



UNIVERSITÀ DI MILANO
“CENTRO DINO FERRARI”
PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA

CONSUNTIVO DELLA RICERCA

SCIENTIFICA

2018

SEZIONI DEL “CENTRO DINO FERRARI”

LABORATORIO DI BIOCHIMICA, GENETICA E COLTURE CELLULARI	Pag. 3
LABORATORIO DI NEUROIMMUNOLOGIA CLINICA	Pag. 25
LABORATORIO CELLULE STAMINALI NEURALI	Pag. 27
LABORATORIO PARKINSON E ALTRI DISTURBI DEL MOVIMENTO	Pag. 43
U.O.S.D. MALATTIE NEURODEGENERATIVE	Pag. 53
U.O.S.D. MALATTIE NEUROMUSCOLARI E RARE	Pag. 67
LABORATORIO DI CELLULE STAMINALI	Pag. 81
SEDE DISTACCATA DEL “CENTRO DINO FERRARI” PRESSO U.O.NEUROLOGIA – STROKE UNIT E LABORA- TORIO DI NEUROSCIENZE UNIVERSITA’ DEGLI STUDI DI MILANO I.R.C.C.S. ITTUTO AUXOLOGICO ITALIANO	Pag. 93
LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE, CITOGENETICA, ANALISI BIOCHIMICO – I.R.C.C.S. E. MEDEA	Pag. 121
ELENCO PUBBLICAZIONI 2018	Pag. 131

CENTRO DINO FERRARI LABORATORIO DI BIOCHIMICA E GENETICA

RESPONSABILE:

Prof. Giacomo P. Comi, Professore Ordinario

MEDICI:

Prof. Stefania Corti
Dott. Francesca Magri
Dott. Alessandra Govoni
Dott. Daniele Velardo
Dott. Megi Meneri
Dott. Roberta Brusa
Dott. Eleonora Mauri
Dott. Delia Gagliardi
Dott. Elena Abati
Dott. Gianluca Costamagna

BIOLOGI:

Dott. Roberto Del Bo
Dott. Sabrina Lucchiari
Dott. Daniela Piga

BIOTECNOLOGI:

Dott. Dario Ronchi
Dott. Serena Pagliarani

TECNICI:

Sig.Ra Andreina Bordoni
Sig. Francesco Fortunato

MIOPATIE E DISTROFIE MUSCOLARI

Interpretazione delle varianti genetiche della titina in pazienti con malattie muscolari

Rilevanza: Mutazioni nel gene della titina (TTN) causano un ampio spettro di malattie genetiche. L'interpretazione delle numerose varianti rare identificate in TTN è un compito complesso, considerando le importanti dimensioni del gene.

Obiettivo: Identificare le varianti genetiche nel gene TTN in una coorte di pazienti con patologie muscolari.

Progettazione, Metodi e Partecipanti: In questa casistica sono stati inclusi 9 pazienti affetti da titinopatia e 4 pazienti portatori di varianti in TTN verosimilmente patogenetiche. Le mutazioni nel gene TTN sono state identificate attraverso un sequenziamento mirato, effettuato sul DNA di 504 pazienti affetti da distrofia muscolare, miopatia congenita o altra patologie muscolare. I pazienti sono stati arruolati in 10 differenti centri clinici da aprile 2012 a dicembre 2013. In tutti i soggetti non era ancora stata ottenuta una diagnosi molecolare nonostante i numerosi accertamenti eseguiti, incluso il sequenziamento Sanger dei geni candidati. Le analisi dei dati sono state effettuate tra settembre 2013 e gennaio 2017. I dati di sequenziamento sono stati analizzati utilizzando un programma bioinformatico interno personalizzato.

Principali Obiettivi: L'identificazione di nuove mutazioni nel gene TTN e di nuovi pazienti con titinopatia. Abbiamo effettuato una valutazione delle possibili varianti causative riscontrate nel gene TTN, combinando dati genetici, clinici e di imaging con lo studio della proteina e/o dell'RNA messaggero.

Risultati: Cinque dei nove (55.5%) nuovi pazienti con titinopatia era di sesso maschile; l'età media di esordio era pari a 25 ± 15.8 anni (range 0-46 anni). Degli altri 4 pazienti (tre uomini e una donna) con varianti TTN verosimilmente patogenetiche, 2 (50%) avevano una miopatia congenita e 2 (50%) una miopatia distale lentamente progressiva con esordio nella seconda decade. La maggior parte delle mutazioni identificate non erano mai state riportate in letteratura. Tuttavia, tutte le varianti, anche quelle già descritte, necessitano di una accurata valutazione clinica e molecolare del probando e dei familiari. Mutazioni troncanti in eterozigosi o singole mutazioni missenso non sono sufficienti per fare diagnosi di titinopatia.

Conclusioni: L'interpretazione delle varianti del gene TTN spesso richiede ulteriori analisi, comprensive di una accurata analisi del fenotipo clinico e studi di proteina e mRNA. Proponiamo quindi uno specifico iter diagnostico per l'interpretazione clinica delle alterazioni genetiche riscontrate nel gene codificante per la titina.

- Savarese M, Maggi L, Vihola A, Jonson PH, Tasca G, Ruggiero L, Bello L, Magri F, Giugliano T, Torella A, Evil A A, Di Fruscio G, Vanakker O, Gibertini S, Vercelli L, Ruggieri A, Antozzi C, Luque H, Janssens S, Pasanisi MB, Fiorillo C, Raimondi M, Ergoli M, Politano L, Bruno C, Rubegni A, Pane M, Santorelli FM, Minetti C, Angelini C, De Bleecker J, Moggio M, Mongini T, Comi GP, Santoro L, Mercuri E, Pegoraro E, Mora M, Hackman P, Udd B, Nigro V. *Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients With Muscle Disorders*.

JAMA Neurol. 2018 May 1;75(5):557-565. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4899. PubMed PMID: 29435569; PubMed Central PMCID: PMC5885217.

Un nuovo caso di distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2G in una paziente di origine greca, effetto fondatore e revisione della letteratura

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) di tipo 2G è una rara forma di malattia muscolare, descritta solo in pochi pazienti nel mondo, causata da mutazioni nel gene *TCAP*, codificante la proteina teletonina. E' caratterizzata da debolezza della muscolatura prossimale, associata a interessamento distale degli arti inferiori, ad esordio nella prima o seconda decade di vita. In questo articolo descriviamo il caso di una donna di 37 anni, di origine greca, affetta da ipostenia disto-prossimale degli arti inferiori. Non è stato riscontrato alcun interessamento cardiaco o respiratorio.

La biopsia muscolare ha mostrato alterazioni miopatiche con ipotrofia delle fibre di tipo I, vacuoli citoplasmatici, sovraccarico lipidico, multiple centralizzazioni nucleari e splitting fibrile. La valutazione ultrastrutturale ha evidenziato anomalie metaboliche. L'analisi genetica, effettuata con tecniche di Next Generation Sequencing, ha permesso di identificare una mutazione frameshift in omozigosi nel gene *TCAP* (c.90_91del), già descritta in una famiglia di origine turca. Le analisi di immunoistochimica e Western Blot hanno dimostrato l'assenza completa di teletonina. E' interessante notare come l'analisi dei polimorfismi di singolo nucleotide, nella regione genomica di 10 Mb contenente il gene *TCAP*, presenti un aplotipo omozigote comune sia alla paziente greca che alla famiglia turca, suggerendo un possibile effetto fondatore della mutazione c.90_91del in questa parte del Mediterraneo.

- Brusa R, Magri F, Papadimitriou D, Govoni A, Del Bo R, Ciscato P, Savarese M, Cinnante C, Walter MC, Abicht A, Bulst S, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Nigro V, Comi GP.

A new case of limb girdle muscular dystrophy 2G in a Greek patient, founder effect and review of the literature.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):532-537. doi: 10.1016/j.nmd.2018.04.006. Epub 2018 Apr 13. PubMed PMID: 29759638.

Relazione tra test di misurazione dello span di memoria di cifre (digit span) e genotipo nella distrofia muscolare di Duchenne da mutazione nonsense (nmDMD).

Obiettivo dello studio è stato valutare la relazione tra il deficit nel test di misurazione dello span di memoria di cifre e il genotipo nella distrofia muscolare di Duchenne da mutazione nonsense (nmDMD). Abbiamo indagato la relazione tra i punteggi normalizzati del test di ripetizione di cifre in avanti (digit span forward) e a rovescio (digit span backward) e la sede delle mutazioni nonsense in 169 pazienti con distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra 5 e 20 anni, inclusi in un trial clinico di fase 2b. Dal momento che sono presenti promotori alternativi a monte degli esoni 30, 45 e 63 del gene DMD, abbiamo correlato digit span forward e digit span backward alla sede della specifica mutazione nonsense. I partecipanti con mutazione nonsense a valle dell'esone 30, a valle dell'esone 45 e a valle dell'esone 63 presentavano valori normalizzati di digit span forward significativamente inferiori ($p < 0.0001$). I partecipanti con mutazione nonsense a valle dell'esone 45 in aggiunta avevano valori normalizzati di digit span backward significativamente inferiori ($p < 0.04$). Non sono state trovate differenze significative nel punteggio normalizzato di digit span backward nei partecipanti con mutazioni a monte o a valle dell'esone 30 e in quelli con mutazioni a monte o a valle dell'esone 63. I nostri dati forniscono l'evidenza che specifici deficit cognitivi correlano con il genotipo in pazienti con distrofia di Duchenne da mutazione nonsense, sottolineando il ruolo critico di specifiche isoforme cerebrali della distrofina nelle manifestazioni neurobiologiche di questa malattia.

-Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P, McIntosh J, Peltz SW;
Ataluren Phase 2b Study Group.

Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1215-e1219. doi: 10.1212/WNL.0000000000006245. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30135256

Rabdomiolisi associata ad Insufficienza Renale Acuta

Caso clinico di un paziente di 66 anni, che si presentava in Pronto soccorso per dispnea tremore, nausea, artroalgia e disuria. Agli esami ematochimici si riscontravano valori alterati della funzionalità renale (creatinina 201.5 $\mu\text{mol/L}$), epatica e CK 167000 U/L.

Vengono discusse le seguenti questioni:

- Diagnosi differenziale tra le possibili cause di rabdomiolisi
- Gli effetti della rabdomiolisi sulla funzionalità renale
- Trattamento ottimale dei pazienti con insufficienza renale acuta secondaria a rabdomiolisi

Diagnosi: Insufficienza renale acuta da rhabdmiolisi in paziente portatore di mutazione nel gene codificante l'enzima carnitina palmitoiltransferasi II.

-Esposito P, Estienne L, Serpieri N, Ronchi D, Comi GP, Moggio M, Peverelli L, Bianzina S, Rampino T.

Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury.

Am J Kidney Dis. 2018 Jun;71(6):A12-A14. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.009. Erratum in: **Am J Kidney Dis.** 2018 Sep;72(3):468. PubMed PMID: 29801551.

