC- School of Bologna Constructivism Cognitive Psychotherapy, Bologna (Italy)	Specialization / Specializzazione	Psychotherapy	2007	2012
University of Bologna, Italy	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Applied Cognitive Psychology	2002	2007

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Candini will be responsible for the planning, developing and supervision of the assessment of clinical outcomes and behavioural markers (PA and eating behaviour with mobile application and actigraphy) of participants.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit	Brescia, Italy	Research psychologist	2009	2022
Univesrity Hospital St. Orsola	Child Neuropsychiatry- Eating Disorders Unit	Bologna, Italy	Stage Psychologist	2007	2008
SerT Piacenza	Eating Disorders Units	Piacenza, Italy	Stage Psychologist	2006	2007

Other awards and honors

NA

Grant

Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
Fondazione Cariplo	IRCCS Fatebenefratelli Brescia	2020	Monitorare la conoscenza, la percezione del rischio, i comportamenti preventivi e la fiducia (trust) per un'efficace risposta alla pandemia (COMIT)	Collaborator	0,00	www.studiocovidoms.it
Regione Lombardia	IRCCS Fatebenefratelli Brescia	2014	VIOLence Risk and MEntal Disorders (VIORMED)	Collaborator	143.000,00	NA
Italian Ministy of Health, 5x1000	IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia	2010	Progetto Epidemiologico Residenze Dimissione Ospiti e Valutazione Esiti (PERDOVE)	Collaborator	0,00	NA

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.7 Research Collaborators n. 6 - Under 40

Last Name: IOZZINO

First Name: LAURA

Last name at birth:

Gender: F

Title: Research Collaborator

Country of residence: ITALY

Nationality: Italiana

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 16/07/1987

Place of Birth: Brescia

Official H index (Scopus or Web of Science): 8.0

Scopus Author Id:55737405000

ORCID ID:0000-0002-3633-8316

RESEARCH ID:I-8467-2018

Contact address

Current organisation name: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit

Street: Via Pilastroni, 4

Postcode / Cedex: 25125

Town: Brescia

Phone:+393337210147

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
LUMSA University (Rome, Italy)	Specialization / Specializzazione	II Level Master degree in Criminology	2020	2020
University of Verona (Italy)	PhD	Neuroscience, Psychiatric and Psychological Sciences	2014	2017
University of Padua	Single-cycle master's degree / Laurea magistrale a ciclo unico	Psychology	2006	2012

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Iozzino will be responsible for the planning, developing and supervision of the assessment of clinical outcomes and behavioural markers (PA and eating behaviour with mobile application and actigraphy) of participants.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
University of Verona	Department of Neurosciences, Biomedicine and Movement Sciences	Verona, Italy	PhD Student	2014	2017
IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia	Psychiatric Epidemiology and Evaluation Unit	Brescia, Italy	Researcher	2012	2022
Ospedali Riuniti di Bergamo	Unit of Clinical Psychology	Bergamo, Italy	Post-Graduate internship	2012	2013

Other awards and honors

NA

Grant						
Funded by Institution	Researcher inst. where grant is/was performed	Year	Title	Position in Projects	Fund (euro)	Source website grant listed
European Commission	IRCCS Centro San Giovanni di Dio fatebenefratelli Brescia	2017	European Study on Risk Factors for Violence in Mental Disorder and Forensic Care: a multicentre project. The EU-VIORMED study.	Coordinator	1.199.185,89	www.eu-viormed.eu
Regione Lombardia	IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia	2014	VIOLence Risk and MEntal Disorders (VIORMED)	Collaborator	143.000,00	NA

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.8 Research Collaborators n. 7 - Under 40

Last Name: POZZI
First Name: MARCO

Last name at birth: POZZI
Gender: M

Title: Research Collaborator
Nationality: Italiana
Date of birth: 16/07/1983

Country of residence: ITALY
Country of Birth: ITALY
Place of Birth: Como

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

Scopus Author Id:56386920400

ORCID ID:0000-0002-3800-5697

RESEARCH ID:Z-2684-2019

Contact address

Current organisation name: Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Child Psychopathology

Street: via don Luigi Monza 20

Postcode / Cedex: 23842

Town: Bosisio Parini

Phone:+393332529763

Phone 2: 031877919

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milan, Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	Clinical and translational pharmacology, pediatric neuropsychopharmacology	2012	2017
University of Milan, Milan, Italy	PhD	In vitro and in vivo pharmacology	2007	2011
University of Milan, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Medical Biotechnology	2002	2007

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Pozzi will use cellular markers and systemic body measures. He will produce a set of useful markers for the detection and monitoring of metabolic disorders and will provide transcription and mitochondrial analyses at IRCCS E. Medea.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Eugenio Medea	Area 3- Clinical and Translational Pharmacology	Bosisio Parini (LC), Italy	Researcher - full time permanent position	2015	2022
IRCCS Eugenio Medea	Area 2- Developmental psychopathology	Bosisio Parini (LC), Italy	Research fellow	2011	2015
University of Milan	Department of Pharmacology, Toxicology, and Chemotherapy	Milan, Italy	PhD candidate	2008	2011

Other awards and honors

Research fellowship for PhD students granted by Fratelli Confalonieri Foundation (Milan, Italy).

Award for the best oral communication at the 36th congress of the Italian Pharmacology Society (SIF) held in Turin, Italy, September 2013.

Since 2013, member of the Ethics Committee of IRCCS Medea, with the role of pharmacologist.

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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

Last Name: Vetrani	Last name at birth:
First Name: Claudia	Gender: F
Title: Additional research collaborator UO3	Country of residence: ITALY
Nationality: Italiana	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 19/09/1985	Place of Birth: Napoli
Official H index (Scopus or Web of Science): 16.0	
Scopus Author Id: 55351068000	ORCID ID: 0000-0001-8335-5939 RESEARCH ID: D-3306-2018
Contact address	

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II
Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Clinical medicine and surgery
Street: via Sergio Pansini n.5
Postcode / Cedex: 80131
Phone: +393389043259
Town: Napoli
Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Federico II University, Naples, Italy	PhD	Advanced Medical and Surgical Treatments	2014	2017
Federico II University, Naples, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Human nutrition and diseases prevention	2008	2010
University "Campus Bio-Medico", Rome, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Dietary approach for the management of diseases	2005	2008

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Vetrani will evaluate OGTT-derived indices of insulin sensitivity and insulin secretion, nutritional habits and dietary composition and will assess the effects mediated by diet x microbiota interactions.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Federico II University, Naples, Italy	Endocrinology Unit	Naples, Italy	Post-doctoral fellow	2017	2022
Federico II University, Naples, Italy	Diabetes, Metabolic Disease and Nutrition Unit	Naples, Italy	Trainee	2010	2014

Other awards and honors

- Research grant from the Foundation *Diabete Ricerca*, Foundation of the Italian Society of Diabetology.
- "Young Researcher Initiative" from The European Food Safety Authority (EFSA).
- Young Researchers Award "Parma Diabete" from the "Diabete Ricerca" Foundation of the Italian Society of Diabetology

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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

Last Name: Tripoli	Last name at birth:
First Name: Giada	Gender: F
Title: Additional research collaborator UO4	Country of residence: ITALY
Nationality: Italia	Country of Birth: ITALY
Date of birth: 18/04/1985	Place of Birth: Palermo
Official H index (Scopus or Web of Science): 2.0	
Scopus Author Id: 57197844215	ORCID ID: 0000-0002-9257-6677 RESEARCH ID: AHD-9369-2022
Contact address	

Current organisation name: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Department of Psychiatry

Street: via Gaetano La Loggia 1

Postcode / Cedex: 90129 **Town:** Palermo

Phone:+393208340423 **Phone 2:**

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
Università degli Studi di Palermo	PhD	Medicina Molecolare e Clinica	2019	2022
Università degli Studi di Palermo	Master's Degree / Laurea Magistrale	Psicologia clinica	2008	2011
Università degli Studi di Palermo	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Scienze e tecniche psicologiche	2003	2008

Personal Statement:

The project has three main objectives: (1) identification of risk factors for MetS in child/adolescent and adult patients treated with APs using a case-control design; (2) indepth clinical and biological characterization of these patients stratified in MetS+ and MetS-; (3) identification of different behavioural patterns in people treated with APs (MetS+ and MetS-) compared to healthy controls using a prospective cohort design. Dr Tripoli will be responsible for the planning, developing and supervision of the assessment of clinical outcomes and behavioural markers (PA and eating behaviour with mobile application and actigraphy) of participants.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions

Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
Università degli studi di Palermo	BioNeC Department & Psychiatry Section	Palermo, Italy	Fixed-term Research Contract	2012	2013
Università degli studi di Palermo	BioNeC Department & Psychiatry Section	Palermo, Italy	Postgraduate Scholarship	2014	2015

Other awards and honors

NA

Grant

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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

Last Name: Mauri

First Name: Maddalena

Last name at birth: Mauri

Gender: F

Title: Additional research collaborator UO2

Country of residence: ITALY

Nationality: Italia

Country of Birth: ITALY

Date of birth: 02/03/1990

Place of Birth: Bergamo

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

Scopus Author Id:57192431634

ORCID ID:0000-0002-7507-4675

RESEARCH ID:AHD-5110-2022

Contact address

Current organisation name: Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea

Current Department / Faculty / Institute / Laboratory name: Child Psychopathology

Street: Don Luigi Monza, 20

Postcode / Cedex: 23842

Town: Bosisio Parini

Phone:+393409293336

Phone 2:

Education / training				
Educational institution and location	Degree	Field of study	From year	To year
University of Milano-Bicocca, School of Medicine and Surgery, Milan, Italy	PhD	PhD school in clinical neuroscience, PhD project title: ζ Multi neuro-functional biomarkers for monitoring developmental trajectories in early onset psychopathology ζ	2018	2022
Four year postgraduate course in psychotherapy "Studi Cognitivi", Milan, Italy	Specialization / Specializzazione	School of psychotherapy for treatment of children, adolescents, adults and elders.	2017	2020
University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy	Master's Degree / Laurea Magistrale	Clinical and Health Psychology	2012	2014
University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy	Bachelor Degree / Laurea Triennale	Psychological Sciences and Techniques	2009	2012

Personal Statement:

INVEMETS will generate relevant data on the risk factors, onset, development and progression of METS in youth and adult populations exposed to APs treatment. These data will allow the establishment of innovative clinical interventions in order to optimise early intervention, introducing a multidisciplinary and trans-diagnostic model for care. Maddalena Mauri will be involved in patients management (recruitment, contacts, appointments management, psychological evaluation, clinical assessment) for participants aged 6 to 18 years at Eugenio Medea Scientific Institute. Moreover, she will be involved in data collection, database creation, data analysis and scientific paper writing.