GENETICA DELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

La ricerca di nuovi geni malattia e/o di fattori di rischio nell'ambito delle malattie del motoneurone rappresenta da sempre un'importante linea di ricerca del nostro gruppo. Per quanto riguarda l'attività svolta durante il 2018, abbiamo collaborato alla realizzazione di uno studio internazionale multicentrico pubblicato sulla rivista *Neuron*. Lo studio, che ha coinvolto quasi 300 ricercatori e più di 100 laboratori di ricerca in tutto il mondo, co-diretti da John E. Landers dell'Università del Massachusetts e Bryan Traynor del National Institute of Health americani, ha permesso di identificare in KIF5A un nuovo importante gene responsabile della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Sono state confrontate migliaia di varianti genetiche tra pazienti e individui sani e mediante un approccio di analisi "genome-wide" sono state identificate alcune mutazioni responsabili della malattia. Studiando e confrontando il DNA di oltre 20 mila pazienti affetti da SLA e quasi 60 mila soggetti sani, i ricercatori hanno scoperto nuove mutazioni nel gene KIF5A, che codifica per l'isoforma 5A della kinesina, una proteina fondamentale per il funzionamento dei neuroni, poiché trasporta lungo l'assone molecole essenziali e organelli verso le sinapsi. Interessante il fatto che mutazioni a carico di questo gene erano già state associate nel passato ad altre due diverse malattie neurologiche quali la paraparesi spastica ereditaria (SPG10) e la Charcot - Marie - Tooth tipo 2 (CMT2). Nel caso dei pazienti affetti da SLA, le mutazioni osservate localizzano tutte nella regione carbossi-terminale (in particolare, alterano lo splicing dell'esone 27, come confermato da analisi del mRNA condotte su linfoblasti e cellule del sangue) e sono mutazioni di tipo "loss-of-function", a differenza delle mutazioni "missenso" associate a SPG10 e CMT2, tutte localizzate nella regione N-terminale. Studi epidemiologici hanno evidenziato come i pazienti SLA con mutazioni a carico del gene KIF5A hanno un'età d'insorgenza della malattia anticipata (46.5 anni vs 65.2 anni) ma una durata complessiva della malattia più lunga (anche oltre 10 anni dai primi sintomi rispetto ai canonici 24-36 mesi).

-Nicolas A, et al.

Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene.

Neuron. 2018 Mar 21;97(6):1268-1283 (Impact Factor: 14.31)

STUDIO DI MALATTIE MITOCONDRIALI E MECCANISMI PATOGENETICI MITOCONDRIALI

Nel corso del 2018, il gruppo di lavoro sulle malattie mitocondriali del Laboratorio di Biochimica e Genetica del Centro Dino Ferrari ha proseguito differenti obiettivi volti alla definizione delle cause molecolari mitocondriali nella genesi di patologie neurodegenerative e alla messa a punto di appropriati modelli cellulari per la loro indagine e la definizione di nuove terapie.

Alterazioni mitocondriali e dell'autofagia nei neuroni dopaminergici derivati da iPSC nell'atrofia multisistemica

L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce diverse aree del sistema nervoso centrale, la cui patogenesi è ancora ampiamente sconosciuta e per la quale manca un trattamento efficace. Abbiamo generato neuroni dopaminergici indotti da cellule staminali pluripotenti ottenute da quattro pazienti affetti da MSA e da quattro controlli sani e da due gemelli monozigoti discordanti per la malattia. In questo modello, abbiamo dimostrato un flusso

autofagico aberrante e una deregolazione mitocondriale che coinvolge l'attività della catena respiratoria, il contenuto mitocondriale e la biosintesi del CoQ10. Questi meccanismi deficitari possono contribuire all'insorgenza della malattia, rappresentando potenziali bersagli terapeutici.

-Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A. Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy. *Stem Cell Reports*. 2018 Nov 13;11(5):1185-1198. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.007. Epub 2018 Oct 18. PubMed PMID: 30344007; PubMed Central PMCID: PMC6234905. IF:8.20

Disfunzione mitocondriale nei fibroblasti di pazienti affetti da atrofia multisistemica

L'atrofia multi sistemica (MSA) è una grave malattia neurodegenerativa caratterizzata da un quadro clinico variabile e da un ampio spettro neuropatologico. I meccanismi patogenetici sono quasi completamente sconosciuti. Nel presente studio, abbiamo sviluppato un modello cellulare di MSA utilizzando colture primarie di fibroblasti ed eseguito diversi esperimenti per studiare i meccanismi patogenetici, con particolare attenzione al funzionamento mitocondriale. Le analisi dei fibroblasti (7 MSA-P, 7 MSA-C e 6 controlli sani) hanno mostrato diverse anomalie nei pazienti: una compromissione dell'attività della catena respiratoria, in particolare per la succinato-CoQ riduttasi e una riduzione dei livelli del complesso II; una riduzione del livello di Coenzima Q10 e un aumento dell'espressione di alcuni enzimi di biosintesi del CoQ10, vale a dire COQ5 e COQ7. Inoltre nei fibroblasti MSA sono state osservate una compromissione della mitofagia, dimostrata da una minor riduzione dei marcatori mitocondriali dopo depolarizzazione della membrana mitocondriale interna; una ridotta attività autofagica basale, correlata ad una diminuzione dei livelli di LC3 II; un'aumentata massa mitocondriale nella MSA-C, dimostrata da livelli più elevati di TOMM20 e suggerita da un'ampia analisi del contenuto di DNA mitocondriale nel sangue di ampie coorti di pazienti. Il presente studio contribuisce a comprendere i meccanismi causali MSA. In particolare, l'alterazione osservata nell'attività della catena respiratoria, la mitofagia e la biosintesi del coenzima Q10 suggeriscono che la disfunzione mitocondriale giochi un ruolo cruciale nella patogenesi della malattia. I risultati ottenuti con questo studio saranno utili per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici per questa malattia ancora incurabile.

-Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellicchia MT, Vallelunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of Multiple System Atrophy.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec;1864(12):3588-3597.

doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.018. Epub 2018 Sep 19. PubMed PMID: 30254015. IF: 5.108

Neuropatia Ottica di Leber subclinica ad esordio pediatrico con lesione midollare

La neuropatia ottica di Leber è una malattia mitocondriale caratterizzata da disturbo visivo conseguente ad atrofia del nervo ottico. Tale patologia se associata a sintomi neurologici extraoculari eterogenei configura la forma "Leber plus"; raramente può essere associata alla malattia di Harding, una forma simil-sclerosi multipla, ma non ne è mai stato riportato un esordio acuto extraoculare midollare. Abbiamo descritto il caso di una bambina di 5 anni portatrice della mutazione del DNA mitocondriale G3460A arrivata alla presentazione clinica per ipostenia bilaterale di arti superiori ed inferiori, non associata a segni di neuropatia ottica. La risonanza magnetica del midollo spinale ha mostrato alterazioni iperintense nelle immagini T2 pesate e restrizione della diffusione nelle sequenze in DWI nella porzione anteriore del midollo spinale cervicale e dorsale, come da ischemia arteriosa midollare. Nessuna associazione tra la mutazione

descritta e lesioni del midollo spinale in età pediatrica è stata precedentemente segnalata. Diagnosi differenziali infettive, ischemiche e infiammatorie in questo caso non sono state sostenute da indagini cliniche e strumentali. In questo report descriviamo una nuova manifestazione neurologica pediatrica associata alla mutazione m.3460G>A, allargando lo spettro clinico di questa patologia. L'identificazione precoce di nuovi casi e il monitoraggio dei portatori sin dalla prima infanzia è importante per intervenire precocemente in caso di comparsa di deficit neurologici e preservare la funzionalità a lungo termine.

-Mauri E, Dilella R, Boccazzi A, Ronchi D, Piga D, Triulzi F, Gagliardi D, Brusa R, Faravelli I, Bresolin N, Magri F, Corti S, Comi GP.

Subclinical Leber's hereditary optic neuropathy with pediatric acute spinal cord onset: more than meets the eye.

BMC Neurol. 2018 Dec 27;18(1):220. doi: 10.1186/s12883-018-1227-9. PubMed PMID: 30591017; PubMed Central PMCID: PMC6307307.

La mutazione MELAS m.3243A>G promuove la riattivazione dei geni cardiaci fetali e un programma di transizione epitelio-mesenchimale attraverso la disregolazione dei miRNA

I meccanismi patogenetici sottostanti alle malattie della fosforilazione ossidativa (OXPHOS) non sono ancora stati ben compresi, ma sembrano coinvolgere alterazioni maladattative nella comunicazione nucleo-mitocondrio. Numerosi studi sull'interazione nucleo-mitocondrio indotta da disfunzione mitocondriale si sono focalizzati sul ruolo delle proteine regolatorie, mentre la partecipazione dei miRNA rimane scarsamente esplorata. La MELAS (encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi stroke-like) è generalmente causata dalla mutazione m.3243A>G nel gene mitocondriale codificante per il tRNA^{Leu}(UUR). Le complicanze neurologiche e cardiache sono la più comune causa di morte precoce nei pazienti con mutazione m.3243A>G. In particolare, l'incidenza dei principali sintomi associati a questa mutazione sembra correlato ai livelli di eteroplasmia della mutazione m.3243A>G del DNA mitocondriale a livello del muscolo scheletrico. In questo lavoro abbiamo utilizzato un modello di MELAS a ibrido citoplasmatico transmitocondriale (100% mutante m.3243A>G) per studiare il ruolo dei miRNA nell'interazione tra nucleo e mitocondrio associata alla disfunzione OXPHOS. L'analisi estensiva dei dati dei small-RNA-Seq indicano che l'espressione dei 246 miRNA è significativamente alterata nei ibridi MELAS. La validazione, per quanto riguarda selezionati miRNA tra cui miR-4775 e miR-218-5p, sui campioni muscolari dei pazienti, mostra miRNA la cui espressione diminuisce in associazione a elevati livelli di eteroplasmia. Abbiamo quindi dimostrato che miR-218-5p e miR-4775 regolano direttamente l'espressione di geni cardiaci fetali quali NODAL, RHOA, ISL1 e RXRB, che sono sovraespressi in ibridi MELAS e in campioni muscolari di pazienti con eteroplasmia superiore al 60%. I nostri dati indicano chiaramente che la comunicazione cellulare mediata dalla superfamiglia TGF- β e un programma di transizione epitelio-mesenchimale sono attivati nei ibridi MELAS. Inoltre suggeriscono che una diminuita espressione dei miRNA che regolano i geni cardiaci fetali rappresenta un marcatore di rischio di insufficienza cardiaca in pazienti con patologia OXPHOS.

-Meseguer S, Panadero J, Navarro-González C, Villarroja M, Boutoual R, Comi GP, Armengod ME.

The MELAS mutation m.3243A>G promotes reactivation of fetal cardiac genes and an epithelial-mesenchymal transition-like program via dysregulation of miRNAs.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018

Sep;1864(9 Pt B):3022-3037. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.06.014. Epub 2018 Jun 19. PubMed PMID: 29928977.

COX- deficienza nelle cellule di Purkinje e deplezione del mtDNA in modelli animali con atassia spinocerebellare di tipo 1.

Le atassie spinocerebellari (SCA) sono un gruppo geneticamente eterogeneo di disordini degenerativi cerebellari, caratterizzati da instabilità posturale progressiva, incoordinazione e disartria. L'atassia di tipo 1 (SCA1) è causata dall'espansione della ripetizione trinucleotidica CAG nel gene SCA1 che determina l'estensione atipica di un tratto di poliglutamina (poliQ) all'interno della proteina ataxina-1. Il nostro obiettivo principale era quello di studiare il metabolismo ossidativo mitocondriale nel cervelletto di topi transgenici SCA1. Topi transgenici SCA1 sviluppano caratteristiche cliniche già nelle prime fasi della vita (circa 5 settimane di età) presentando segni cerebellari patologici con concomitante progressiva atrofia dei neuroni di Purkinje e senza significativa perdita cellulare; questa evidenza suggerisce che il fenotipo SCA1 non è di per sé il risultato della morte cellulare, ma il risultato di una probabile disfunzione cellulare che si verifica prima della morte neuronale. Nelle cellule cerebellari dei topi transgenici omozigoti ed eterozigoti SCA1, di età compresa tra 2 e 6 mesi, abbiamo studiato il metabolismo ossidativo mitocondriale. L'esame istochimico ha mostrato una carenza di citocromo-c-ossidasi (COX) nelle cellule di Purkinje (PC) sia nei topi eterozigoti che in quelli omozigoti, il difetto ossidativo è più prominente nei topi più anziani, in cui la percentuale di PC con deficit di COX era fino a 30 %. Usando il microdissettore laser, abbiamo valutato il contenuto del DNA mitocondriale (mtDNA) selettivamente su cellule isolate PC COX-competent e COX-deficiente mediante una reazione a catena di polimerasi quantitativa ed abbiamo riscontrato la deplezione del mtDNA in quelli con disfunzione ossidativa. In conclusione, il difetto selettivo del metabolismo ossidativo osservato in PC neuronale che esprimono atassina mutante si verifica già a 8 settimane di età, rappresentando quindi un primo passo nel processo di degenerazione del PC nella malattia SCA1.

- Ripolone M, Lucchini V, Ronchi D, Fagiolari G, Bordoni A, Fortunato F, Mondello S, Bonato S, Meregalli M, Torrente Y, Corti S, Comi GP, Moggio M, Sciacco M.

Purkinje cell COX deficiency and mtDNA depletion in an animal model of spinocerebellar ataxia type 1.

J Neurosci Res. 2018 Sep;96(9):1576-1585. doi: 10.1002/jnr.24263. PubMed PMID: 30113722.

STORMORKEN SYNDROME

La Sindrome di Stormorken è una malattia autosomica dominante rara, che si presenta con un fenotipo complesso contraddistinto da miopatia con aggregati tubulari, diatesi emorragica, iposplenismo, lieve ipocalcemia e possibili ulteriori caratteristiche come miosi e dislessia. Questa patologia è causata da mutazioni nel gene STIM1, che codifica per una proteina sensore del Ca²⁺ del reticolo endoplasmatico. In questo lavoro abbiamo descritto le caratteristiche cliniche e molecolari di una paziente italiana di 21 anni con sindrome di Stormorken, che lamentava un'intolleranza all'esercizio e una diffusa mialgia durante gli episodi febbrili. L'esame clinico ha rivelato una debolezza della muscolatura prossimale con interessamento degli arti inferiori, scoliosi, miosi congenita e dislessia. Gli esami di laboratorio hanno evidenziato la presenza di ipocalcemia, lieve anemia, trombocitopenia e valori aumentati per la creatina chinasi. Inoltre, l'ecografia ha mostrato una iposplenica e la biopsia muscolare ha messo in evidenza le caratteristiche della miopatia da aggregati tubulari. L'analisi genetica del gene STIM1 ha permesso d'identificare nella paziente la transizione de novo c.910C > T in eterozigosi (p.R304W). Si ritiene che questa mutazione comune responsabile della Stormorken syndrome causi un anomalo acquisto di funzione da parte della proteina (gain of function), con conseguente aumento del Ca²⁺. La revisione della letteratura sui pazienti Stormorken e sulle mutazioni STIM1 evidenzia una correlazione genotipo-fenotipo tra le mutazioni nel coiled coil domain citoplasmatico e la Sindrome Stormorken completa, mentre le altre varianti patologiche fuori da questa regione sembrano più spesso associate ad un fenotipo incompleto. Il nostro studio, che descrive il primo paziente italiano con la Stormorken syndrome, contribuisce a consolidare questa correlazione e suggerisce la possibilità d'investigare direttamente la mutazione comune p.R304W in presenza di un fenotipo tipico.

-Oscar Borsani, Daniela Piga, Stefania Costa, Alessandra Govoni, Francesca Magri, Andrea Artoni, Claudia M. Cinnante, Gigliola Fagiolari, Maurizio Moggio, Nereo Bresolin, Giacomo P. Comi, Stefania Corti.

Stormorken syndrome due to a p.R304W STIM1 mutation: the first Italian patient and review of the literature.

Front Neurol. 2018 Oct 15;9:859. (Impact Factor: 3.5)

MALATTIE NEUROFTALOMOLOGICHE RARE

Coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale in Immunodeficienza Comune Variabile: un caso di neurite ottica acuta monolaterale in un paziente italiano

Con il termine “Immunodeficienza Comune Variabile” (ICV) si intende un gruppo eterogeneo di immunodeficienze primitive che presentano un difetto di maturazione dei linfociti B e una disregolazione del sistema immunitario con difetto di produzione delle immunoglobuline. Le caratteristiche cliniche sono una maggiore suscettibilità alle infezioni, a tumori ematologici, a patologie infiammatorie ed autoimmuni. Le manifestazioni neurologiche non sono comuni ed è stato riportato solamente un caso di neurite ottica con coinvolgimento bilaterale. Noi abbiamo descritto il caso di un ragazzo di 26 anni con ICV in trattamento regolare con immunoglobuline che ha presentato neurite ottica acuta unilaterale con pleiocitosi linfocitaria all’esame del liquor. Sono state escluse molteplici cause infettive, infiammatorie e neoplastiche, ed è stata fatta diagnosi di neurite ottica clinicamente isolata. Il paziente è stato trattato con breve ciclo di steroide endovena con completa risoluzione. Questo caso espande le attuali conoscenze relative allo spettro clinico delle complicanze dell’ICV e evidenzia la necessità di ulteriore approfondimento di questa complessa patologia.

- Abati E, Faravelli I, Magri F, Govoni A, Velardo D, Gagliardi D, Mauri E, Brusa R, Bresolin N, Fabio G, Comi GP, Carrabba M, Corti S.

Central Nervous System Involvement in Common Variable Immunodeficiency: A Case of Acute Unilateral Optic Neuritis in a 26-Year-Old Italian Patient.

Front Neurol. 2018 Nov 30;9:1031. doi: 10.3389/fneur.2018.01031. eCollection 2018. PubMed PMID: 30555409; PubMed Central PMCID: PMC6284006.

Aneurismi bilaterali del tratto cavernoso della carotide: presentazione atipica di un raro caso di effetto massa. Descrizione del caso e revisione della letteratura.

Gli aneurismi bilaterali del tratto cavernoso della carotide sono una rara condizione medica che in alcune occasioni può mimare altre patologie. In questo report si descrive la presentazione simil miastenia oculare di aneurismi carotidei bilaterali. Una donna di 76 anni con storia di diplopia binoculare fluttuante e ptosi unilaterale è stata inizialmente inquadrata come miastenia oculare. Successivamente, la risonanza magnetica nucleare (RMN) con studio angio-RMN dei vasi dell’encefalo ha dimostrato la presenza di ampi aneurismi carotidei nel tratto cavernoso. Dopo un inefficace tentativo con terapia steroidea, la paziente è stata sottoposta a trattamento endovascolare con modesto miglioramento. Gli aneurismi carotidei bilaterali possono causare la paralisi del terzo nervo cranico con risparmio pupillare e altre neuropatie craniche che possono mimare segni e sintomi di patologie della giunzione neuromuscolare. La possibilità di lesioni vascolari che simulino la miastenia oculare dovrebbe essere considerata soprattutto negli anziani.

- Gagliardi D, Faravelli I, Villa L, Pero G, Cinnante C, Brusa R, Mauri E, Tresoldi L, Magri F, Govoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Bilateral Cavernous Carotid Aneurysms: Atypical Presentation of a Rare Cause of Mass Effect. A Case Report and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Aug 2;9:619. doi: 10.3389/fneur.2018.00619. eCollection 2018. PubMed PMID: 30116219; PubMed Central PMCID: PMC6084507.

MALATTIE CEREBROVASCOLARI

Prevenzione secondaria dell'ictus criptogenetico in pazienti con forame ovale pervio: revisione sistematica e meta-analisi.

Obiettivo del nostro studio è quello di confrontare la chiusura del forame ovale pervio (PFO) con il trattamento medico, e di confrontare il trattamento antiaggregante con quello anticoagulante, nei pazienti con ictus criptogenetico e PFO. Abbiamo condotto una revisione sistematica e una meta-analisi mediante analisi sequenziale dei trial (TSA) di trial randomizzati. L'outcome primario sono l'ictus o l'attacco ischemico transitorio (TIA) e la mortalità per qualsiasi causa. Outcome secondari sono embolismo periferico, sanguinamento, eventi avversi severi, infarto miocardico e aritmie atriali. Abbiamo eseguito una meta-analisi intention to treat con un modello ad effetti casuali. Abbiamo incluso 6 sperimentazioni (3677 pazienti, età media 47.3 anni, uomini 55.8%). La chiusura del forame ovale pervio è associata ad una minore ricorrenza di ictus o TIA, se confrontata con la terapia medica, se si considera un follow up medio di 3.88 anni [risk ratio (RR) 0.55, 95% CI 0.38-0.81; $I^2 = 40\%$]. L'analisi TSA conferma questo risultato. Non è stata trovata alcuna differenza in termini di mortalità (RR 0.74, 95% CI 0.35-1.60; $I^2 = 0\%$), mentre la chiusura del PFO è associata ad una maggiore incidenza di aritmie atriali (RR 4.55, 95% CI 2.16-9.60; $I^2 = 25\%$). La proporzione degli altri outcome non è differente tra i due gruppi. Il confronto tra terapia antiaggregante e anticoagulante non mostra differenze in termini di recidiva di ictus, mortalità e sanguinamento. C'è un'evidenza conclusiva sul fatto che la chiusura del PFO riduca la recidiva di stroke o TIA in pazienti di età inferiore a 60 anni con ictus criptogenetico. Sono necessari più dati per valutare le conseguenze dell'incremento di aritmie atriali e il vantaggio della chiusura del PFO rispetto all'utilizzo degli anticoagulanti.

- Fiorelli EM, Carandini T, Gagliardi D, Bozzano V, Bonzi M, Tobaldini E, Comi GP, Scarpini EA, Montano N, Solbiati M.

Intern Emerg Med. 2018 Dec;13(8):1287-1303. doi: 10.1007/s11739-018-1909-8.

Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032341

Il ruolo della presentazione clinica e delle neuromagini nella diagnosi di CADASIL

Introduzione: L'arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti subcorticali e leucoencefalopatia (CADASIL) è la forma familiare più comune di patologia dei piccoli vasi, causata da mutazione a livello del gene NOTCH 3. Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare quadri clinici e neuradiologici utili per distinguere tra i pazienti che presentano TIA o stroke lacunare quelli affetti da CADASIL.