Positions and honors

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Positions					
Institution	Division / Research group	Location	Position	From year	To year
IRCCS Eugenio Medea	Child Psychopathology Unit	Bosisio Parini, 23842, Lecco	Psychologist Research fellow	2016	2018
IRCCS Eugenio Medea	Child Psychopathology Unit	Bosisio Parini, 23842, Lecco	Post-graduate internship	2014	2015

Other awards and honors

Young Investigator Award, with Travel Grant at 13th World Congress of Biological Psychiatry, Copenhagen, Denmark, June 2017

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

 Ministero della Salute Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal	 Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

2.17 Expertise Research Collaborators

Selected peer-reviewed publications of the Research Group / Collaborators									
Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
la cascina caterina	Migrant women-experiences from the Mediterranean Region	Review	101-108	16	2020	10.2174/1745017902016010101	33029187	2	F
Nobile Maria	Heart rate variability: Can it serve as a marker of mental health resilience?: Special Section on ζ Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders; Section Editor, Maria Nobile MD, PhD	Review	754-761	263	2020	10.1016/j.jad.2019.10.017	31630828	25	O
la cascina caterina	Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders	Review	22-42	16	2020	10.1080/15504263.2019.1674991	31647377	26	O
IOZZINO LAURA	Dimensional structure of first episode psychosis	Article	1431-1438	13	2019	10.1111/eip.12789	30644165	9	O
Rossi Roberta	Effects of education and social contact on mental health-related stigma among high-school students	Article	NOT_FO UND	281	2019	10.1016/j.psychres.2019.112581	31586833	14	L
Tripoli Giada	Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: Findings from the multinational EU-GEI study	Article	1378-1391	49	2019	10.1017/S0033291718002131	30282569	24	O
Tripoli Giada	The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study	Article	427-436	6	2019	10.1016/S2215-0366(19)30048-3	30902669	221	O
Rossi Roberta	Identification of a miRNAs signature associated with exposure to stress early in life and enhanced vulnerability for schizophrenia: New insights for the key role of miR-125b-1-3p in neurodevelopmental processes	Article	63-75	205	2019	10.1016/j.schres.2018.07.030	30057098	17	O
Mauri Maddalena	Light up ADHD: II. Neuropharmacological effects measured by near infrared spectroscopy: is there a biomarker?	Article	100-106	244	2019	10.1016/j.jad.2018.10.100	30332620	9	C



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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Rossi Roberta	Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: Correlations with metacognition and emotion dysregulation	Article	118-124	283	2019	10.1016/j.psyresns.2018.12.010	30591402	15	L
Mauri Maddalena	Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated With Behavior But Not With Cognition in Children With and Without ADHD: An Italian study	Article	971-983	22	2018	10.1177/1087054716629215	26861157	11	O
Macchia Paolo Emidio	Nutritional and environmental factors in thyroid carcinogenesis	Review	NOT_FOUND	15	2018	10.3390/ijerph15081735	30104523	29	L
Mauri Maddalena	Light up ADHD: I. Cortical hemodynamic responses measured by functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS): Special Section on Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders; Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses	Review	358-364	234	2018	10.1016/j.jad.2017.11.087	29195758	5	F
la cascina caterina	Interaction between cannabis consumption and childhood abuse in psychotic disorders: preliminary findings on the role of different patterns of cannabis use	Article	135-142	12	2018	10.1111/eip.12285	26560802	14	O
Tripoli Giada	Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study	Article	36-46	75	2018	10.1001/jamapsychiatry.2017.3554	29214289	87	O
Nobile Maria	The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: A systematic review on early psychosis, autism, and ADHD	Review	NOT_FOUND	18	2017	10.3390/ijms18122608	29207548	55	O
Tripoli Giada	30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis	Article	1190-1196	43	2017	10.1093/schbul/sbx121	28981842	109	O
Mauri Maddalena	The utility of a computerized algorithm based on a multi-domain profile of measures for the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder	Article	NOT_FOUND	8	2017	10.3389/fpsy.2017.00189	NOT_FOUND	5	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-2022-12375751		Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e	
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli		Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni	

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Mauri Maddalena	The potential relevance of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid to the etiopathogenesis of childhood neuropsychiatric disorders	Review	1011-1030	26	2017	10.1007/s00787-016-0932-4	27988864	14	O
Macchia Paolo Emidio	Dietary polyphenols and chromatin remodeling	Article	2589-2599	57	2017	10.1080/10408398.2015.1062353	26357880	32	O
IOZZINO LAURA	Predictors and moderators of treatment outcome in patients receiving multi-element psychosocial intervention for early psychosis: Results from the GET UP pragmatic cluster randomised controlled trial	Article	342-349	210	2017	10.1192/bjp.bp.116.190058	28302703	14	O
CANDINI VALENTINA	Clinical and neuropsychological features of violence in schizophrenia: A prospective cohort study	Article	124-130	181	2017	10.1016/j.schres.2016.10.016	27765521	12	O
Vetrani Claudia	Joint position statement on ω 3 Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia ω 3 of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA)	Review	2-17	27	2017	10.1016/j.numecd.2016.11.122	27956024	53	O
Rossi Roberta	Borderline personality disorder and childhood trauma: Exploring the affected biological systems and mechanisms	Article	NOT_FOUND	17	2017	10.1186/s12888-017-1383-2	28619017	41	O
CANDINI VALENTINA	Monitoring and predicting the risk of violence in residential facilities. No difference between patients with history or with no history of violence	Article	5-13	80	2016	10.1016/j.jpsychires.2016.05.010	27253885	9	L
Macchia Paolo Emidio	Long period fiber grating nano-optrode for cancer biomarker detection	Article	590-600	80	2016	10.1016/j.bios.2016.02.021	26896794	49	O
Vetrani Claudia	Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome	Article	217-221	32	2016	10.1016/j.nut.2015.08.006	26706023	49	F
Nobile Maria	Cortico-cerebellar connectivity in Autism Spectrum Disorder: What do we know so far?	Article	NOT_FOUND	7	2016	10.3389/fpsy.2016.00020	NOT_FOUND	26	O
POZZI MARCO	Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Clinical Factors and Acute Pharmacological Management	Article	357-363	30	2015	10.1097/HTR.0000000000000084	25310291	22	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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Vetrani Claudia	Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial	Article	1551-1560	58	2015	10.1007/s00125-015-3592-x	25906754	52	O
Nobile Maria	Use of Machine Learning to Identify Children with Autism and Their Motor Abnormalities	Article	2146-2156	45	2015	10.1007/s10803-015-2379-8	25652603	92	O
IOZZINO LAURA	Prevalence and risk factors of violence by psychiatric acute inpatients: A systematic review and meta-analysis	Review	NOT_FO UND	10	2015	10.1371/journal.pone.0128536	26061796	157	F
POZZI MARCO	The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems	Article	90-96	61	2015	10.1007/s12026-014-8567-3	25381482	30	O
Rossi Roberta	Abnormalities in cortical gray matter density in borderline personality disorder	Article	221-227	30	2015	10.1016/j.eurpsy.2014.11.009	25561291	15	F
Macchia Paolo Emidio	Nutrition and psoriasis: Is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet?	Article	NOT_FO UND	13	2015	10.1186/s12967-014-0372-1	25622660	67	O
CANDINI VALENTINA	Frequency of trauma exposure and Post-Traumatic Stress Disorder in Italy: Analysis from the World Mental Health Survey Initiative	Article	77-84	59	2014	10.1016/j.jpsychires.2014.09.006	25266475	23	O
la cascina caterina	Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users	Article	1509-1517	40	2014	10.1093/schbul/sbt181	24345517	220	O
Tripoli Giada	Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: Contemporary challenges for integrated, large-scale investigations	Article	729-736	40	2014	10.1093/schbul/sbu069	24860087	74	O
POZZI MARCO	On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases	Review	736-741	13	2014	10.1016/j.autrev.2014.01.054	24468416	50	O
CANDINI VALENTINA	Monitoring and evaluating the italian mental health system: The "progetto residenze" study and beyond	Review	451-459	202	2014	10.1097/NMD.0000000000000144	24879571	11	O
IOZZINO LAURA	The effect of service satisfaction and spiritual well-being on the quality of life of patients with schizophrenia	Article	185-191	216	2014	10.1016/j.psychres.2014.01.045	24582503	17	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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Collaborato	Title	Type	Pag	Vol	Year	DOI	PMID	Cit.**	P.*
Vetrani Claudia	Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: A randomized controlled trial	Article	463-471	99	2014	10.3945/ajcn.113.073445	24368433	73	O
IOZZINO LAURA	Is psychiatric residential facility discharge possible and predictable? A multivariate analytical approach applied to a prospective study in Italy	Article	157-167	49	2014	10.1007/s00127-013-0705-z	23712514	11	O
POZZI MARCO	Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches	Article	1679-1685	172	2013	10.1007/s00431-013-2111-7	23913312	30	O
la cascina caterina	Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis	Article	129-135	150	2013	10.1016/j.schres.2013.07.046	23958486	27	O
CANDINI VALENTINA	Is structured group psychoeducation for bipolar patients effective in ordinary mental health services? A controlled trial in Italy	Article	149-155	151	2013	10.1016/j.jad.2013.05.069	23816448	31	F
POZZI MARCO	Acute Disseminated Encephalomyelitis Onset: Evaluation Based on Vaccine Adverse Events Reporting Systems	Article	NOT_FO UND	8	2013	10.1371/journal.pone.0077766	24147076	31	O
Macchia Paolo Emidio	Themolecular causes of thyroid dysgenesis: A systematic review	Review	654-664	36	2013	10.3275/8973	23698639	43	O
Vetrani Claudia	Nutrition and oxidative stress: A systematic review of human studies	Review	312-326	64	2013	10.3109/09637486.2012.738651	23121370	67	F
Nobile Maria	The ability of CBCL DSM-oriented scales to predict DSM-IV diagnoses in a referred sample of children and adolescents	Article	235-246	22	2013	10.1007/s00787-012-0343-0	23138539	21	L

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

** Autocertificated

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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.	☒
I confirm that the proposal that I am about to submit draws substantially don't repeat on an existing or recently finished GRANT funded.	☒
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.	☒
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?	☒
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?	☒
The Ministry of Health occasionally could contact Principal Investigators of funded proposals for various purposes such as communication campaigns, pitching events, presentation of their project's evolution or outcomes to the public, invitations to represent the Ministry of Health in national and international forums, studies etc. Should your proposal be funded, do you consent to the Ministry of Health staff contacting you for such purposes?	☒
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

People suffering from mental disorders and treated with AntiPsychotics (APs) are at significant risk for medical comorbidities, including Metabolic Syndrome (MetS). RISKMet will address 3 objectives: (1) Identification of risk factors for

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

MetS using a case-control design; (2) clinical and biological characterization of patients with and without MetS; (3) Identification of behavioural patterns of both patients and healthy individuals using a prospective cohort design. The study will assess both adult and paediatric populations with mental disorders treated with APs. Particular focus will be pointed to body parameters (e.g., physical examination, blood sampling, genetic tests), psychological (e.g. quality of life, life stressors) and behavioral (sleep, physical activity, eating behaviour, lifestyles) factors. RISKMet will identify potential risk and protective factors associated with the development of MetS in these clinical populations and will provide guidance to health workers.

Background / State of the art

Many people suffering from mental disorders in both childhood and adulthood are treated with Antipsychotics (APs) and are at significant risk for concomitant physical illness. Several mechanisms contribute to the increasing rate of concomitant medical conditions in these patients: (a) pathogenetic and biological correlates (e.g., metabolic or immune system disorders, genetic susceptibility); (b) unhealthy lifestyle habits such as poor diet, smoking, sleep disturbances, and low Physical Activity (PA); (c) underutilization of health care services, for a variety of reasons, including stigma; (d) adverse effects of common drug treatments (e.g. APs, lithium, and other medications); and (e) the high prevalence of concurrent mental health disorders, including substance use disorders. The most common medical comorbidities include type 2 diabetes, CardioVascular Disease (CVD) and endocrine disorders, including Metabolic Syndrome (MetS). MetS provides an opportunity to identify high-risk populations and prevent progression of some important causes of morbidity and mortality in people with mental disorders treated with APs. MetS prevalence is particularly high in patients with neurodevelopmental disorders, Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD), or Bipolar Disorders (BD): most of these patients are treated with APs, often in combination and for very long periods of time. Among risk factors, Physical Activity (PA) is of particular importance and needs to be specifically investigated.