Metodi: Sono stati inclusi nello studio i pazienti affetti da stroke lacunari o TIA di cui sono stati raccolti i dati demografici e clinici. Le immagini RMN encefalo sono state analizzate per la presenza di infarti lacunari, microemorragie, il coinvolgimento del lobo temporale, l'atrofia corticale e l'iperintensità della sostanza bianca.

Resultati: Sono stati analizzati 128 pazienti (età media 56.3 ± 12.4 anni). La mutazione NOTCH 3 è stata documentata in 12,5% dei casi. I quadri correlati significativamente con la diagnosi di CADASIL erano la familiarità per ischemia, la presenza di demenza e le lesioni extracapsulari in RMN encefalo. La severa iperintensità della sostanza bianca e la gliosi talamica e temporale sono meno specifiche per la diagnosi di CADASIL, ma la presenza di più fattori insieme alla familiarità per patologia cerebrovascolare risultano altamente predittivi e specifici.

Conclusione: L'anamnesi familiare e il quadro neuroradiologico possono identificare i pazienti che presentano una maggiore probabilità di presentare alterazioni al test genetico NOTCH3.

- Bersano A, Bedini G, Markus HS, Vitali P, Colli-Tibaldi E, Taroni F, Gellera C, Baratta S, Mosca L, Carrera P, Ferrari M, Cereda C, Grieco G, Lanfranconi S, Mazucchelli F, Zarcone D, De Lodovici ML, Bono G, Boncoraglio GB, Parati EA, Calloni MV, Perrone P, Bordo

BM, Motto C, Agostoni E, Pezzini A, Padovani A, Micieli G, Cavallini A, Molini G, Sasanelli F, Sessa M, Comi G, Checcarelli N, Carmerlingo M, Corato M, Marcheselli S, Fusi L, Grampa G, Uccellini D, Beretta S, Ferrarese C, Incorvaia B, Tadeo CS, Adobbati L, Silani V, Faragò G, Trobia N, Grond-Ginsbach C, Candelise L; Lombardia GENS-group.

The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL.

J Neurol. 2018 Dec;265(12):2934-2943. doi: 10.1007/s00415-018-9072-8. Epub 2018 Oct 11. PubMed PMID: 30311053.

CANALOPATIE MUSCOLARI

Le canalopatie muscolari sono caratterizzate da un'alterata eccitabilità della membrana delle cellule muscolari scheletriche. Si dividono in miotonie non-distrofiche e paralisi periodiche. Esordiscono principalmente nelle prime due decadi di vita e sono caratterizzate da rigidità muscolare, dolore, debolezza e fatica, progressive o no, transienti o fisse. Sono causate da mutazioni nei geni *CLCN1*, *SCN4A*, *CACNA1S* e *KCNJ2* che codificano rispettivamente per i canali muscolari di cloro, sodio, calcio e potassio. Negli ultimi anni abbiamo caratterizzato un'ampia coorte di pazienti affetti sia da miotonie non-distrofiche che da paralisi periodica. Nel nostro laboratorio le indagini genetiche sono eseguite sia come completamento dell'iter diagnostico sia come aspetto di pura ricerca sulle cause genetiche delle canalopatie muscolari nella popolazione italiana. Relativamente al canale del cloro muscolo specifico (*CLCN1*), l'attività di diagnostica, corredata da studi funzionali e di espressione in sistemi in vitro per casi selezionati, ha permesso di collezionare in pochi anni una coorte di oltre 100 soggetti Thomsen/Becker.

La nostra coorte consta, inoltre, di circa 40 soggetti affetti da paralisi periodica (paralisi periodica ipokaliemica, paralisi periodica iperkaliemica e sindrome di Andersen-Tawil) e di circa 40 pazienti affetti da miotonia del canale del sodio. Nuove mutazioni sono state identificate e analizzate con studi funzionali.

Questi studi finora sono stati presentati a congressi internazionali e sono pubblicati su riviste censite.

Nel corso del 2018, è stato portato a termine un complesso studio genetico e funzionale su un cluster di mutazioni del canale per il cloro CLC-1, riscontrate in pazienti da noi diagnosticati e provenienti da centri specialistici italiani. Questo lavoro è, infatti, frutto di una collaborazione estesa a tutto il territorio nazionale. In particolare, nel nostro Laboratorio si è svolta la parte genetico-molecolare, mentre gli esperimenti di elettrofisiologia sono stati effettuati presso l'Università degli Studi di Bari (Altamura et al., 2018).

In breve, tramite mutagenesi sito-specifica, espressione *in vitro* e patch-clamp, ci siamo focalizzati su un gruppo di mutazioni localizzate nella zona carbossi-terminale del canale, essenziale per la stabilità e la presenza in membrana della proteina stessa. Le proprietà funzionali dei canali mutati ben correlano con le caratteristiche cliniche dei soggetti affetti. Inoltre, in maniera specifica per sottoregioni diverse della zona esaminata, abbiamo riscontrato che le mutazioni possono produrre alterazioni nella voltaggio-dipendenza, nella corrente ionica, in maniera dominante o recessiva.

Una maggiore conoscenza è la base per poter progettare e sviluppare farmaci antimiotonici di nuova generazione.

Frutto della collaborazione con la Neurologia del Comprensorio di Lecco è il case-report (mantero et al., 2018), edito come "Letter to the Editor" dalla rivista *Neurological Sciences* (I.F. 2.285:

Abbiamo studiato una famiglia i cui membri affetti si presentavano con gli stessi sintomi ma ad intensità piuttosto diverse, e tutti accomunati da un'importante fenomeno miotonico. L'esame genetico ha permesso di stabilire, attraverso il pattern di ereditarietà, che la nuova mutazione descritta ha carattere dominante a penetranza incompleta, con effetti potenziati da una seconda mutazione, piuttosto comune e a basso impatto clinico.

- Altamura C, **Lucchiari S**, Sahbani D, Ulzi G, **Comi GP**, D'Ambrosio P, Petillo R, Politano L, Vercelli L, Mongini T, Dotti MT, Cardani R, Meola G, Lo Monaco M, Matthews E, Hanna MG, Carratù MR, Conte D, Imbrici P, Desaphy JF.

The analysis of myotonia congenita mutations discloses functional clusters of amino acids within the CBS2 domain and the C-terminal peptide of the ClC-1 channel.

Hum Mutat. 2018 Sep;39(9):1273-1283. doi: 10.1002/humu.23581. Epub 2018 Jul 4. PubMed PMID:29935101. (I.F. 5.359)

- Mantero V, Lucchiari S, Balgera R, Comi GP, Salmaggi A, Rigamonti A.

Novel Lys215Asn mutation in an Italian family with Thomsen myotonia.

Neurol Sci. 2018 Aug;39(8):1491-1492. doi: 10.1007/s10072-018-3311-8. Epub 2018 Mar 15. PubMed PMID: 29546603.

GLICOGENOSI DI TIPO II

Specifiche mutazioni nel gene GAA possono causare una forma ad esordio tardivo di Malattia di Pompe (glicogenosi di tipo II), che si presenta con debolezza prossimale, ma senza le caratteristiche alterazioni che si riscontrano usualmente a carico del muscolo nella forma classica. Per questa ragione, dosare l'attività enzimatica di GAA è il primo step dell'iter di analisi per pazienti ancora senza diagnosi che mostrino iperCKemia e/o debolezza cingolare, in particolare nella prospettiva di una terapia. Grazie all'utilizzo di MotorPlex, un pannello contenente una selezione dedicata di geni per il sequenziamento con metodi di nuova generazione, abbiamo analizzato GAA e altri geni muscolo-specifici in una ampia coorte di pazienti (504) non diagnosticati ma con sospetta malattia muscolare ereditaria. In questa coorte 275 soggetti presentavano un fenotipo cingolare e/o iperCKemia isolata. Il sequenziamento ha rilevato mutazioni nel gene GAA in 10 pazienti e 7 familiari affetti sono stati identificati con studi di segregazione. Tutti i pazienti erano portatori della mutazione comune c.-32-13T>G, oltre ad una seconda mutazione nota. Nella sottocoorte di 275 soggetti, abbiamo identificato 10 pazienti con Malattia di Pompe ad esordio tardivo. La sovrapposizione delle caratteristiche cliniche tra la Malattia di Pompe e le Distrofie dei Cingoli o altri disordini muscolo-scheletrici suggerisce che GAA e i geni che causano miopatie metaboliche debbano essere inclusi e analizzati in un pannello comune dedicato ai pazienti con malattie neuromuscolari. In ogni caso, i test enzimatici sono essenziali per la corretta interpretazione e validazione dei risultati derivanti dall'analisi genetica.

- Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, **Comi GP**, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2018 Jul;28(7):586-591. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.011. Epub 2018 Apr 9. PubMed PMID: 29880332.

GLICOGENOSI DI TIPO III

La glicogenosi di tipo III (GSDIII) è una malattia genetica rara, con trasmissione autosomica recessiva, con abnorme accumulo di glicogeno nei tessuti, principalmente in fegato e muscolo scheletrico. È causata da mutazioni nel gene *AGL* che codifica per l'enzima debranchificante (GDE). La malattia in genere si manifesta nell'infanzia con epatomegalia, ritardo di crescita e crisi ipoglicemiche, mentre durante l'età adulta si sviluppano miopatia e sovente cardiomiopatia. Il nostro laboratorio studia da anni questa patologia attraverso il dosaggio del contenuto di glicogeno nei tessuti, il dosaggio dell'attività enzimatica e la diagnosi genetica. Abbiamo anche sviluppato un modello murino per la glicogenosi di tipo III che è stato ampiamente caratterizzato e che presenta le caratteristiche essenziali della malattia: epatomegalia, accumulo di glicogeno in tutti i tessuti,

principalmente fegato e muscolo scheletrico, e intolleranza all'esercizio fisico. La caratterizzazione del modello animale è stata pubblicata su BBA-Molecular basis of disease nel 2014.

Il lavoro su questo modello si è sviluppato in un progetto a finanziamento Telethon con il duplice scopo di:

- a) testare a lungo termine diete atte a limitare la deposizione di glicogeno. Abbiamo testato una dieta ad elevato contenuto proteico e basso contenuto di carboidrati (HP diet), e a contenuto proteico ancora maggiore ma totalmente priva di glucosio (GF diet). Entrambi i trattamenti hanno mostrato un miglioramento della funzionalità muscolare, anche se con grado diverso, valutata come capacità di correre sul treadmill.
- b) somministrare a topi privi dell'enzima la proteina GDE funzionale mediante virus adenoassociati, in collaborazione con il Dott. Federico Mingozzi del Genethon di Parigi. Abbiamo testato i primi costrutti e due dei costrutti testati sono in grado di esprimere la proteina veicolata in vivo.