Description and distribution of activities of each operating unit

1. IRCCS FBF

The IRCCS FBF is the project's Leader. It will organize the Kick of Meeting in Brescia, and will organize the training of Research Assistants. It will set up a management and quality control through a daily project monitoring and result assessment based on agreed indicators. Monthly TCs will be set up with all participating sites for a regular update of progress in planned activities. IRCCS will develop a Data Management Plan (DMP) describing how data will be collected, processed and maintained, and how they will be shared, made accessible and preserved. An online database will be set-up and will be used for ongoing upload of project data. IRCCS FBF will ensure that ethical provisions are always respected and that relevant authorizations from Ethic Committees will be obtained. Furthermore, IRCCS FBF will also take care of the development and signature of a Uniform Biological Material Transfer Agreement (UBMTA) between the three recruiting sites for the collection and shipment of biological samples, which will also take into account privacy-related issues. Finally IRCCS FBF will be responsible for project reporting. Monitoring of project risks will be performed continuously during the entire project implementation paying special attention to the following risks: delay in patients' recruitment; loss of patients in FU; delay in clinical and biological data acquisition and analysis; delay in task implementation and in achieving results; COVID-19 pandemic. IRCCS FBF will recruit, assess and follow-up patients with SSD, BD I, or BD II for the achievement of the 3 project objectives.

2. IRCCS MEDEA

The IRCCS Medea will recruit paediatric subjects with Neurodevelopmental Disorders (including Autism-spectrum disorders, Intellectual Disabilities and Tic disorders) and will actively collaborate to the biological characterization of recruited subjects.

3. AO POLICLINICO FEDERICO II

AOU Federico's laboratory II is fully equipped to perform all standard diagnostic tests, including fasting blood glucose, C-peptide, HbA1c, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and total cholesterol, oxidized LDL and high-sensitivity C-

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

reactive protein, AST, ALT and gammaGT, insulin, C-peptide and zonulin. The food diaries are analyzed using Metadieta software. This is a powerful nutritional software with an extensive database of over 6,500 foods and 115 nutrients, fully integrated with the main official databases (CREA, IEO, USDS, CIQUAL). This allows precise factorization of macro- and micronutrients in the diet. In addition, the department is already actively collaborating with an external service provider to perform the characterization of the microbiome. Finally, AOU Federico II also has a fully equipped molecular biology laboratory where DNA and RNA extractions and polymorphism analyzes can be performed.

4. AO POLICLINICO GIACCONE

AO Giaccone will recruit, assess and follow-up patients with SSD, BD I, or BD II for the achievement of the 3 project objectives.

5.4 Specific Aims and Experimental Design

Specific aim 1

OBJECTIVE 1: IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR METS.

We will examine each person's exposure to a set of putative risk factors using a case-control study design. In case-control design, study groups are defined by outcome. In our case, we hypothesize that 'cases' were more exposed to several risk factors. These include (1) familiarity for metabolic disorders and T2 diabetes, weight gain, obesity; (2) behavioural factors such as hypoactivity, poor dietary habits, alcohol abuse, etc.; and (3) environmental factors such as AP polytherapy, stressful environments, etc. At UO2 (paediatric sample), at UO1 and at the UO4 (adult sample), we will recruit two groups of subjects: adult "Cases" (MetS+) are subjects receiving treatment with Second Generation APs for at least one year and meet full MetS diagnostic criteria; paediatric "Cases" will have to meet at least one MetS diagnostic criterion. "Controls" (MetS-) include sex- and age-matched patients who have also been treated with one of the two APs and do not meet the diagnostic criteria of MetS (see below).

ADULTS*

1. Waist circumference: ≥ 102 cm (M); ≥ 88 cm (F)
2. Fasting blood glucose: ≥ 100 mg/dL (or known type 2 diabetes)
3. Blood pressure: $\geq 130/85$ mmHg
4. Triglycerides: ≥ 150 mg/dL
5. HDL Cholesterol: < 40 mg/dL (M); < 50 mg/dL (F)

CHILDREN AND ADOLESCENTS**

1. Waist circumference: > 90 th percentile
2. Fasting blood glucose: ≥ 100 mg/dL (or known type 2 diabetes)
3. Blood pressure: > 90 th percentile for age, sex, height
4. Triglycerides: ≥ 150 mg/dL
5. HDL Cholesterol: ≤ 40 mg/dL

*MetS+ in individuals meeting at least three criteria. **MetS+ in paediatric subjects with central obesity plus two or more additional abnormalities

At each site, we will randomly select and enroll from the lists of patients in treatment participants with a DSM-5 diagnosis of: (1) Neurodevelopmental Disorders (including Autism-spectrum disorders, Intellectual Disabilities and Tic disorders) for the paediatric sample; (2) SSD, BD I, or BD II for the adult sample. The sample will be stratified as follows: (1) age groups (6-17 yrs; 18-45; and 46-65); (2) sex (men; women); and (3) severity of disorder (2 groups: less and more severe, classified with CGI). In each stratum, using medical records we will select 25 "cases" treated with APs for at least 1 year. For each case,

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

we will recruit a matched "control". With 30% expected refusal rate, we will identify 65 eligible patients per site to enroll 50 at each site (25 MetS+ and 25 MetS-). Exclusion criteria were: intention to move in the subsequent year; severe cognitive impairment; severe substance use disorder. After signature of informed consent (also by parents for the paediatric sample), assessments will be conducted by trained researchers and diagnoses will be confirmed using DSM-5 checklists. A "Patient Schedule" (PS) will contain each participant's socio-demographic, clinical and treatment data and for adults will include: (1) CGI; (2) WHODAS 2.0; (3) SLOF; (4) Elixhauser Comorbidity Index (ECI); (5) Life Events and Difficulties Schedule; (6) EQ5D Health questionnaire; (7) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); (8) SF-36. For the pediatric group: (1) CGI; (2) DBC-P; (3) Tanner Staging Scale; (4) Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL); (5) background section of DAWBA for the assessment of family and environmental risk factors; (6) WHOQOL-Bref. Family relationships will be assessed with the Parent Problem Checklist. Many other areas will be evaluated. To assess familiarity for MetS, we will conduct in-depth interviews with parents of paediatric patients, and we will ask them to undergo a thorough clinical assessment, including physical examination (see Objective 2) and lab testing. For the adult sample, detailed information on medical history, treatments, risk factors, etc. will be obtained from the parents (if alive) of the recruited patients.

Specific aim 2

OBJECTIVE 2: INDEPTH CLINICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PATIENTS METS+ AND METS-.

This aim is dedicated to the study of body parameters and their influencing factors at the whole organism level, which have been described to correlate with MetS and therefore can be considered as putative metabolic markers. At two time points (T0 and after 3 months, T3), all participants will undergo a structured physical examination according to a Physical Examination Essential Checklist (see <https://bit.ly/37DtOMD>) and blood sampling. We will measure body weight, height, waist and hip circumferences, heart rate, systolic and diastolic blood pressure. In the patients' plasma, we measure fasting blood glucose, C-peptide, HbA1c, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and total cholesterol, oxidized LDL and high-sensitivity C-reactive protein, AST, ALT and gammaGT. In addition, an oral glucose tolerance test (OGTT) and blood sampling to determine zonulin concentration will be performed in all participants at T0. Stool samples will be collected at both T0 and T3 for determination of the microbiome profile. The information obtained will be used to evaluate the diagnostic criteria for MetS (see above) and will also provide an overall picture of the side effects of APs. APs have been reported to alter the glycaemic homeostasis and promote a condition similar to prediabetes. In addition, dyslipidaemia is also common in patients exposed to APs, as APs are among the drugs that affect liver health and promote non-alcoholic steatosis. Finally, APs may promote oxidative stress and inflammation in several experimental models, leading to the development of CV accidents. We will monitor these effects using levels of oxidized LDL and high-sensitivity C-reactive protein in plasma from patients. APs can cause a global restructuring of energy metabolism in relation to lipids. This effect particularly affects adipocytes: hence, we will monitor changes in neurohormonal regulation by measuring adiponectin and leptin levels in patients' plasma. Another component of objective 2 is to collect data on pharmacological treatments with APs, including prescribed doses, concomitant treatments, side effects, and tolerability, since these are important confounders for our analyses. A final component of this objective is to examine genetic variability associated with predisposition to sensitivity or resistance to MetS symptoms, which is an important confounder for our analyses. Several genetic association studies have pointed to single nucleotide polymorphisms (SNPs) which affect the pharmacokinetics of APs (CYP2D6, ABCG2, etc.), their pharmacodynamics (HTR2C, DRD2, etc.), and the neurohormones and cytokines that mediate metabolic adaptations to APs (LEPR, MC4R, etc.). In this project we do not consider genetic variability as a primary target of investigation, and therefore we will not search for novel genetic factors associated with different metabolic responses to APs. We will test our results for variability in several well-described SNPs that have been clearly associated with different metabolic responses to APs in previous studies.

Specific aim 3

OBJECTIVE 3: IDENTIFICATION OF DIFFERENT BEHAVIOURAL PATTERNS IN PEOPLE TREATED WITH APS (METS+ AND METS-) COMPARED TO HEALTHY CONTROLS USING A PROSPECTIVE COHORT DESIGN.

Behavioural markers will be assessed twice: at T0 and at 3-month FU (T3) in both populations. Assessment at T0 will allow

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

identification of behavioural differences between MetS+ and MetS- patients, while assessment at T3 will allow to understand whether MetS profile is associated with consistent behavioural patterns (e.g., eating behaviours, PA, etc.). For behavioural assessment, we will also study a healthy control sample. In the case of the paediatric population, this will preferably be represented by the patients' siblings within a span of 4 years (younger or older). For the adult sample, we will also try to recruit patients' siblings within a range of 4 years (younger or older). In alternative, healthy age- and sex-matched control subjects will be recruited from the general population.

Baseline assessments (T0) will include an ad hoc developed interview to assess past and current lifestyle (including smoking and alcohol consumption habits). Both assessments (T0 and T3) also include an assessment of Binge Eating Disorder (BED) by a trained mental health professional. In addition, at T0 and T3 patients will be closely monitored for 7 days in their ecological environment for PA and eating behaviour.

PA will be monitored with a wrist-worn accelerometer. Participants will be asked to wear the armband for a 24-hour period. The device will be worn on the non-dominant arm and set to record 60-second epochs so that total activity is recorded for each minute of the day. The accelerometer collects data on PA (i.e. steps, kcals, MET) and sleep (i.e. efficiency, quality, time in bed, etc.). Particular attention will be paid to the amount of sedentary behaviour.

Eating behaviour will be monitored using a mobile-based Experience Sampling Method (ESM). The mobile application will be developed ad hoc and will collect ecological data on daily caloric intake, binge eating episodes, night-time eating, cravings, fast food consumption, and satiety. Detailed nutritional information will be analysed using the Metadieta software, with the information coming either from the application or from a 7-day food diary. Participants (or caregivers) will be prompted eight times per day (in semi-random intervals) via a smartphone to complete a signal contingent report. In each report, participants (or caregivers) will provide information about their mood, stressors, eating behaviours, dietary restraint, and various other assessments of the psychosocial environment. In addition to these signal-based reports, participants will complete event-contingent reports when a target behaviour occurs (e.g., a binge eating episode). The addition of event-contingent recording will ensure that no recordings will be missed when the target behaviour occurs. The combined approach will provide a high degree of redundancy in data collection. That is, if a target behaviour (e.g., binge eating episode) occurs and is not reported (i.e., a missed event-contingent recording), it can be picked up in a random signal report. The flexibility of the smartphone prevents multiple recording of the same data: for example, when prompted to record a signal, participants will be asked if any target behaviour has occurred since the last signal contingent recording. In the case of an affirmative answer, patients will be asked if they completed an event-contingent report at the time of the behaviour (which would be the preferred action). Overall, this approach provides a useful assessment strategy for eating behaviour research. First, behaviours can be assessed in their natural setting. Second, it eliminates dependence on lengthy retrospective self-reports. Third, it adequately characterizes participants' environmental, social, and psychological states.

Experimental design aim 1

The aim of the study will be the identification of risk factors for METs using a case-control design. At UO2 (paediatric sample), at UO1 and at the UO4 (adult sample), we will recruit two groups of subjects: adult "Cases" (MetS+) are subjects with a DSM-5 diagnosis of Neurodevelopmental Disorders (paediatric sample) and SSD, BD I, or BD II (adults' sample) who have received treatment with Second Generation APs (SGA) in the last year and meet MetS diagnostic criteria (see aim 1). Characterization of the clinical features of MetS will be performed in collaboration with UO3. "Controls" will include sex- and age-matched patients who have also been treated with SGA and do NOT meet MetS diagnostic criteria of MetS (see Table 1). The assessment tools will be:

-BPRS: 24-item tool to assess the presence and severity of psychopathology; items rated on a 7-point scale (1: not present to 7: extremely severe).

-CGI: 3-item tool to measure illness severity (CGIS).

-WHODAS 2.0: to measure the impact of health conditions on functioning in six life domains (Cognition, Mobility, Self-care Getting along, Life activities, Participation).

-SLOF: 43-item multidimensional tool comprising six subscales: (1) physical functioning, (2) personal care skills, (3) interpersonal relationships, (4) social acceptability, (5) activities of community living and (6) work skills.

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

-ECI: method for categorizing medical comorbidities based on ICD categories.

-LEDS: in-depth, semi-structured interview investigating the number, nature and severity of acute (events) and ongoing stressors (difficulties) around ten key life domains experienced in a set study period.

-EQ5D Health questionnaire: instrument to evaluate quality of life focusing on 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression.

-PSQI: instrument used to evaluate the quality and patterns of sleep in adults by measuring seven areas.

-SF-36: self-reported measure of quality of life, covering eight health domains.

-DBC-P: 96-item instrument used to assess behavioural and emotional problems of young people aged 4-18 years with developmental and intellectual disabilities (UO2).

-Tanner Staging Scale: used to rate sexual maturity in children, adolescents and adults based on external primary and secondary sex characteristics (UO2).

-PedsQL: brief, 23-item measure of health-related quality of life in children and young people, to be filled by parents (Proxy Report) as well as children and young people (Self-Report) (UO2).

-DAWBA: package of interviews, questionnaires and rating techniques designed to generate ICD-10 and DSM-IV or DSM-5 psychiatric diagnoses on 2-17 year olds; we will use only the background section for the assessment of family and environmental risk factors (UO2).

-WHOQOL-BREF: self-administered questionnaire comprising 26 items on the individual's perceptions of their health and well-being over the previous two weeks. It covers four domains: 1) Physical health; 2) Psychological; 3) Social relationships; 4) Environment.

-CBCL: is a widely used caregiver report form identifying problem behavior in children (UO2).

-SDQ: brief behavioural screening questionnaire about emotional symptoms, conduct problems, hyperactivity/inattention, peer relationship problems and prosocial behaviour (UO2).

-PCC a 16-item measure to assess family relationships, specifically inter-parental conflict in terms of parents' ability to agree and cooperate when performing parenting duties (UO2).

To assess familiarity for MetS, we will conduct in-depth interviews with parents of paediatric patients, and we will ask them to undergo a thorough clinical assessment, including physical examination (see Objective 2) and lab testing. For the adult sample, detailed information on medical history, treatments, risk factors, etc. will be obtained from the parents (if alive) of the recruited patients.

Experimental design aim 2

Insulin resistance is one of the main features of MetS and is related to the interplay between tissue insulin sensitivity and insulin secretion from the β -cell. Progressive impairment of these two processes leads to glucose intolerance and T2 diabetes. Therefore, insulin sensitivity and insulin secretion will be assessed by validated OGTT indices using serum glucose and insulin levels (Pacini and Mari, 2003). We will also probe C peptide, which is a reliable indicator of insulin release as compared with insulin itself. About new risk factors for impaired insulin action, zonulin is a novel eukaryotic protein that reversibly regulates intestinal permeability by opening intestinal tight junctions and is involved in the pathogenesis of autoimmune diseases (Wang et al., 2000). A link between zonulin and metabolic disorders has been proven, and high zonulin levels have been found in obese and glucose intolerant individuals (Moreno-Navarrete et al., 2012). To date, no studies have examined zonulin serum levels in MetS patients. Since zonulin seems to be associated with autoimmune diseases, we will also investigate TSH, FT4, Ab-TPO, and Ab-TG to determine the prevalence of autoimmune thyroid diseases. Circulating vitamin D levels will be measured, since vitamin D levels are associated with autoimmune disease and insulin resistance.

We will probe a classical set of plasma-based lipidemia indicators (glucose, triglycerides and sterol particles) and we will monitor indicators of liver health, to account for functional impairments and steatosis. Adiponectin is secreted exclusively by mature adipocytes. Decreased plasma adiponectin levels have been associated with insulin resistance (Lihn et al. 2005)

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

and a significant inverse relationship between serum adiponectin levels and insulin resistance has been found (Sepilian and Nagamani, 2005). Leptin is a peptide hormone secreted by adipose tissue that plays an important role in food intake and energy homeostasis. Insulin stimulates leptin gene expression and increases leptin secretion (Leroy, et al. 1996). Considering the hyperphagia associated with SGA use, it is interesting to study leptin levels in our patients with and without MetS. Changes in protein glycation and abnormalities in circulating zinc alpha2-glycoprotein levels (Banaszak et al. 2021) have been associated with MetS and we will study their role in SGA induced METs.

We will monitor the expression levels of a relevant panel of transcripts connected with glucose, lipid and cholesterol metabolism sampling patients' blood at two timepoints. SGA seem to have a different impact on patients' weight altering the transcription levels in different ways: olanzapine is a strong inducer, risperidone a mild inducer, ziprasidone a repressor (Vantaggiato, 2020). We will assess the changes in the expression levels of SREBF1, SREBF2 and of selected SREBP target genes encompassing the consumption of glucose, the consumption of lipids, the biosynthesis of sterols, sterol trafficking and the biosynthesis of lipids. Expression analysis will be performed on the cDNA obtained from fresh blood; therefore, samples will be directly influenced by patient' pharmacological and metabolic status at each time. All results will be controlled for the presence of genetic variants known to impact on metabolism. We will sample patients' blood for DNA and apply an NGS sequencing method to genotype several targets involved in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGA, including but not limited to CYP2D6, ABCB1, ABCG2, DRD2, 5-HT2C, LEPR, MC4R.

Studies have shown that not only the intestinal microbiota and dysbiosis may play a role in the pathogenesis of MetS, but also that modulation of the microbiota may play a role in treating or at least ameliorating the MetS (Alveirinho et al. 2020). Based on these observations, we propose to characterize the gut microbiota of patients receiving SGA with and without MetS.

Experimental design aim 3

Behavioural markers will be assessed twice: at T0 and at 3-month FU (T3) in both populations. Assessment at T0 will allow identification of behavioural differences between MetS+ and MetS- patients, while assessment at T3 will allow to understand whether MetS profile is associated with consistent behavioural patterns (e.g., eating behaviours, PA, etc.). For behavioural assessment, we will also study a healthy control sample. In the case of the paediatric population, this will preferably be represented by the patients' siblings within a span of 4 years (younger or older). For the adult sample, we will also try to recruit patients' siblings within a range of 4 years (younger or older). In alternative, healthy age- and sex-matched control subjects will be recruited from the general population.

Baseline assessments (T0) will also include an ad hoc developed interview to assess past and current lifestyle (including smoking and alcohol consumption habits). Both assessments (T0 and T3) also include an assessment of Binge Eating Disorder (BED) by a trained mental health professional. In addition, at T0 and T3 patients will be closely monitored for 7 days in their ecological environment for PA and eating behaviour.

PA will be monitored with a wrist-worn accelerometer (Actigraph GT9X). Participants will be asked to wear the armband for a 24-hour period during a full week. The device will be worn on the non-dominant arm and set to record 60-second epochs so that total activity is recorded for each minute of the day. The accelerometer collects data on PA (i.e. steps, kcals, MET) and sleep (i.e. efficiency, quality, time in bed, etc.). Particular attention will be paid to the amount of sedentary behaviour.

Eating behaviour will be monitored using a mobile-based Experience Sampling Method (ESM). The mobile application will be developed ad hoc and will collect ecological data on daily activities, mood, daily caloric intake, binge eating episodes, night-time eating, cravings, fast food consumption, and satiety. Detailed nutritional information will be analysed using the Metadieta software, with the information coming either from the application or from a 7-day food diary. Participants (or caregivers) will be prompted eight times per day (in semi-random intervals) via a smartphone to complete a signal

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

contingent report. In each report, participants (or caregivers) will provide information about their mood, stressors, eating behaviours, dietary restraint, and various other assessments of the psychosocial environment. In addition to these signal-based reports, participants will complete event-contingent reports when a target behaviour occurs (e.g., a binge eating episode). The addition of event-contingent recording will ensure that no recordings will be missed when the target behaviour occurs. The combined approach will provide a high degree of redundancy in data collection. That is, if a target behaviour (e.g., binge eating episode) occurs and is not reported (i.e., a missed event-contingent recording), it can be picked up in a random signal report. The flexibility of the smartphone prevents multiple recording of the same data: for example, when prompted to record a signal, participants will be asked if any target behaviour has occurred since the last signal contingent recording. In the case of an affirmative answer, patients will be asked if they completed an event-contingent report at the time of the behaviour (which would be the preferred action). Overall, this approach provides a useful assessment strategy for eating behaviour research. First, behaviours can be assessed in their natural setting. Second, it eliminates dependence on lengthy retrospective self-reports. Third, it adequately characterizes participants' environmental, social, and psychological states.

Picture to support preliminary data

Figura PNRR RISKMet.pdf

Hypothesis and significance

Several studies and reviews have reported the high frequency of medical comorbidities in people with mental disorders treated with APs and have shown that these patients receive fewer diagnoses and less treatment for somatic conditions compared to the general population. However, in this area comprehensive case-control and cohort studies using digital technologies are still sparse, and the range of risk factors and biomarkers associated with medical comorbidities in people treated with APs have not been explored in sufficient detail. This has hindered development of personalized plans and prevention treatments. To fill such unmet needs, RISKMet will perform a comprehensive, holistic and methodologically sound study for the management of MetS in people treated with APs, through the integration of both patients' and healthcare professionals' views and the mobilisation of outstanding institutions that have contributed to this application. Medical comorbidities found during treatment with APs are associated with increased mortality, greater illness severity, functioning impairment, slower recovery and impaired quality of life, and their current and lifetime prevalence rates seem to increase with age. Tackling the main somatic comorbidity in people treated with APs thus provides a huge leverage to improve patients' lives. Unfortunately, current healthcare systems lack the necessary tools for early detection and targeted treatment and management of medical comorbidities in patients treated with APs, and this is confirmed by several pharmacoepidemiological studies conducted in Italy in patients in treatment at mental health services. This leads to a reduced life expectancy, which can be prevented by appropriate stratification and prediction instruments.

RISKMet aims at studying and analyzing MetS in people treated with APs adopting synergistic approaches and combining different investigation avenues. To achieve this, RISKMet will innovatively combine: (a) personalized approaches (including the analysis of clinical characteristics and lifestyle); (b) comprehensive individual biological characterization of patients (both children/adolescents and adults) treated with APs with an established MetS or at risk for this condition; and (c) use of ICT tools and data mining for individualized real-time monitoring of physical activity, sleep patterns and other behavioural parameters.