Lo studio relativo al trattamento dietetico è stato pubblicato sulla rivista BBA-Molecular basis of disease con il titolo "Glucose free/high protein diet improve hepatomegaly and exercise intolerance in Agl-KO mice" (Pagliarani et al., 2018). Il lavoro parte da due considerazioni principali: in primo luogo, una dieta ricca di proteine sembra essere di beneficio ai pazienti GSDIII, in secondo luogo, non c'è un accordo univoco sulla riduzione degli zuccheri, semplici e complessi, nella dieta. Abbiamo somministrato due diversi tipi di dieta al modello murino GSDIII: la dieta HP (high protein) ha elevato contenuto di proteine e ridotto contenuto di carboidrati, mentre la dieta GF (glucose free) presenta un contenuto proteico ancora più elevato e nessun contenuto di glucosio. Abbiamo studiato gli effetti di entrambe le diete fino a 12 mesi di età degli animali utilizzando metodiche biochimiche, istologiche, molecolari unite a test funzionali. I topi trattati con la dieta GF hanno notevolmente incrementato le loro capacità funzionali, riuscendo a compiere l'esercizio fino ai 10 mesi di età, mentre i topi non trattati riescono solo fino a 5 mesi di età. Inoltre, la dieta GF ha ridotto l'accumulo di glicogeno in alcuni distretti muscolari e ha ridotto notevolmente la presenza di vacuolizzazione muscolare, caratteristica della GSDIII. A livello epatico, abbiamo riscontrato una riduzione di circa il 20% dell'epatomegalia, altra caratteristica principale della GSDIII. Al contrario, la dieta HP ha migliorato la performance muscolare nei topi giovani, ma anche i topi trattati a 5 mesi di vita non erano più in grado di compiere l'esercizio proposto. I nostri dati mostrano che l'utilizzo di una dieta ricca di proteine associata ad una drastica riduzione dei carboidrati può ridurre la debilitazione muscolare e migliorare il controllo metabolico nella GSDIII.

La collaborazione con il team del Dr. Federico Mingozzi del Genethon (Evry, Francia) ha portato alla pubblicazione sulla rivista Molecular Therapy del lavoro "Rescue of GSDIII phenotype with gene transfer requires liver- and muscle- targeted GDE expression" (Vidal et al., 2018).

In questa collaborazione abbiamo contribuito allo sviluppo dei primi vettori per la terapia genica della GSDIII basata su virus adeno-associati (AAV). Il primo approccio ha previsto la somministrazione di un vettore AAV veicolante il gene GAA (alfaglicosidasi acida). I topi trattati hanno mostrato una riduzione del contenuto di glicogeno epatico, ma non un miglioramento del fenotipo generale. Usando un approccio dual-vector esprime il gene GDE (enzima deramificante) nel tessuto muscolare, è stato ottenuto un miglioramento muscolare, ma non un aumento della glicemia. Invece, l'approccio dual-vector ma con espressione epato-specifica ha mostrato un aumento della glicemia, ma non il miglioramento del fenotipo muscolare. Questi risultati rappresentano la prima proof-of-concept per la terapia genica della GSDIII e sottolineano la necessità della correzione genica sia a livello epatico che muscolare per curare le manifestazioni neuromuscolari e metaboliche della malattia.

Inoltre, la nostra collaborazione con il Prof. Dan Theodorescu dell'Università del Colorado ha portato ad una pubblicazione che investiga il ruolo del gene AGL nella patogenesi del cancro alla

vescica sulla rivista Carcinogenesis dal titolo "Elucidating the role of Agl in bladder carcinogenesis by generation and characterization of genetically engineered mice" (Sottnik et al., 2018).

Il gene AGL è stato recentemente riconosciuto avere un ruolo come soppressore tumorale in modelli di xenotrapianto del tumore della vescica. Inoltre, bassi livelli di espressione del gene AGL nei pazienti sono associati a prognosi sfavorevole. La suscettibilità della vescica sana alla carcinogenesi in presenza di bassi livelli di espressione di AGL è tuttora sconosciuta. Per comprendere meglio questo aspetto, è stato utilizzato un modello murino KO per il gene Agl che ricapitola le caratteristiche biochimiche ed istologiche della GSDIII. I topi KO esposti al carcinogeno N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) hanno un'incidenza maggiore di tumore alla vescica rispetto ai topi wild-type. Per determinare se l'aumentata incidenza di tumore alla vescica sia dovuta alla diminuita espressione del gene Agl nell'urotelio, è stato specificamente sviluppato un modello murino condizionale KO per il gene Agl solo nell'urotelio (Aglcko). I topi Aglcko, a seguito di induzione della carcinogenesi mediante BBN, hanno una maggiore incidenza di tumore alla vescica rispetto ai topi controllo. Esperimenti di RNA sequencing hanno mostrato che ci sono 19 geni differenzialmente espressi nei tumori provenienti dai topi Aglcko rispetto a quelli insorti nei topi controllo. In base a questi dati, è stata identificata una specifica signature 'Agl loss' che è stata in grado di stratificare con successo campioni provenienti da due dataset di pazienti con tumore alla vescica. Questi risultati supportano il ruolo della ridotta espressione del gene AGL nella promozione della carcinogenesi e supportano la valutazione dei livelli di espressione del gene AGL o della ricerca della specifica signature 'Agl loss' nell'urotelio di soggetti a rischio per il cancro alla vescica, come gli anziani fumatori maschi.

-Serena Pagliarani, Sabrina Lucchiari, Gianna Ulzi, Michela Ripolone, Raffaella Violano, Francesco Fortunato, Andreina Bordoni, Stefania Corti, Maurizio Moggio, Nereo Bresolin, Giacomo P. Comi.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Oct;1864(10):3407-3417. Impact factor: 5,108.

- Patrice Vidal, **Serena Pagliarani**, Pasqualina Colella, Helena Costa Verdera, Louisa Jauze, Monika Gjorgjieva, Francesco Puzzo, Solenne Marmier, Fanny Collaud, Marcelo Sola, Severine Charles, **Sabrina Lucchiari**, Laetitia Van Wittenberghe, Alban Vignaud, Bernard Gjata, Isabelle Richard, Pascal Laforet, Edoardo Malfatti, Gilles Mithieux, Fabienne Rajas, **Giacomo Comi**, Giuseppe Ronzitti, and Federico Mingozzi. Mol Ther. 2018 Mar 7;26(3):890-901. Impact factor: 7,008.

- Sottnik JL, Mallareddy V, Chauca-Diaz A, Ritterson Lew C, Owens C, Dancik GM, **Pagliarani S**, **Lucchiari S**, Moggio M, Ripolone M, **Comi GP**, Frierson HF Jr, Clouthier D, Theodorescu D. Carcinogenesis. 2018 Nov 7. Impact factor: 5.072.

Sperimentazioni cliniche nelle patologie neuromuscolari

La ricerca scientifica per la cura delle malattie neuromuscolari viene condotta dal gruppo afferente al Laboratorio di Biochimica e Genetica del Centro Dino Ferrari anche a livello clinico tramite la partecipazione alle sperimentazioni cliniche vigenti, con specifico indirizzo per le distrofinopatie (distrofia muscolare di Duchenne DMD e Distrofia Muscolare di Becker BMD) e l'Amiotrofia Spinale (SMA).

Le sperimentazioni svolte durante il corso del 2018 sono:

1. PTC124-GD-025o-DMD Long term observational study of Translarna Safety and effectiveness in Usual Care.
2. Si è concluso lo studio clinico BN29854 "OLEOS multicenter, open-label, single arm study to evaluate long-term safety, tolerability and effectiveness of 10mg/kg olexosime in patients with SMA"

3. DSC/14/2357/48 “Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy”
4. DSC/14/2357/51 “Open label, long-term safety, tolerability, and efficacy study of GIVINOSTAT in all DMD patients who have been previously treated in one of the GIVINOSTAT studies”
5. DSC/15/2357/53 “A randomised, double blind, placebo controlled study to evaluate the micro-macroscopic effects on muscles, the safety and tolerability, and the efficacy of givinostat in patients with Becker Muscular Dystrophy”
6. BP39056 “A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy”
7. BP39055 “A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients”
8. European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion

Distrofia Muscolare di Duchenne

Diverse sono le mutazioni patogene per la Distrofia muscolare di Duchenne, e alcune terapie approvate o in corso di studio presentano un meccanismo d'azione specifico per il tipo di mutazione. Per il gruppo di pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne portatori di una mutazione non senso, sono state autorizzate da AIFA la prescrizione e la vendita del farmaco Ataluren. La molecola in questione è in grado di promuovere il reading through di mutazioni responsabili di stop codon patologici ed è stato dimostrato che l'assunzione della molecola determina un rallentamento nella progressione della patologia. Gli 11 pazienti seguiti presso il nostro centro e che hanno partecipato alle sperimentazioni internazionali di fase 2 e fase 3 promosse da PTC per valutare sicurezza ed efficacia di Ataluren, sono attualmente arruolati nello studio osservazionale a lungo termine volto a monitorare sicurezza ed efficacia del farmaco (PTC124-GD-025o-DMD).

Fra i pazienti con DMD seguiti presso il nostro centro 12 ragazzi stanno partecipando agli studi internazionali (DSC/14/2357/48 e DSC/14/2357/51) finalizzati a verificare sicurezza ed efficacia di Givinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, la cui assunzione cronica è stato dimostrato essere in grado di modificare i processi degenerativi del muscolo. La biopsia muscolare eseguita ad un anno di distanza dall'inizio dell'assunzione del farmaco aveva infatti dimostrato un aumento del calibro fibrile e una riduzione della quota di sostituzione fibro adiposa rispetto all'atteso nei pazienti arruolati nello studio DSC/11/2357/43 (“A Two-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Histology and Different Clinical Parameters of Givinostat in Ambulant Children with Duchenne Muscular Dystrophy”).

Distrofia Muscolare di Becker (BMD)

La distrofie muscolari di Duchenne e di Becker sono entrambe dovute a mutazioni a carico del gene della distrofina, che portano per assenza (nel primo caso) o alterata funzione (nel secondo caso) della distrofina, a processi di degenerazione fibroadiposa del muscolo. Il nostro gruppo di ricerca ha partecipato alla redazione di un progetto per condurre una sperimentazione clinica volta a testare sicurezza ed efficacia della molecola Givinsotat in un corte di pazienti con BMD.

Tale progetto è stato approvato e finanziato dalla regione Lombardia.

Si tratta di uno studio di fase due in doppio cieco, farmaco contro placebo, che prevede la partecipazione di un gruppo di 50 pazienti affetti da BMD deambulanti che verranno trattati con il farmaco sperimentale per 12 mesi e valutati con prove funzionali e sottoposti a studi morfologici

biotipici (biopsia muscolare) e radiologici (RMN muscolare). Presso il nostro centro sono stati arruolati finora 26 pazienti.

Atrofia Muscolare Spinale

Negli ultimi anni si è ampliata la gamma di molecole in corso di sperimentazione per il trattamento della atrofia muscolare spinale.

In seguito ad approvazione AIFA del 2017, il nostro centro, in quanto riferimento per la gestione delle Malattie Rare, si occupa della prescrizione e somministrazione intratecale dell'oligonucleotide antisense Nusinersen (Spinraza) e delle valutazioni cliniche e funzionali motorie dei pazienti trattati. Afferiscono alla nostra unità operativa 3 pazienti adulti affetti da SMA di tipo III e 4 pazienti pediatrici, tre dei quali affetti da SMA di tipo III e uno affetto da SMA di tipo I.

Per non dimostrata efficacia è stata chiusa la sperimentazione clinica con il farmaco Olesoxime per pazienti affetti da atrofia spinale di tipo II e III.