The assumption underlying the RISKMet project is that patients treated with APs, evaluated with real-time assessment through ESM and with appropriate body sensors (wearable biosensors), will show significant differences when compared to controls (including siblings): we suggest that specific patterns of associations related to the type of activity performed during the day, the perceived level of energy, PA level, dietary habits and mood will be found. Finally, we assume that several biomarkers related to glycaemic and lipid metabolism will show significant differences between patients treated with APs who are MetS+, patients treated with APs who are MetS- and healthy controls.

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

5.5 Methodologies and statistical analyses

Methods of data collection

For aim 1, all study subjects will be thoroughly assessed with a set of standardized assessment instruments listed above. For aim 2, this is a detailed description of data collection and the tools used. All patients included in the study will have blood and stool collected twice, at T0 (enrollment) and at T3 (after 3 months of follow-up). Regarding blood, the collection will include the four components detailed below: A, B, C, D.

(A) To be collected at T0 and T3. Biological samples collected at recruiting sites (IRCCS FBF, IRCCS Medea and Palermo) will be analysed at local labs (all ISO 9001 certified). The analyses to be done locally include the following routine tests: HbA1c; glycemia; AST; ALT; GGT; triglycerides; total cholesterol; HDL; LDL; Lp (a); Apo A1; Apo B; and the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). Since these are routine analyses, universally done for clinical purposes, there is no need to carry out these analyses in a centralized manner, hence they will be done at local, certified labs.

(B) To be collected at T0 and T3. For each patient 4 yellow cap vacutainer tubes, containing serum blood samples, will be stored at -80/-20 C° and then shipped to the Naples site for centralized analyses using a certified carrier; these analyses include: Insulin; C-peptide; Zonulin; adiponectin; leptin; Ab-TPO; Ab-TG; TSH; FT4; Vitamin D; Protein glycation derangements; zinc-alpha2-glycoprotein; fetuin A glycoprotein; P-selectin glycoprotein.

(C) To be collected at T0 and T3. For each patient 1 PaxGeneRNA Qiagen tube, to be stored at at -80/-20 C°, will be shipped to the Naples site and then processed to obtain cDNA; the cDNA will be stored at -20 and then shipped to the IRCCS Medea. The IRCCS Medea will analyse a panel of transcripts necessary for the metabolic characterization using the Real Time RTPCR method with TaqMan probes. Transcripts probed will cover the biosynthesis of lipids, like SREBF1, ACC1, ACLY, FASN, SCD1; the consumption of glucose, like PDHA1, PDK, GK; the biosynthesis of sterols, like SREBF2, HMGCS1, HMGCR, 7DHCR; the consumption of lipids, like ACC2; sterol trafficking, like HDLR, LDLR, ABCA1, APOE; and a reference housekeeping gene, GAPDH.

(D) To be collected only at T0. 1 PaxGeneDNA Qiagen tube, to be stored at +4/-20 C°, will be shipped to the IRCCS Medea; these samples will be processed to obtain patients' genomic DNA. The latter will be used for the pharmacogenetic characterization of antipsychotic absorption (e.g. ABCA1, ABCG2) and liver metabolism (CYP2D6 functional phenotype, CYP3A4 functional phenotype), to analyse the predisposition to adverse antipsychotic effects (relevant serotonin and dopamine receptors) and the general predisposition to metabolic disorders (LEPR, MC4R and others) using the NGS method.

With regard to the microbiome, a special collection kit will be delivered to adult patients and to parents of minor patients, with detailed instructions to carry out the specimen collection at home. The collection of biological specimens has to be carried out as soon as possible after recruitment for the T0 assessment and at the 3-month follow-up visit; the samples will be stored at home at -20 C° and then delivered to the clinical centres, which will store them at -80/-20 C° and will then ship everything to the Naples site for the final analyses through molecular identification. All shipments of biological samples will be handled by DHL, which routinely manages temperature-controlled shipments of biological samples.

Finally, at time 0 and the week prior to the final follow-up assessment (T3) the participants will be given two food diaries, to be filled in for 3 days (preferably on Thursday, Friday and Sunday).

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

For aim 3, the tools to be used for data collection include the app to be used for the ESM study and a wereable accelerometer based biosensor to be used for the PA and sleep assessment.

Statistic plan

During recruitment, compliance to study protocol will be carefully monitored with accrual tools to ensure the correct minimum number and proportion of cases per strata are gathered and that matched controls are correctly selected for each defined stratum (age, sex, disease severity). To select MetS+ cases, we will identify all patients with neurodevelopmental disorders (Unit 2) or with SSD or BD (Unit 1 and 4) included in the active medical records of the recruiting sites; we will then select patients treated with SGA in the last year. We will generate a random list of potentially eligible participants. From this random list we will consecutively inquire whether a subject meets the criteria to be included as a MetS+ case. This procedure will continue until the MetS+ sample is complete at each site ($N=25 + 30\%$ to compensate for attrition). All eligible cases who will refuse participation will be noted. Once all MetS+ cases are recruited, controls will be recruited from the same list, to be matched by age (adult cases), sex and severity.

In Aim 1 (identification of risk factors for MetS) risk factors will be investigated with a retrospective case-control design with MetS+ subjects as cases and MetS- as controls. 25 children (6 to 17 years) cases and 25 controls matched (for sex and disease severity) will be recruited at UO2, while UO1 and UO4 25 will recruit cases for the 2 remaining strata of age (18-45 and 46-65 years), with at least 25 cases per strata of sex (male, female) and disease severity (not severe, severe as defined by the CGI); matched MetS- controls will then be recruited. This leads to a minimum number of total subjects of 150: this means that given a 40% prevalence of MetS (Alberti et al.) the smallest ORs detectable with an alpha of 0.05 and $1-\beta$ of 0.8 is 1.54 for a 1-tailed test, while it is 1.64 for a 2 tailed test. It should be highlighted that the short duration of the projects funded by this call (maximum length: 2 years) makes impossible the recruitment, assessment and follow-up of a larger sample (both patients and controls). A preliminary univariate analysis will be carried out in order to identify the covariates to be used as adjustments in a multiple logistic model.

For aim 2 (in-depth clinical and biological characterization of patients MetS+ and MetS-), the patient characterization at T0 and T3 will not only allow for the collection of relevant biomarkers and clinical measures, but will also allow to study their change, if any, between the 2 time points. Preliminary descriptive statistics as well as correlation analyses between the variables will be carried out. Information on pharmacological treatments and selected SNPs will also be summarised; this will be considered as an adjustment factor for introduction into multiple logistic models rather than as research endpoints hypotheses.

Aim 3 (identification of behavioural patterns of both patients and healthy individuals using a prospective cohort design) will consist of a cohort study aimed at investigating behavioural markers for PA using a wearable biosensor (accelerometer) and ESM, both at T0 and T3. Since all patients (both MetS+ and MetS- subjects) will be under SGA treatment, a healthy control group will also be recruited (siblings, if possible) in order to have a healthy sample for meaningful comparisons. PA data obtained from the accelerometer will use ad-hoc specific processing methods (GGIR, etc) to classify PA levels and patterns continuously in 60 second windows. Eating behaviour and mood will be assessed with ESM in a semi-random fashion sampling, within 8 time-windows during the day, with prompts and input forms from a specific App. Data from the accelerometer and ESM will be analysed separately first, and then brought together using the temporal information in both to find relationships and patterns between PA patterns, mood and eating behaviour.

Statistical analysis

This observational study includes both a case-control and a cohort design. Preliminary univariate analyses will be carried out on each variable with respect to MetS+ and MetS-, plus separate analyses within the strata of sex, age and disease severity. Successively, multiple conditional logistic regression analyses will be carried out (accounting for variable matching), and adjustment variables will be selected according to preliminary analyses and "a priory" decisions (e.g.,

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

pharmacokinetic and SNP information known to be related with MetS). We will also identify which criteria among the MetS diagnostic are most associated with each other among MetS+ patients, and we will detect the most prevalent combinations among MetS+ patients using clustering techniques and multiple correspondence analyses.

Aim 3 differs in that SGA exposure is being controlled for, having recruited healthy controls (preferably siblings of comparable age), in order to observe differences in PA, mood and eating habits (with particular attention to binge eating episodes).

Firstly, the incidence of observed behaviours and patterns between the three groups (Mets+, MetS- and controls) will be compared by computing standardized incidence ratios with the healthy cohort as reference group.

For the PA analyses, data will be uploaded using ActiLife (Actigraph). Individual subject data will be processed using the GGIR R-package (Migueles et al., 2019). To describe the distribution of PA intensity, we will combine the sample level data into 60-seconds epochs. To represent the distribution of time spent in different PA intensities, empirical cumulative distribution functions will be generated from all available epochs. Oxygen consumption (VO₂) will be estimated to compute the Metabolic Equivalent of Task (MET). To get a categorical measure of PA intensity, we will categorize the number of METs as suggested by Hildebrand et al., 2014 (e.g., sedentary, light, moderate and vigorous PA).

PA data will be summarised using appropriate measures of position and dispersion. Categories of different PA intensity will be modelled both considering minutes spent in each level as outcomes, using a Generalised Linear Mixed Model, and multinomial logistic model focusing on daily percent time in different PA intensities. We will compare sociodemographic, clinical and PA variables through Chi-squared tests for categorical variables and the ANOVA test for continuous variables. A Poisson Generalized Estimating Equation (GEE) model will then be fitted to compare daily frequencies of PA patterns between patients and controls.

ESM data will undergo a preliminary descriptive analysis of mood, daily activities and eating habits. In particular mood will be evaluated for both intensity and variability, while dietary information will be obtained from the Metadieta software. Subjects answering less than 30% of the ESM notifications will be excluded. Differences between groups will be tested with chi-square tests and ANOVA (or non-parametric alternatives after checking for normality). Correlations between clinical variables (BPRS and other tools) and mood ratings will be expressed as Spearman's coefficients and relative p-values. We will study mood variability between-person, daily within-person and weekly within-person using linear mixed models. Socio-demographic and clinical features (e.g., illness duration, age, gender, group, BPRS and SLOF), drug treatments and average ESM ratings will be entered in the Generalized Linear Models (GLM) and selected through backward elimination to explain mood intensity, variability and instability. Finally, due to the large number of variables gathered, and aiming at identifying patterns of variables increasing the MetS risk, multivariate methods in dimension reduction will be applied; in particular, principal component analysis and factor analysis will be applied. Identified factors will be evaluated for biological and or etiological plausibility.

Timing of analysis data

1. Review of medical records in the 3 recruiting sites: 2 months.
2. Selection of pts with specific diagnosis (NDD at UO2; SSD or BD at UO1 and UO4): 1 month.
3. Creation of a list in each site of pts with specific diagnoses treated with SGA in the last year: 1 months.
4. List of pts potentially eligible for inclusion: 1 month.
5. Generation of a random list of pts at each site: 1/2 month.
6. Selection of pts (consecutively chosen from the random list) in each site to identify MetS+ 'cases' up to achievement of the target sample (N=25 MetS+ cases): 3 months and 1/2.
7. Identification of MetS- controls matched to cases using the random list: 2 months.
8. Assessment of cases and controls for aim 1 and 2: 6 months.

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

9. Identification of healthy controls for aim 3: 3 months.
10. T0 evaluation (PA, ESM, etc) of Mets+, MetS- and healthy controls: 3 months.
11. T3 follow-up assessment of Mets+, MetS- and healthy controls: 6 months.

5.6 Expected outcomes

- Improved mental and physical well-being in the targeted group of people treated with SGA.
- Development of a biobank of biological materials related to the study of MetS in people treated with SGA.
- Creation of a strong evidence base for programmes aimed at improving the physical health of people treated with SGA.
- Development of preventative strategies which may have a real effect of reducing comorbidities associated with SGA utilization.