Sono invece in corso presso il nostro centro le sperimentazioni cliniche con la molecola RO7034067, la cui sicurezza ed efficacia sono in vaglio in uno studio in aperto per pazienti affetti da SMA di tipo I (BP39056 "A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy") e in uno studio randomizzato placebo-controllo per pazienti affetti da SMA di tipi II e III (BP39055 "A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients")

Nel primo studio sono arruolati 2 pazienti mentre nel secondo 4 pazienti.

Il nostro centro è risultato inoltre idoneo per la partecipazione ad un terzo studio che vede la somministrazione della molecola RO7034067 nei pazienti che hanno precedentemente partecipato allo studio BN29854, nel quale veniva valutata l'efficacia di Olesoxime ("OLEOS multicenter, open-label, single arm study to evaluate long-term safety, tolerability and effectiveness of 10mg/kg olesoxime in patients with SMA") o che hanno assunto la dose di carico di Nusinersen (Spinraza). I pazienti verranno arruolati a breve durante i primi mesi del 2019.

Di grande interesse scientifico e clinico per il suo carattere innovativo è l'inizio della sperimentazione clinica con terapia genica per pazienti affetti da Atrofia Muscolare Spinale di tipo I (European, Phase 3, Open-Label, Single-Arm, Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies Delivering AVXS-101 by Intravenous Infusion)

I pazienti arruolabili sono infanti, che non abbiano ancora compiuto il 180° giorno di vita, con una diagnosi genetica confermata e portatori di al massimo 2 copie di SMN2. La terapia consiste in un'unica infusione endovenosa di un vettore virale non patogeno (un adenovirus associato AAV9) clonato per veicolare il gene sano SMN1. Al nostro centro sono stati arruolati e trattati due pazienti durante il mese di dicembre 2018, e come da protocollo di studio sono inseriti in un programma di visite mensili durante le quali vengono rivalutati dal punto di vista clinico neurologico, e funzionale motorio.

Trial randomizzato di fase 3, controllato con placebo, con oligonucleotide antisense, drisapersen, nella distrofia muscolare di Duchenne.

Questo studio randomizzato di fase 3, controllato con placebo, della durata di 48 settimane (DMD114044; NCT01254019) ha valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione sottocutanea di drisapersen al dosaggio di 6 mg/kg/settimana in 186 pazienti deambulanti, di età superiore o uguale a 5 anni, affetti da distrofia muscolare di Duchenne risultante da mutazione trattabile con skipping dell'esone 51. Il drisapersen è stato in generale ben tollerato, con reazioni nel sito di iniezione ed eventi renali riportati come più comuni eventi avversi. Dopo 48 settimane, è

stata osservata una differenza non significativa ($P = 0.415$) nella modifica (di 10,3 metri) rispetto al punteggio di base della distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti (6MWT, end-point di efficacia primario) nel gruppo dei trattati con drisapersen. End-point chiave di efficacia secondaria (North Star Ambulatory Assessment, velocità di salita di 4 gradini, velocità di cammino/corsa dei 10 metri) hanno mostrato risultati analoghi. La mancanza di significatività statistica è stata attribuita prevalentemente ad una grande variabilità dei dati e alla eterogeneità dei gruppi. Il solo incremento della deviazione standard, legato a criteri di inclusione/esclusione meno stringenti, ha ridotto il potere statistico dal pre-specificato 90% all'effettivo 53%. Pertanto, è stata effettuata una analisi post-hoc in 80 pazienti con un test del cammino dei 6 minuti alla baseline compreso tra 300 e 400 metri e l'abilità di rialzarsi dal pavimento. In questa sottopopolazione è stato osservato un incremento significativo nel test del cammino dei 6 minuti di 35.4 metri ($P = 0.039$) in favore del gruppo trattato con drisapersen. I risultati suggeriscono che il drisapersen possa portare un beneficio in una popolazione meno compromessa di pazienti con distrofia muscolare di Duchenne.

Goemans N, Mercuri E, Belousova E, Komaki H, Dubrovsky A, McDonald CM, Kraus JE, Loubakos A, Lin Z, Campion G, Wang SX, Campbell C; DEMAND III study group. *Neuromuscul Disord.* 2018 Jan;28(1):4-15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.10.004. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29203355

ELENCO PUBBLICAZIONI

Mauri E, Dilella R, Boccazzi A, Ronchi D, Piga D, Triulzi F, Gagliardi D, Brusa R, Faravelli I, Bresolin N, Magri F, Corti S, Comi GP.

Subclinical Leber's hereditary optic neuropathy with pediatric acute spinal cord onset: more than meets the eye.

BMC Neurol. 2018 Dec 27;18(1):220. doi: 10.1186/s12883-018-1227-9. PMID: 30591017
I.F. 2.17

Abati E, Faravelli I, Magri F, Govoni A, Velardo D, Gagliardi D, Mauri E, Brusa R, Bresolin N, Fabio G, Comi GP, Carrabba M, Corti S.

Central Nervous System Involvement in Common Variable Immunodeficiency: A Case of Acute Unilateral Optic Neuritis in a 26-Year-Old Italian Patient.

Front Neurol. 2018 Nov 30;9:1031. doi: 10.3389/fneur.2018.01031. eCollection 2018. PMID: 30555409
I.F. 3.50

Farini A, Gowran A, Bella P, Sitzia C, Scopece A, Castiglioni E, Rovina D, Nigro P, Villa C, Fortunato F, Comi GP, Milano G, Pompilio G, Torrente Y.

Fibrosis Rescue Improves Cardiac Function in Dystrophin-Deficient Mice and Duchenne Patient-Specific Cardiomyocytes by Immunoproteasome Modulation.

Am J Pathol. 2018 Nov 16. pii: S0002-9440(18)30370-5. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.010. [Epub ahead of print] PMID: 30448404
I.F. 4.06

Sottnik JL, Mallareddy V, Chauca-Diaz A, Ritterson Lew C, Owens C, Dancik GM, Pagliarini S, Lucchiari S, Moggio M, Ripolone M, Comi GP, Frierson HF Jr, Clouthier D, Theodorescu D.

Elucidating the role of Agl in bladder carcinogenesis by generation and characterization of genetically engineered mice.

Carcinogenesis. 2018 Nov 7. doi: 10.1093/carcin/bgy139. [Epub ahead of print] PMID: 30403777
I.F. 5.07

Borsani O, Piga D, Costa S, Govoni A, Magri F, Artoni A, Cinnante CM, Fagiolarini G, Ciscato P, Moggio M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Stormorken Syndrome Caused by a p.R304W STIM1 Mutation: The First Italian Patient and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Oct 15;9:859. doi: 10.3389/fneur.2018.00859. eCollection 2018. PMID: 30374325

I.F. 3.50

Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, Picillo E, Fiorillo C, D'Amico A, Maggi L, Ruggiero L, Vercelli L, Magri F, Fattori F, Torella A, Ergoli M, Rubegni A, Fanin M, Musumeci O, Bleecker J, Peverelli L, Moggio M, Mercuri E, Toscano A, Mora M, Santoro L, Mongini T, Bertini E, Bruno C, Minetti C, Comi GP, Santorelli FM, Angelini C, Politano L, Piluso G, Nigro V.

Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients.

Genes (Basel). 2018 Oct 26;9(11). pii: E524. doi: 10.3390/genes9110524. PMID: 30373198

I.F. 3.19

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy.

Stem Cell Reports. 2018 Nov 13;11(5):1185-1198. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.007. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344007

I.F. 6.53

Bersano A, Bedini G, Markus HS, Vitali P, Colli-Tibaldi E, Taroni F, Gellera C, Baratta S, Mosca L, Carrera P, Ferrari M, Cereda C, Grieco G, Lanfranconi S, Mazucchelli F, Zarcone D, De Lodovici ML, Bono G, Boncoraglio GB, Parati EA, Calloni MV, Perrone P, Bordo BM, Motto C, Agostoni E, Pezzini A, Padovani A, Micieli G, Cavallini A, Molini G, Sasanelli F, Sessa M, Comi G, Checcarelli N, Carmerlingo M, Corato M, Marcheselli S, Fusi L, Grampa G, Uccellini D, Beretta S, Ferrarese C, Incorvaia B, Tadeo CS, Adobbati L, Silani V, Faragò G, Trobia N, Grond-Ginsbach C, Candelise L; Lombardia GENS-group.

The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL.

J Neurol. 2018 Dec;265(12):2934-2943. doi: 10.1007/s00415-018-9072-8. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311053

I.F. 3.78

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellecchia MT, Vallelunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of Multiple System Atrophy.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec;1864(12):3588-3597. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.018. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30254015

I.F. 5.10

Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P, McIntosh J, Peltz SW; Ataluren Phase 2b Study Group.

The relationship between deficit in digit span and genotype in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy.

Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1215-e1219. doi: 10.1212/WNL.0000000000006245. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30135256

I.F. 8.05

Abati E, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Preconditioning and Cellular Engineering to Increase the Survival of Transplanted Neural Stem Cells for Motor Neuron Disease Therapy.

Mol Neurobiol. 2018 Aug 17. doi: 10.1007/s12035-018-1305-4. [Epub ahead of print] Review. PMID: 30120734

I.F. 5.07

Gagliardi D, Faravelli I, Villa L, Pero G, Cinnante C, Brusa R, Mauri E, Tresoldi L, Magri F, Govoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Bilateral Cavernous Carotid Aneurysms: Atypical Presentation of a Rare Cause of Mass Effect. A Case Report and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Aug 2;9:619. doi: 10.3389/fneur.2018.00619. eCollection 2018. PMID: 30116219

I.F. 3.50

Ripolone M, Lucchini V, Ronchi D, Fagiolari G, Bordoni A, Fortunato F, Mondello S, Bonato S, Meregalli M, Torrente Y, Corti S, Comi GP, Moggio M, Sciacco M.

Purkinje cell COX deficiency and mtDNA depletion in an animal model of spinocerebellar ataxia type 1.

J Neurosci Res. 2018 Sep;96(9):1576-1585. doi: 10.1002/jnr.24263. PMID: 30113722

I.F. 2.66

Pagliarani S, Lucchiari S, Ulzi G, Ripolone M, Violano R, Fortunato F, Bordoni A, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Comi GP.

Glucose-free/high-protein diet improves hepatomegaly and exercise intolerance in glycogen storage disease type III mice.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Oct;1864(10):3407-3417. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.07.031. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076962

I.F. 5.10

Perego MGL, Taiana M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

R-Loops in Motor Neuron Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s12035-018-1246-y. [Epub ahead of print] Review. PMID: 30047099

I.F. 5.07

Fiorelli EM, Carandini T, Gagliardi D, Bozzano V, Bonzi M, Tobaldini E, Comi GP, Scarpini EA, Montano N, Solbiati M.

Secondary prevention of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis.

Intern Emerg Med. 2018 Dec;13(8):1287-1303. doi: 10.1007/s11739-018-1909-8. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032341

I.F. 2.45

Rizzuti M, Filosa G, Melzi V, Calandriello L, Dioni L, Bollati V, Bresolin N, Comi GP, Barabino S, Nizzardo M, Corti S.

MicroRNA expression analysis identifies a subset of downregulated miRNAs in ALS motor neuron progenitors.