5.7 Risk analysis, possible problems and solutions

We forecast 4 main problems:

1. LOWER NUMBER OF PATIENTS RECRUITED. A contingency action, already accounted for in the clinical study design, is to recruit more patients than what is required by the calculations of sample size. Another contingency action will be to recruit patients intensively in the early stages of the project, to safeguard the pre-set enrolment target in the expectation of later refusals to participate. Other contingency actions, that will be activated only in case of need, include the extension of the enrolment period by 6 months and the involvement of additional clinical sites to increase recruitment. Partners, thanks to their networks, will identify other services, settings and scientists who might be invited to join the study.
2. DELAYS IN ACQUIRING NECESSARY ETHICAL APPROVALS. Since the project duration is maximum 2 years, it is important to obtain EC permission rapidly; these procedures should not take more than 3 months. In any case, buffer times are planned at the end of main studies: therefore, should a delay occur in case of resubmission (up to 3 months) for gaining all the EC permissions there will be no substantial impact on the project implementation. Furthermore, since this study has an observational design, the likelihood of such delays is very low.
3. PROBLEMS IN THE USE OF THE ESM METHODOLOGY. To minimize problems, we will train patients (and their caregiver, if necessary) in ESM use. Two trial ESM questionnaires will be completed under staff supervision to test the capability of each participating subject in complying with the procedure. Children will be supported by their caregivers. In spite of all optimization strategies, we foresee that not all patients will be able to undergo the ESM evaluation: we projected a fairly high drop-out rate (20%) from the ESM study for paediatric and adult patients in order to overcompensate. In case of under-performance, all recruiting sites will mobilise additional staff to be involved in these activities, as they can rely on several researchers able to perform these tasks.
4. PROBLEMS WITH BIOLOGICAL ANALYSES. The correct collection and processing of biological specimens is ensured by quality control procedures adopted in the clinical routine of all participating centres. Samples will be stored and kept in refrigerators with remote temperature monitoring; each centre will have an automated alarm system and a backup machine, should emergency transfer of samples be required. The courier chosen for sample shipment across participating centres is routinely involved in the shipment of drugs and biological samples for clinical analyses at controlled temperature and it is certified by quality assurance organisms.

5.8 Significance and Innovation

The uncertain etiopathogenesis and development trajectories of MetS, and the lack of measurable markers, prevent its

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

timely monitoring. We aim at defining a set of behavioural, clinical, biochemical, genetic, environmental markers that may enhance the detection and monitoring of MetS, and may improve the appropriate and safe utilization of APs.

The main innovations of this project include: (1) intensive digital phenotyping of patients treated with SGA, and this is incomparably superior to traditional paper-and-pencil methods of data collection, largely based on self-reported retrospective questionnaires; (2) identification of biochemical markers which can detect not only MetS criteria, but can also allow the identification of a set of biochemical and body changes induced by SGA and connected with metabolic disorders; (3) intensive assessment of familial risks of MetS; (4) use of healthy controls who share the genetic background with patients (e.g., siblings).

5.9 Bibliography

Alberti et al. Circulation 2009; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
Alveirinho et al. Porto Biomed J. 2020; doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000105
Banaszak et al. Nutrients 2021; doi: 10.3390/nu13062023
Carrà et al. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 2014; doi: 10.1007/s00127-014-0835-y
Galling et al. JAMA Psychiatry 2016 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2923
Hildebrand et al. Med Sci Sports Exerc 2014; doi: 10.1249/MSS.0000000000000289
Kaguelidou et al. Epidemiol Psychiatr Sci 2020; doi: 10.1017/S2045796020000293
Kupfer. JAMA 2005; doi: 10.1001/jama.293.20.2528
Leroy et al. Cell Biology and Metabolism 1996; doi: 10.1074/jbc.271.5.2365
Lihn et al. Obes Rev 2005; doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x
Migueles et al. Journal for the Measurement of Physical Behaviour 2019; doi: 10.1123/jmpb.2018-0063
Moreno-Navarrete et al. International Journal of Obesity 2012; doi: 10.1038/ijo.2011.256
Pacini and Mari. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2003; doi: 10.1016/S1521-690X(03)00042-3
Pozzi et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2019 Doi: 10.1089/cap.2018.009
Santini et al. Rivista di Psichiatria 2016; doi: 10.1708/2168.23452
Sepilian and Nagamani. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; doi: 10.1210/jc.2004-1376
Solmi et al. World psychiatry 2020 Doi: 10.1017/S2045796020000293
Vantaggiato et al. Trends in endocrinology and metabolism: TEM 2020; doi: 10.1016/j.tem.2019.01.003
Wang et al. J Cell Sci 2000; doi: 10.1242/jcs.113.24.4435

5.10 Timeline / Deliverables / Payable Milestones

Deliverables per month:

Overall project:

M4 - Study protocol submitted to Ethics Committees and development of app for the ESM assessment

M6 - First patient recruited

M7 - Creation of the online project database

M7 - Finalization of a Data Management Plan (DMP)

M12 - Publication plan and 50% enrolment completed

M14 - Last patient recruited

M17 - Interim statistical analyses and Last patient-out

M24 - Pooled samples analyses performed (biochemistry, transcription)

Milestones 12 month

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

By month 3 all research personnel will be trained. Ethics committee approval will be obtained from participating sites. By M12 50% of patient recruitment will be completed. Follow-up evaluations 10% completed. Samples for genetic analyses, biochemistry and transcription analyses will be stored. A pre-planned process evaluation will include: (i) recruitment success and study quality; (ii) quality of the assessments; (iii) data acquisition process; (iv) sample handling/processing.

Milestones 24 month

By month 24, all assessments and lab procedures will be finalized at all sites. Technical reports with deliverables will be submitted to the Ministry of Health and drafts of initial scientific papers will also be completed.

Gantt chart

GANTT.pdf

5.11 Equipment and resources available

Facilities Available

1. IRCCS Fatebenefratelli. The IRCCS is a national centre for research and care of mental disorders; it has 244 beds for psychiatric inpatient care and makes more than 6,500 outpatient visits to people with mental disorders yearly. More than eighty full-time researchers work in preclinical and clinical labs. The IRCCS has won several European grants, including the RADAR-CNS, neuGRID, outGRID, neuGRID4, MILESTONE, EU-VIORMED, DYNAMOND, and several Italian grants (OXMIS, VIORMED, DIAPASON).

2. IRCCS Medea. The Paediatric Psychopharmacology Service is recognized as referral center and it treats around 200 patients/year. Working methods include diagnostic tests, behaviour data analysis, psychological and behavioural rehabilitation, biochemistry and pharmacology analyses. The Clinical Biochemistry lab can perform ad-hoc exams for clinical studies. The Molecular Biology lab covers 180sqm+800 shared sqm and has state-of-the-art equipment: for DNA, RNA, protein analysis, Real Time PCR, Thermal cyclers, NGS Sequencing and calculations servers.

3. AOU POLICLINICO FEDERICO II. The Unit of Endocrinology, Diabetology and Andrology is part of the AOU "Federico II" in Naples. The Unit has inpatient and outpatient clinics for the diagnosis and treatment of endocrine disorders and includes a specialized outpatient clinic for the treatment of patients with obesity and metabolic syndrome: the C.I.B.O (Centro Italiano per il Benessere del paziente Obeso), accredited by EASO (European Association for the Study of Obesity). Annually, the department treats more than 2,500 patients with endocrinological disorders. The department also has a research area equipped with biochemical, molecular and cell biology facilities.

4. AOU POLICLINICO GIACCONE. The Psychiatry Unit of the AOU Policlinico Giaccone in Palermo provides both inpatient and outpatient mental health services. The inpatient care has 10 beds for a total of around 400 admissions per year, the outpatient care offers a wide range of psychiatric and psychological services, including psychiatric consultations, psychological assessments and psychotherapy.

Subcontract

UO1 and UO2 do not have internal lab for biological routine analysis: therefore they will use an external certified lab (Synlab).

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

The national dimension of RISKMet is essential to: (1) mobilise the complex and complementary knowledge to achieve its goals; (2) ensure that adequate numbers of patients are recruited: the proposed multi-site recruitment study is likely to mobilise a broader cohort of patients; (3) provide an unprecedented opportunity to collect and analyse a wealth of clinical and medical information on patients treated with APs and organize it into a sustainable multidimensional database

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

(including important datasets such as health records, clinical and biological data, information from body-worn sensors, lifestyle data) and a high-quality biobank to be established at IRCCS FBF (in accordance with BBRMI ELSI and quality standards and ISO 9001).

The RISKMet consortium is a balanced partnership between 2 IRCCS (IRCCS FBF and IRCSS Medea) and 2 NHS sites (Naples and Palermo) in 3 different Regions, two of which are located in Southern Italy. All members of the consortium are well established in research and academia and have a highly regarded track record in conducting research studies on complex and sensitive topics in mental health, endocrinology and metabolism, epidemiology, biostatistics, public health, and dissemination and communication. The RISKMet consortium includes 4 renowned PIs with complementary expertise: 1 psychiatrist (GDG); 1 child and adolescent psychiatrist (MN); 1 clinical psychologist (CLC); 1 endocrinologist and nutritionist (PEM). Building on these existing professional relationships and with the common goal of improving the health status of people treated with APs, these organisations joined together to develop the RISKMet project. However, forming the consortium and developing the research methodology was not just about creating a group of like-minded academics and clinicians, but also about carefully considering the skills and expertise needed. Care was taken to ensure that the research team was balanced and appropriately resourced. Team members can draw on a wealth of expertise from highly specialised clinical research institutions represented in the consortium.

Taken together, the various team members of the RISKMet consortium bring all the skills and expertise needed to carry out the various components of the project. As highly experienced clinicians and researchers, all members of the consortium are skilled at working in partnership and interacting with many different professional and lay stakeholder groups. As would be expected in such a group, team members are also familiar with writing research findings in a way that is appropriate for various audiences (e.g., policy makers, scientists, and the public), and they understand the importance of disseminating their findings widely through various media.

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

What is already know about this topic?

Multiple mechanisms contribute to high rates of medical comorbidities in patients treated with APs: (a) pathogenetic and biological links (e.g., disorders of the metabolic or immune system, genetic vulnerability), (b) unhealthy lifestyle, such as poor diet, smoking, and sedentariness; (c) insufficient utilization of healthcare services due to several reasons; (d) adverse effects of common drug treatments (e.g., APs, lithium and other medicines); and (e) high prevalence of concomitant mental disorders, including substance use disorder. Most frequently, medical comorbidities in people treated with APs include type 2 diabetes, CVD and related risk factors (such as hypertension and dyslipidaemias), and endocrine pathologies, including the MetS. MetS indicates a preclinical state that includes a cluster of risk factors for CVD and type 2 diabetes, which occur more frequently together. MetS includes raised blood pressure, dyslipidaemia, raised fasting glucose, and central obesity.

Details on what is already know about this topic

The prescription of SGA, increased over the last decade, and the prevalence of use in the youngest age groups has increased up to 1.1% (Kaguelidou et al. 2020). Substantial evidence links the use of SGA in children and adolescents with overeating and reduced PA as well as with the direct onset of dyslipidaemia and insulin resistance/hyperglycaemia (Solmi et al. 2020). In the medium and long term, SGA can alter the growth curves of children and adolescents (Pozzi et al., 2019), increasing the risk of obesity, T2 diabetes mellitus, MetS and CVD in their adulthood (Galling et al. 2016). In Italy, among adult patients with SSD treated with SGA the MetS prevalence rate was 26.1% (Carrà et al., 2014). In another Italian study the MetS prevalence among patients treated with different types of APs (N=389), including SGA, was 27.5% (Santini et al., 2016).

What this reasearch adds?