Sci Rep. 2018 Jul 4;8(1):10105. doi: 10.1038/s41598-018-28366-1. PMID: 29973608

I.F. 4.12

Altamura C, Lucchiari S, Sahbani D, Ulzi G, Comi GP, D'Ambrosio P, Petillo R, Politano L, Vercelli L, Mongini T, Dotti MT, Cardani R, Meola G, Lo Monaco M, Matthews E, Hanna MG, Carratù MR, Conte D, Imbrici P, Desaphy JF.

The analysis of myotonia congenita mutations discloses functional clusters of amino acids within the CBS2 domain and the C-terminal peptide of the CLC-1 channel.

Hum Mutat. 2018 Sep;39(9):1273-1283. doi: 10.1002/humu.23581. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29935101

I.F. 5.35

Meseguer S, Panadero J, Navarro-González C, Villarroja M, Boutoual R, Comi GP, Armengod ME.

The MELAS mutation m.3243A>G promotes reactivation of fetal cardiac genes and an epithelial-mesenchymal transition-like program via dysregulation of miRNAs.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Sep;1864(9 Pt B):3022-3037. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.06.014. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29928977

I.F. 5.10

Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V.

Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease.

Neuromuscul Disord. 2018 Jul;28(7):586-591. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.011. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29880332

I.F. 2.48

Esposito P, Estienne L, Serpieri N, Ronchi D, Comi GP, Moggio M, Peverelli L, Bianzina S, Rampino T.

Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury.

Am J Kidney Dis. 2018 Jun;71(6):A12-A14. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.009. Erratum in: Am J Kidney Dis. 2018 Sep;72(3):468. PMID: 29801551

I.F. 7.12

Brusa R, Magri F, Papadimitriou D, Govoni A, Del Bo R, Ciscato P, Savarese M, Cinnante C, Walter MC, Abicht A, Bulst S, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Nigro V, Comi GP.

A new case of limb girdle muscular dystrophy 2G in a Greek patient, founder effect and review of the literature.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):532-537. doi: 10.1016/j.nmd.2018.04.006. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29759638

I.F. 2.48

Domanin M, Lanfranconi S, Romagnoli S, Runza L, Cortini F, Comi GP, Gabrielli L.

A Rare Cause of Juvenile Stroke: Extracranial Carotid Artery Aneurysm with Venous Complete Reconstruction of the Carotid Bifurcation.

Pediatr Neurosurg. 2018;53(4):275-279. doi: 10.1159/000487089. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29694968

I.F. 0.81

Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L, Tesei S, Riboldazzi G, Di Fonzo A, Locci C, Trezzi I, Zangaglia R, Cereda C, D'Alfonso S, Magnani C, Comi GP, Bono G, Pacchetti C, Cantello R, Goldwurm S, Comi C.

The Length of SNCA Rep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease.

Front Neurol. 2018 Mar 29;9:213. doi: 10.3389/fneur.2018.00213. eCollection 2018. PMID: 29662465
I.F. 3.50

Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, Ticozzi N, Faghri F, Chia R, Dominov JA, Kenna BJ, Nalls MA, Keagle P, Rivera AM, van Rheenen W, Murphy NA, van Vugt JJFA, Geiger JT, Van der Spek RA, Pliner HA, Shankaracharya, Smith BN, Marangi G, Topp SD, Abramzon Y, Gkazi AS, Eicher JD, Kenna A; ITALSGEN Consortium, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Riva N, Mandrioli J, Caponnetto C, Battistini S, Volanti P, La Bella V, Conforti FL, Borghero G, Messina S, Simone IL, Trojsi F, Salvi F, Logullo FO, D'Alfonso S, Corrado L, Capasso M, Ferrucci L; Genomic Translation for ALS Care (GTAC) Consortium, Moreno CAM, Kamalakaran S, Goldstein DB; ALS Sequencing Consortium, Gitler AD, Harris T, Myers RM; NYGC ALS Consortium, Phatnani H, Musunuri RL, Evani US, Abhyankar A, Zody MC; Answer ALS Foundation, Kaye J, Finkbeiner S, Wyman SK, LeNail A, Lima L, Fraenkel E, Svendsen CN, Thompson LM, Van Eyk JE, Berry JD, Miller TM, Kolb SJ, Cudkowicz M, Baxi E; Clinical Research in ALS and Related Disorders for Therapeutic Development (CReATe) Consortium, Benatar M, Taylor JP, Rampersaud E, Wu G, Wu J; SLAGEN Consortium, Lauria G, Verde F, Fogh I, Tiloca C, Comi GP, Sorarù G, Cereda C; French ALS Consortium, Corcia P, Laaksovirta H, Myllykangas L, Jansson L, Valori M, Ealing J, Hamdalla H, Rollinson S, Pickering-Brown S, Orrell RW, Sidle KC, Malaspina A, Hardy J, Singleton AB, Johnson JO, Arepalli S, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Al-Sarraj S, King A, Troakes C, Vance C, de Belleruche J, Baas F, Ten Asbroek ALMA, Muñoz-Blanco JL, Hernandez DG, Ding J, Gibbs JR, Scholz SW, Floeter MK, Campbell RH, Landi F, Bowser R, Pulst SM, Ravits JM, MacGowan DJL, Kirby J, Pioro EP, Pamphlett R, Broach J, Gerhard G, Dunckley TL, Brady CB, Kowall NW, Troncoso JC, Le Ber I, Mouzat K, Lumbroso S, Heiman-Patterson TD, Kamel F, Van Den Bosch L, Baloh RH, Strom TM, Meitinger T, Shatunov A, Van Eijk KR, de Carvalho M, Kooyman M, Middelkoop B, Moisse M, McLaughlin RL, Van Es MA, Weber M, Boylan KB, Van Blitterswijk M, Rademakers R, Morrison KE, Basak AN, Mora JS, Drory VE, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Hardiman O, Williams KL, Fifita JA, Nicholson GA, Blair IP, Rouleau GA, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Al-Chalabi A; Project MinE ALS Sequencing Consortium, Rogaeva E, Zinman L, Ostrow LW, Maragakis NJ, Rothstein JD, Simmons Z, Cooper-Knock J, Brice A, Goutman SA, Feldman EL, Gibson SB, Taroni F, Ratti A, Gellera C, Van Damme P, Robberecht W, Fratta P, Sabatelli M, Lunetta C, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH, Camu W, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Brown RH Jr, van den Berg LH, Veldink JH, Harms MB, Glass JD, Stone DJ, Tienari P, Silani V, Chiò A, Shaw CE, Traynor BJ, Landers JE.

Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene.

Neuron. 2018 Mar 21;97(6):1268-1283.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.027. PMID: 29566793
I.F. 14.31

Mantero V, Lucchiari S, Balgera R, Comi GP, Salmaggi A, Rigamonti A.

Novel Lys215Asn mutation in an Italian family with Thomsen myotonia.

Neurol Sci. 2018 Aug;39(8):1491-1492. doi: 10.1007/s10072-018-3311-8. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29546603

I.F. 2.28

Savarese M, Maggi L, Vihola A, Jonson PH, Tasca G, Ruggiero L, Bello L, Magri F, Giugliano T, Torella A, Evilä A, Di Fruscio G, Vanakker O, Gibertini S, Vercelli L, Ruggieri A, Antozzi C, Luque H, Janssens S, Pasanisi MB, Fiorillo C, Raimondi M, Ergoli M, Politano L, Bruno C,

Rubegni A, Pane M, Santorelli FM, Minetti C, Angelini C, De Bleecker J, Moggio M, Mongini T, Comi GP, Santoro L, Mercuri E, Pegoraro E, Mora M, Hackman P, Udd B, Nigro V.

Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients With Muscle Disorders.

JAMA Neurol. 2018 May 1;75(5):557-565. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4899. PMID: 29435569
I.F. 11.46

Vidal P, Pagliarani S, Colella P, Costa Verdera H, Jauze L, Gjorgjieva M, Puzzo F, Marmier S, Collaud F, Simon Sola M, Charles S, Lucchiari S, van Wittenberghe L, Vignaud A, Gjata B, Richard I, Laforet P, Malfatti E, Mithieux G, Rajas F, Comi GP, Ronzitti G, Mingozi F.

Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression.

Mol Ther. 2018 Mar 7;26(3):890-901. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.12.019. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29396266

I.F. 7.00

Tamanini S, Comi GP, Corti S.

In Vivo Transient and Partial Cell Reprogramming to Pluripotency as a Therapeutic Tool for Neurodegenerative Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6850-6862. doi: 10.1007/s12035-018-0888-0. Epub 2018 Jan 20. Review. PMID: 29353456

I.F. 5.07

Ramirez A, Crisafulli SG, Rizzuti M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Nizzardo M.

Investigation of New Morpholino Oligomers to Increase Survival Motor Neuron Protein Levels in Spinal Muscular Atrophy.

Int J Mol Sci. 2018 Jan 6;19(1). pii: E167. doi: 10.3390/ijms19010167. PMID: 29316633

I.F. 3.68

Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilella R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A.

A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN

Parkinsonism Relat Disord. 2018 Mar;48:109-111. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.025. Epub 2017 Dec 27. No abstract available. PMID: 29295770

I.F. 4.72

Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S.

Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy.

Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6307-6318. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9. Epub 2018 Jan 2. Review. PMID: 29294245

I.F. 5.07

Goemans N, Mercuri E, Belousova E, Komaki H, Dubrovsky A, McDonald CM, Kraus JE, Loubakos A, Lin Z, Campion G, Wang SX, Campbell C; DEMAND III study group.

A randomized placebo-controlled phase 3 trial of an antisense oligonucleotide, drisapersen, in Duchenne muscular dystrophy.

Neuromuscul Disord. 2018 Jan;28(1):4-15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.10.004. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29203355

I.F. 2.48

Abati E, Corti S.

Pregnancy outcomes in women with spinal muscular atrophy: A review.

J Neurol Sci. 2018 May 15;388:50-60. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.001. Epub 2018 Mar 2. Review.

PMID: 29627031
I.F. 2.28

Abati E, Di Fonzo A, Corti S.

In vitro models of multiple system atrophy from primary cells to induced pluripotent stem cells.

J Cell Mol Med. 2018 May;22(5):2536-2546. doi: 10.1111/jcmm.13563. Epub 2018 Mar 4. Review. PMID: 29502349

I.F. 4.30

Parente V, Corti S.

Advances in spinal muscular atrophy therapeutics.

Ther Adv Neurol Disord. 2018 Feb 5;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501. eCollection 2018. Review. PMID: 29434670

I.F. 2.08

Ronchi D, Piga D, Lamberti S, Sciacco M, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Pietro Comi G.

Reply: DGUOK recessive mutations in patients with CPEO, mitochondrial myopathy, parkinsonism and mtDNA deletions.

Brain. 2018 Jan 1;141(1):e4. doi: 10.1093/brain/awx302. No abstract available. PMID: 29228135
I.F. 10.84

Magri F, Vanoli F, Corti S.

miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy.

J Cell Mol Med. 2018 Feb;22(2):755-767. doi: 10.1111/jcmm.13450. Epub 2017 Nov 21. Review. PMID: 29160009

I.F. 4.30

Faravelli I, Corti S.

MicroRNA-Directed Neuronal Reprogramming as a Therapeutic Strategy for Neurological Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 May;55(5):4428-4436. doi: 10.1007/s12035-017-0671-7. Epub 2017 Jun 29. Review. PMID: 28664454

I.F. 5.07

Crisafulli SG, Brajkovic S, Cipolat Mis MS, Parente V, Corti S.