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

RISKMet will provide guidance to clinicians and other professionals on how to improve health care for this fragile patient population. These recommendations will support changes in clinical practice, decision making, and regulatory frameworks for multiple stakeholders, including physicians (GPs, specialists, etc.), healthcare providers, policy makers, etc. The study of METS biomarkers will also help identify potential risks and protective factors associated with the development of specific comorbidities in young and adult patients treated with APs. Identifying a clear set of risk factors will allow for the detection of early stages of comorbid conditions and the early application of therapeutic strategies to halt or slow their development, allowing for a timely, accurate, and personalized approach. This will have a significant impact on the overall health of these vulnerable populations, improving patients' lives and positively impacting healthcare costs.

Details on what this reasearch adds

The uncertain etiopathogenesis and development of SGA-related MetS, and the lack of measurable markers, impede their diagnosis and monitoring. RISKMet aims to identify biochemical and transcriptional markers considered to be prodromal for, or associated with, MetS, to reliably detect SGA-induced MetS even before it is manifest. The genetic investigation of RISKMet will strengthen the knowledge of associations between gene polymorphisms and adverse response to SGAs, which is scant in European populations. The analysis of gut microbiota together with detailed dietary information may be essential to identify who is more susceptible to metabolic complications. Key factors for optimized prevention of cardiometabolic disease include genetics, drug use, and other relevant environmental factors, on which previous research was often inconclusive and difficult to interpret. RISKMet results will provide a solid scientific basis for personalized approaches to risk reduction in SGA-related MetS.

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

By expanding current knowledge for people treated with APs, the project will introduce evidence-based strategies for the management of comorbidities associated with the treatment of AP and improve their early diagnosis by identifying specific risk factors and pathways. By collecting multiple and diverse types of patient data, RISKMet results will allow clinicians to tailor treatment and even preventive strategies to the unique characteristics of each patient, strengthening a personalized medicine approach for these patients. This will have the following main impacts: (a) a higher quality of life for these patients and their caregivers; (b) a reduction in specific costly interventions (e.g., hospitalization due to late diagnoses of comorbidities or their exacerbation) with potential savings for the NHS. In addition, there is large evidence linking healthy eating and PA and general lifestyle interventions to improve mental health and QOL in people with MetS.

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

MetS in patients treated with SGA has been chosen as a "pilot case" because it has important implications for prevention, personalized treatment and effective patient management. Unfortunately, most healthcare delivery systems are neither comprehensive nor configured to detect, diagnose, treat and manage medical comorbidities, including MetS, in patients with mental disorders (Kupfer et al. 2005), and this leads to a loss of useful information for appropriate patients, stratification and disease prediction and prevention. RISKMet aims to address such gaps, by piloting personalized approaches in these patients, and by defining innovative individualised care models transferrable to clinical practice.

 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

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	140.000,00	140.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	555.000,00	0,00	555.000,00	55,50
3a.1 Equipment (Leasing -	22.200,00	0,00	22.200,00	2,22
3a.2 Equipment (buying)	5.000,00	0,00	5.000,00	0,50
3b Supplies	208.000,00	0,00	208.000,00	20,80
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts *	36.000,00	0,00	36.000,00	3,60
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	28.000,00	0,00	28.000,00	2,80
8 Publication Costs	36.000,00	0,00	36.000,00	3,60
9 Dissemination	29.300,00	0,00	29.300,00	2,93
10 Overheads *	60.500,00	0,00	60.500,00	6,05
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	2,00
Total	1.140.000,00	140.000,00	1.000.000,00	100,00

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

Report the Co-Funding Contributor:

None

Budget Justification	
1 Staff Salary	20% time Dr de Girolamo for 2 years, 50% time Dr Iozzino for 2 years, 10% time Dr Candini for 2 years, 40% time Dr Pozzi for 2 years, 30% Dr Nobile, 20% time Dr Macchia for 2 years, 30% La Cascia.
2 Researchers' Contracts	3 co. co co UO1, 3 co.co.co UO2, 1 co.co.co UO3, 2 co.co.co UO4
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Leasing of 40 Actigraph devices provided with their management softwares
3a.2 Equipment (buying)	Purchase of a freezer (-80°)
3b Supplies	Genetic, gut microbiota and routine hematochemical analysis
3c Model Costs	NA



Ministero della Salute

Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal



**Finanziato
dall'Unione europea**

NextGenerationEU

Project Code: PNRR-MAD-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

4 Subcontracts	Routine hematochemical analyses done in service with an external provider
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	Travels for national and international congress and study meetings
8 Publication Costs	Open access publications
9 Dissemination	National and international congress participation, organization of one dissemination congress at the end of the project
10 Overheads	Overheads
11 Coordination Costs	Kick-off meeting organization, shipment of samples between UOs.

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Proposed total budget UO1 Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli (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	35.000,00	35.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	200.000,00	0,00	200.000,00	66,67
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	3,33
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	0,00	0,00	0,00	0,00
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	18.000,00	0,00	18.000,00	6,00
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	8.000,00	0,00	8.000,00	2,67
8 Publication Costs	12.000,00	0,00	12.000,00	4,00
9 Dissemination	14.000,00	0,00	14.000,00	4,67
10 Overheads	18.000,00	0,00	18.000,00	6,00
11 Coordination Costs	20.000,00	0,00	20.000,00	6,67
Total	335.000,00	35.000,00	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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Budget Justification

1 Staff Salary	1 Person/month Dr de Girolamo for 2 years, 2 person/month Dr Iozzino for 2 years, 1 person/month Candini for 2 years
2 Researchers' Contracts	2 co.co.co for 2 years + 1 co.co.co part-time
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Leasing of 20 Actigraph devices provided with their management software
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	NA
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	Routine hematochemical analyses done in service with an external provider
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	4 national; 2 international congress and study meetings
8 Publication Costs	4 gold open access publications
9 Dissemination	4 national + 2 international congress, organization of one dissemination congress at the end of the project
10 Overheads	overheads
11 Coordination Costs	Kick-off meeting organization, shipment of samples between UOs.

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Proposed total budget UO2 Institution: Associazione La Nostra Famiglia - IRCCS Eugenio Medea
(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	60.000,00	60.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	115.000,00	0,00	115.000,00	43,64
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	95.000,00	0,00	95.000,00	36,05
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	18.000,00	0,00	18.000,00	6,83
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	6.000,00	0,00	6.000,00	2,28
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	3,04
9 Dissemination	6.000,00	0,00	6.000,00	2,28
10 Overheads	15.500,00	0,00	15.500,00	5,88
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	323.500,00	60.000,00	263.500,00	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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Budget Justification

1 Staff Salary	40% time of Dr Pozzi for 2 years, 30% time of Dr Nobile for two years.
2 Researchers' Contracts	1 co.co.co for 2 years for additional collaborator under 40: Dr Maddalena Mauri + 1 co.co.co (part-time)
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	NA
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	DNA extraction from whole blood with PAXgene DNA QIAGEN system: 3000€. Genotyping on NGS platform: 40000€. Real time PCR with TaqMan probes, 33 transcripts: 48000€. Common laboratory plastics and reagents: 4000€
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	Routine hematochemical analyses done in service with an external provider
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	2 national; 2 international congress and study meetings
8 Publication Costs	2 or 3 gold open access publications
9 Dissemination	2 national + 2 international congress
10 Overheads	overheads
11 Coordination Costs	NA

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Proposed total budget UO3 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II (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	30.000,00	30.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	80.000,00	0,00	80.000,00	38,24
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	2.200,00	0,00	2.200,00	1,05
3a.2 Equipment (buying)	0,00	0,00	0,00	0,00
3b Supplies	95.000,00	0,00	95.000,00	45,41
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	6.000,00	0,00	6.000,00	2,87
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	3,82
9 Dissemination	5.000,00	0,00	5.000,00	2,39
10 Overheads	13.000,00	0,00	13.000,00	6,21
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	239.200,00	30.000,00	209.200,00	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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Budget Justification

1 Staff Salary	20% time of Dr Macchia for 2 years
2 Researchers' Contracts	1 Co.co.co for two years for the additional researcher under 40: Dr Vetrani
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Leasing of the software Metadieta
3a.2 Equipment (buying)	NA
3b Supplies	Hormonal assays (approx. 22 exams/patient): 38.500€; microbiota characterization (approx. 300 samples): 54.000€; RNA extraction from PBL and cDNA synthesis (approx. 150 samples): €2.500
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	2 national; 2 international congress and study meetings
8 Publication Costs	2 or 3 gold open access publications
9 Dissemination	2 national + 2 international congress
10 Overheads	overheads
11 Coordination Costs	NA

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Proposed total budget UO4 Institution: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone (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	15.000,00	15.000,00	not permitted	0,00
2 Researchers' Contracts	160.000,00	0,00	160.000,00	70,39
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	10.000,00	0,00	10.000,00	4,40
3a.2 Equipment (buying)	5.000,00	0,00	5.000,00	2,20
3b Supplies	18.000,00	0,00	18.000,00	7,92
3c Model Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
4 Subcontracts	0,00	0,00	0,00	0,00
5 Patient Costs	0,00	0,00	0,00	0,00
6 IT Services and Data Bases	0,00	0,00	0,00	0,00
7 Travels	8.000,00	0,00	8.000,00	3,52
8 Publication Costs	8.000,00	0,00	8.000,00	3,52
9 Dissemination	4.300,00	0,00	4.300,00	1,89
10 Overheads	14.000,00	0,00	14.000,00	6,16
11 Coordination Costs	not permitted	not permitted	not permitted	0,00
Total	242.300,00	15.000,00	227.300,00	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-2022-12375751

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

Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli

Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Budget Justification

1 Staff Salary	30% time of Dr La Cascia
2 Researchers' Contracts	1 co.co.co for 2 years for additional collaborator under 40: Dr Giada Tripoli + 1 co.co.co for two years
3a.1 Equipment (Leasing - Rent)	Leasing of 20 Actigraph devices provided with their management software
3a.2 Equipment (buying)	Purchase of a freezer (-80°)
3b Supplies	Routine hematochemical analyses
3c Model Costs	NA
4 Subcontracts	NA
5 Patient Costs	NA
6 IT Services and Data Bases	NA
7 Travels	3 national; 2 international congress and study meetings
8 Publication Costs	2 or 3 gold open access publications
9 Dissemination	3 national + 2 international congress
10 Overheads	overheads
11 Coordination Costs	NA

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Principal Investigator Data

Cognome: de Girolamo
 Nome: Giovanni
 Genere: M
 Codice fiscale: DGRGNN53D03F839I
 Documento: Carta d'identità, Numero: CA77974EZ
 Data di nascita: 03/04/1953
 Luogo di nascita: Napoli
 Provincia di nascita: NA
 Indirizzo lavorativo: IRCCS Fatebenefratelli, Via Pilastroni 4 Brescia
 Città: Brescia
 CAP: 25125
 Provincia: BS
 Email: giovannidegirolamo3@gmail.com
 Altra email: gdegirolamo@fatebenefratelli.eu
 Telefono: 3287913831
 Altro telefono: 3287913831
 Qualifica: Responsabile U.O. Psichiatria Epidemiologica e Valutativa
 Struttura: U.O. Psichiatria Epidemiologica e Preventiva
 Istituzione: IRCCS Fatebenefratelli
 Datore/ente di lavoro? Yes
 Datore/ente di lavoro SSN? Yes
 Nome datore/ente di lavoro non SSN:
 Nome istituzione SSN: IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli
 Tipo contratto: Lavoro Subordinato a Tempo Indeterminato

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

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

 <i>Ministero della Salute</i> 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-2022-12375751	Call section: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e
Applicant Institution: Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Applicant/PI Coordinator: de Girolamo Giovanni

Project validation result

GANTT chart

[illegible]

Abstract Second-generation antipsychotics (SGAs) increase appetite and weight, leading toward a metabolic syndrome. Risperidone and aripiprazole, the most widely used pediatric SGAs, have been studied predominantly in short-term effects on weight, and risperidone leads to a rapid weight increase and aripiprazole to a slower one, while long-term effects are not yet known. The aim of this study was to assess the long-term effects of risperidone and aripiprazole on weight gain induced by exposure, pubertal status, and type of SGA in adolescents. We analyzed weight gain in 2-year observational study of 100 adolescents and aripiprazole, in a sample of pediatric outpatients enrolled into a 2-year observational study. We assessed at several time points their body mass index (BMI-Z scores) (age- and sex-corrected and referred to the general population) and used mixed effects modeling to design BMI-Z trajectories. We observed the effect of several variables on determining them.

Objective: Second-generation antipsychotics (SGAs) increase appetite and weight, leading to metabolic syndrome. Risperidone and aripiprazole, the most widely used atypical SGAs, have been reported predominantly in short-term clinical trials, where risperidone leads to a rapid weight increase and aripiprazole to a slower one, while long-term effects are not yet clear. This study was designed to evaluate the effects of these two SGAs on weight, metabolic parameters, and quality of life in a long-term study in a well-defined French population. **Design:** This was a 2-year, open-label, parallel, randomized study. **Setting:** The study was conducted in a specialized center for the management of severe mental disorders. **Participants:** The study included 100 patients with a diagnosis of schizophrenia or bipolar disorder. **Intervention:** Patients were randomly assigned to receive either risperidone or aripiprazole. **Measurements and Main Results:** We analyzed weight gain induced by exposure, pubertal status, and type of SGA have been suggested as moderators of antipsychotic weight gain. **Conclusions:** Risperidone and aripiprazole, in a sample of patients with schizophrenia or bipolar disorder, had similar effects on weight gain, metabolic parameters, and quality of life. **Keywords:** antipsychotics, weight gain, metabolic syndrome, schizophrenia, bipolar disorder.

Results: The safety and tolerability of 127 patients receiving intravenous risperidone (84%) and aripiprazole (16%) for disruptive behaviour problems in patients with intellectual disability was good. Overall, BMI-Z was 1.2 at first and 1.4 at last visit (no significant change). Weight change trajectories, determined by the factors, drug (risperidone/aripiprazole) and age (years) (child/adolescent/adult), were similar. Side effects were mild to moderate. The most commonly reported adverse events were weight gain, constipation, drowsiness, and dizziness. No significant differences were found between the two groups. Additional factors not examined in the model but possibly explaining include the previous duration of SGA treatment and progressive patient-selection effect due to dropouts in this observational study. Risperidone treatment was associated with a significant increase in weight in children and decrease in adolescents. Aripiprazole treatment was associated with significant weight increase in children and adolescents. Patients are probably due to longer previous drug exposure.

Conclusions: Children were at risk of weight gain more than adolescents, for both isiprideone and, of note, aripiprazole. Adolescents and patients with long previous drug exposure tend to reach stable BMI-Z, although in the range between excessive weight and obesity.

Antipsychotics increase weight, BMI and waist size, particularly in pediatric patients. Switching antipsychotics is common practice, thus defining the risk for each antipsychotic in real-life settings can be important for clinical guidance. We conducted a meta-analysis on antipsychotic-related changes in body measures in pediatric observational studies. Of 934 publications found on PubMed, we analyzed 38, including nine treatment arms: no treatment, mixed antipsychotic treatment, first-generation antipsychotics, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone. Changes in weight, BMI, BMI-Z and waist size were meta-analyzed according to the duration of clinical observations: 0, 12 > 12 months. Meta-regressions probed influencing factors. Weight in Kg was increased at 6, 12 > 12 months by olanzapine (+10.91, +10.77, data not available (n/a)), mixed antipsychotic treatment (n/a, +9.42, +12.59), quetiapine (+5.84, n/a, n/a) and risperidone (+4.47, +6.01, +9.51) and without treatment (n/a, +2.3, n/a). BMI was increased at 6, 12 > 12 months by olanzapine (+3.47, +3.42, n/a), clozapine (n/a, +3, n/a) mixed antipsychotic treatment (+3.37, +2.95, +3.32), risperidone (+2, +2.21, +2.16), quetiapine (+1.5, +1.82, n/a), aripiprazole (n/a, +1.7, +2.1) and without treatment (n/a, +0.75, n/a). BMI-Z was increased at 6, 12 > 12 months by olanzapine (+0.94, +0.98, +0.89), clozapine (n/a, +0.8, n/a), risperidone (+0.62, +0.61, +0.48), quetiapine (+0.57, +0.54, n/a), mixed antipsychotic treatment (+0.51, +0.94, +0.44), without treatment (n/a, +0.37, n/a) and aripiprazole (no gain, +0.31, n/a). Waist size in cm was increased at 6, 12 months by risperidone (+8.8, +11.5), mixed antipsychotics treatment (+9.1, +10.2) and quetiapine (+6.9, +9.1). Overall, olanzapine and clozapine displayed maximum risk, followed by risperidone, quetiapine and aripiprazole (more risky at longer terms); ziprasidone was associated with no gains. No time-based trends emerged, suggesting a drug-specific risk magnitude. Meta-regressions evidenced variable roles for persistence in therapy and follow-up length, increased risk for drug-naïve patients, and a ceiling effect determined by higher baseline BMI/BMI-Z values.

	Glucose (mg/dL)	HbA _{1c} (%)	Insulin (μU/mL)	HOMA-IR (mmol × μU/mL)	Triglycerides (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)
ARTIPRAZOLE	(-4.4, 12.7)	-	(-1.8, 2.8)	(-0.50, -0.50)	(-24.8, 29.0)	(-8.5, 12.8)	(-0.8, 1.2)	(-94.1, 39.0)
BREXIPRAZOLE	(0.7, 0.7)	-	-	-	(-0.3, -0.3)	(2.6, 2.6)	(1.0, 1.0)	(1.4, 1.4)
CARIPRAZINE	(7.7, 7.7)	-	-	-	(5.9, 5.9)	(0.0, 0.0)	(-0.8, -0.8)	(-0.3, -0.3)
CLOZAPINE	(5.5, 11.3)	-	-	-	(17.0, 30.3)	(22.3, 25.4)	-	-
HALOPERIDOL	(-1.2, 10.0)	(-1.50, -1.50)	(1.3, 1.3)	(0.27, 0.27)	(-9.2, 2.4)	(-13.8, 14.5)	(-3.5, 3.0)	(8.2, 16.2)
HALOPERIDONE	(0.2, 4.4)	(-0.08, -0.58)	-	-	(-0.7, 1.2)	(-12.7, -4.2)	(-0.2, 0.1)	(-13.3, 1.0)
LURASIDONE	(-1.0, 4.0)	(-0.08, 0.25)	(-2.0, 1.4)	(0.43, 0.43)	(-22.7, 8.2)	(-8.1, 1.9)	(-2.1, 5.0)	(-4.0, -0.5)
OLANzapine	(-4.0, 4.6)	(-0.02, 0.05)	(-2.7, 0.9)	-	(-55.0, 6.9)	(-12.0, 11.0)	(-3.0, 4.2)	(-8.0, 14.0)
Paliperidone treatment	(-7.0, 28.6)	(0.00, 0.25)	(-2.5, 6.1)	(-0.24, 1.32)	(-16.3, 118.5)	(-38.4, 40.2)	(-10.0, 4.2)	(-4.4, 23.4)
PALIPERIDONE	(0.0, 9.3)	-	(-0.8, 3.4)	-	(-17.9, 41.5)	(-6.5, 22.0)	(0.0, 8.0)	(-3.8, 17.3)
QUETIAPINE	(-1.0, 4.0)	(-0.30, 0.12)	(-4.4, 3.7)	(0.00, 0.80)	(-7.2, 67.2)	(-5.5, 17.4)	(-5.0, 1.0)	(-2.5, 18.3)
RISPERIDONE	(-7.6, 28.0)	(-0.03, 0.07)	(-0.9, 3.0)	(-0.20, 0.61)	(-32.8, 34.8)	(-4.8, 34.4)	(-5.1, 17.4)	(-4.5, 17.4)
SERTINDOLE	(2.2, 2.2)	-	-	-	(2.6, 2.6)	(1.9, 1.9)	(2.3, 2.3)	(-1.2, -1.2)
ZIPRASIDONE	(-4.0, 5.0)	(-0.30, -0.10)	(-3.3, 0.7)	(0.06, 0.10)	(-86.3, 13.6)	(-27.5, 17.5)	(-1.6, 5.0)	(-10.4, 15.0)

talker and the melonoid and on the four chorale buffers in stream and after transcription for each of the melonoid and

Weight and body mass index increase in children and adolescents exposed to antipsychotic drugs in non-interventional settings: a meta-analysis and meta-regression

TABLE 3. ESTIMATES OF LINEAR TREND COEFFICIENTS AND BODY MASS INDEX-Z CHANGES

Subgroup	Linear trend coefficients: estimates (95% CI)	Mean BMI-Z values: estimates (95% CI)	BMI-Z change from baseline: estimates (95% CI)
Overall	Intercept: 1.246 (0.985 to 1.506) Slope: 0.013 (-0.0002 to 0.027)	At 0 months: 1.246 (0.985 to 1.506) At 3 months: 1.285 (1.031 to 1.540) At 6 months: 1.325 (1.070 to 1.579) At 12 months: 1.403 (1.131 to 1.676)	At 3 months: +0.039 (-0.0006 to +0.079) At 6 months: +0.079 (-0.001 to +0.159) At 12 months: +0.158 (-0.002 to +0.317)
Risperidone Children	Intercept: 1.425 (1.083 to 1.767) Slope: 0.016 (-0.0001 to 0.032)	At 0 months: 1.425 (1.083 to 1.767) At 3 months: 1.472 (1.139 to 1.805) At 6 months: 1.519 (1.188 to 1.851) At 12 months: 1.617 (1.286 to 1.948)	At 3 months: +0.048 (-0.003 to +0.096) At 6 months: +0.096 (-0.006 to +0.192) At 12 months: +0.192 (-0.012 to +0.374)
Risperidone Adolescents	Intercept: 1.084 (0.622 to 1.546) Slope: -0.012 (-0.034 to 0.011)	At 0 months: 1.084 (0.622 to 1.546) At 3 months: 1.049 (0.599 to 1.499) At 6 months: 1.015 (0.567 to 1.462) At 12 months: 0.945 (0.472 to 1.418)	At 3 months: -0.036 (-0.102 to +0.033) At 6 months: -0.072 (-0.204 to +0.066) At 12 months: -0.144 (-0.408 to +0.132)
Aripiprazole Children	Intercept: 1.206 (0.497 to 1.915) Slope: 0.066 (0.029 to 0.102)	At 0 months: 1.206 (0.497 to 1.915) At 3 months: 1.403 (0.712 to 2.094) At 6 months: 1.601 (0.911 to 2.290) At 12 months: NE	At 3 months: +0.198 (-0.087 to +0.306) At 6 months: +0.396 (-0.174 to +0.612) At 12 months: NE
Aripiprazole Adolescents	Intercept: 0.865 (0.251 to 1.479) Slope: 0.039 (0.008 to 0.069)	At 0 months: 0.865 (0.251 to 1.479) At 3 months: 0.980 (0.382 to 1.579) At 6 months: 1.096 (0.499 to 1.693) At 12 months: 1.327 (0.692 to 1.962)	At 3 months: +0.117 (+0.024 to +0.207) At 6 months: +0.234 (+0.048 to +0.414) At 12 months: +0.468 (+0.096 to +0.828)