Therapeutic Strategies Under Development Targeting Inflammatory Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Mol Neurobiol. 2018 Apr;55(4):2789-2813. doi: 10.1007/s12035-017-0532-4. Epub 2017 Apr 28. Review. PMID: 28455693

I.F. 5.07

Rinchetti P, Rizzuti M, Faravelli I, Corti S.

MicroRNA Metabolism and Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Mol Neurobiol. 2018 Mar;55(3):2617-2630. doi: 10.1007/s12035-017-0537-z. Epub 2017 Apr 18. Review. PMID: 28421535

I.F. 5.07

ATTIVITÀ DEL LABORATORIO DI NEUROIMMUNOLOGIA CLINICA - ANNO 2018

Prof. Giacomo P. Comi
Dott.ssa Domenica Saccomanno

Neurologo
Biologa

Laboratorio di Neuroimmunologia: Certificazione di qualità INSTAND (europeo) anno 2018 inerente la diagnostica delle neuropatie periferiche disimmuni e delle sindromi neurologiche paraneoplastiche.

Diagnostica:

Il Laboratorio di Neuroimmunologia si occupa del dosaggio dei principali anticorpi associati a neuropatie periferiche (NP) disimmuni quali: polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP), neuropatia motoria multifocale (MMN), neuropatia sensitivo-motoria demielinizzante associata a gammopatia monoclonale IgM, sindrome di Guillain Barré (GBS), sue varianti e la sindrome di Miller Fisher (MFS). Si occupa altresì del dosaggio di anticorpi anti-neurone/cervelletto associati alle sindromi neurologiche paraneoplastiche quali: Sindrome di Stiff-person, Atassia cerebellare, Encefalite limbica, Encefalomielite e la Lambert-Eaton Myasthenic Syndrom (LEMS) mediante tecniche di immunofluorescenza indiretta ed immunoblot. Presso il nostro laboratorio è possibile eseguire la ricerca dei seguenti anticorpi: anti- HuD, Yo, Ri, CV2, Amfifisina, Ma1, Ma2, SOX1, Tr, Zic4 e GAD65. Anticorpi anti-MAG ed anticorpi anti-gangliosidi.

Ricerca:

Studio di collaborazione con l'Unità di Sclerodermia dell'Immunologia Clinica della Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Responsabile Dott. Beretta Lorenzo ed il Laboratorio di Autoimmunità del Devoto della nostra Fondazione.

AUTOANTICORPI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLERODERMIA SISTEMICA CON COINVOLGIMENTO INTESTINALE

La sclerodermia sistemica (SSc) è una rara patologia autoimmune a carico del tessuto connettivo che colpisce la cute e gli organi interni (intestino, polmoni e reni) portando progressivamente a fibrosi e perdita di funzionalità. Il 90% dei pazienti sclerodermici presenta delle problematiche dell'apparato gastrointestinale, ma solo il 40% lo manifesta clinicamente. Le cause di tale coinvolgimento sono molteplici e non del tutto ancora note: il primo evento potrebbe essere rappresentato da un danno delle fibre nervose con atrofia muscolare e comparsa di fibrosi, ma un ruolo importante potrebbe essere anche esercitato dal sistema immunitario.

Tutti i pazienti sclerodermici sono positivi agli anticorpi anti-nucleo (ANA); i cosiddetti anticorpi SSc-specifici: anti-DNA topoisomerasi I (anti Scl-70), anti-RNA polimerasi III e anti-centromero, che mostrano una forte associazione con la malattia. In letteratura è stata riportata la presenza di anticorpi neuronali anti-mienterici in pazienti sclerodermici con coinvolgimento gastrointestinale, che mostravano una reattività Hu-like in immunofluorescenza su intestino di ratto, visibile dopo opportuno assorbimento del siero con estratto di timo, al fine di eliminare gli ANA presenti in tutti i campioni dei pazienti sclerodermici.

La reattività anti-HuD su cervelletto è caratteristica di pazienti con sindrome neurologica paraneoplastica, ma è stata osservata anche su plesso mienterico in pazienti con pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIPO) e con aganglionite intestinale non paraneoplastica.

Nell'ipotesi di una possibile origine primariamente neuropatica alla base della sintomatologia esofagea ed intestinale della SSc, abbiamo ricercato nel siero dei pazienti l'eventuale presenza di anticorpi diretti contro i neuroni del plesso mienterico.

I sieri dei pazienti affetti da SSc con coinvolgimento più o meno severo, sono stati inizialmente testati mediante immunofluorescenza indiretta (IIF) su cervelletto ed intestino di primato, tenendo anche conto della positività ANA e tra quelli positivi, alcuni di loro hanno mostrato una fluorescenza molto intensa su entrambi i tessuti. Pazienti con pattern ANA centromerico sono stati esclusi in quanto osservabili solo utilizzando come substrato cellule Hep-2. Il preassorbimento del siero con estratto di timo non ha determinato la negativizzazione degli ANA, che sono stati quindi tipizzati e quantificati dal Laboratorio di Autoimmunità, con riscontro di anticorpi anti-Scl-70 SSc-specifici.

Lo scopo del pre-assorbimento è quello di eliminare la reattività ANA, al fine di osservare su cervelletto e sul plesso mienterico una fluorescenza più o meno intensa simile alla reattività anti-Hu dei pazienti neurologici paraneoplastici, con staining però più debole nel nucleo e più intensa nel citoplasma. Sono stati quindi selezionati alcuni campioni di pazienti sclerodermici positivi agli anticorpi anti-Scl-70 a diverso titolo, su cui è stato eseguito un preassorbimento con l'antigene Scl-70.

Come controlli sono stati utilizzati l'anticorpo anti-HuD purificato ed il siero positivo agli anticorpi anti-Hu di un paziente con sindrome paraneoplastica. E' stato osservato il comportamento sia del siero non trattato sia di quello trattato con differenti diluizioni di antigene Scl-70, al fine di ottenere l'assorbimento anticorpale e quindi la negativizzazione degli anticorpi anti-Scl-70.

Come previsto, l'IIF dei controlli Hu ha mostrato una reattività selettiva ed intensa per i nuclei delle cellule neuronali del plesso mienterico ed un pattern di fluorescenza nucleare diffusa nei sieri dei pazienti sclerodermici non trattati. In alcuni campioni trattati con l'antigene Scl-70 la reattività è risultata completamente scomparsa, in particolare, nel campione di un paziente con un basso titolo di anticorpi anti-Scl-70 che presentava una marcata fluorescenza dei nuclei del plesso mienterico prima del preassorbimento. In altri pazienti è stata rilevata una diminuzione diffusa senza riuscire a discriminare la permanenza di una possibile reattività Hu-like. Ulteriori studi sono necessari per verificare l'eventuale presenza o meno di una reattività diretta contro una delle diverse proteine specifiche dei neuroni della famiglia Hu (B,C e D).

LABORATORIO CELLULE STAMINALI NEURALI

Responsabile:

Prof.ssa Stefania Corti

Medici:

Dott. Irene Favarelli

Dott. Alessandra Govoni

Dott. Delia Gagliardi

Dott. Elena Abati

Dott. Gianluca Costamagna

Biologi:

Dott. Sabrina Salani

Dott. Federica Rizzo

Dott. Valeria Parente

Dott. Giulia Forotti

Biotecnologi

Dott. Monica Nizzardo

Dott. Paola Rinchetti

Dott. Mafalda Rizzuti

Dott. Michela Taiana

Dott. Valentina Melzi

Dott. Margherita Bersani

Dott. Silvia Bono

Dott. Noemi Galli

Dott. Fabio Biella

PRODUTTIVITÀ SCIENTIFICA 2018

Il Laboratorio di Cellule Staminali Neurali dedica la sua attività di ricerca allo studio dei meccanismi patogenetici e allo sviluppo di strategie terapeutiche cellulari e molecolari relative alle malattie del motoneurone, neurodegenerative e neuromuscolari. In particolare le patologie oggetto di studio sono l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), l'Atrofia Muscolare Spinale con Distress Respiratorio (SMARD1), entrambe ad esordio infantile, la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), ad esordio adulto, e le neuropatie ereditarie come la Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2A (CMT2A). I meccanismi molecolari delle patologie e le potenzialità terapeutiche delle nuove strategie sviluppate sono valutati *in vitro* in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) che si ottengono dalla riprogrammazione di cellule somatiche adulte che quindi offrono la possibilità di poter utilizzare modelli cellulari paziente specifici. Le iPSC inoltre sono utilizzate anche come sorgente cellulare per strategie di tipo cellulo-mediato che vede nel trapianto di cellule staminali un possibile approccio terapeutico per le malattie neurodegenerative come le malattie del motoneurone, sia attraverso la sostituzione cellulare che con meccanismi di tipo neuroprotettivo. Nel nostro laboratorio sono studiate inoltre strategie di terapia genica che prevedono l'utilizzo di vettori adeno-associati (AAV) e di terapia molecolare con oligonucleotidi in particolare con chimica morfolino. Sono qui presentati in sintesi i risultati ottenuti dalle nostre ricerche nel 2018.

Finestra terapeutica e sua correlazione con i meccanismi patogenetici dell'Atrofia Muscolare Spinale. (Govoni et al., 2018)

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare autosomica recessiva caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni (MN) inferiori nel midollo spinale e nel tronco encefalico, che si traduce clinicamente in una debolezza e perdita del tono muscolare progressiva, che porta a exitus prematuramente a causa di complicanze respiratorie. L'identificazione di mutazioni nel gene SMN1 come causative della SMA ha portato allo sviluppo di strategie terapeutiche sperimentali al fine di aumentare l'espressione della proteina SMN, inclusi gli oligonucleotidi antisenso, piccole molecole utilizzabili come strumento di terapia molecolare, che finora hanno mostrato risultati promettenti. La tempistica dell'intervento terapeutico è cruciale poiché la maggior quota della degenerazione nei MN avviene nei primi mesi di vita nei pazienti con SMA di tipo 1, ossia la forma più grave e comune di SMA. Tuttavia, non è stata ancora identificata una finestra temporale precisa per l'intervento terapeutico. I dati ottenuti da studi *in vivo* su modelli murini e animali di grandi dimensioni hanno suggerito che un intervento terapeutico precoce per la SMA correli con migliori prestazioni motorie, sopravvivenza incrementata e miglioramento del fenotipo patologico. In effetti, la necessità di compensare la perdita della funzione della proteina SMN sembra diminuire durante l'età adulta (anche se la capacità di riparazione post-sintomatica del nervo periferico sembra rimanga compromessa), suggerendo la possibilità di una riduzione graduale della somministrazione della terapia nel decorso della malattia. Inoltre, recenti studi clinici su bambini affetti da SMA di tipo 1 hanno mostrato un più rapido raggiungimento delle tappe di sviluppo motorio e una diminuzione della gravità della malattia quando la terapia è stata somministrata in età precoce e prima dei sintomi e segni della malattia. Infine, questi risultati evidenziano l'importanza dello screening neonatale per la SMA per facilitare la diagnosi precoce consentendo di somministrare al paziente i trattamenti disponibili mentre sono ancora nella fase presintomatica.

-Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S.

Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy.

MolNeurobiol. 2018 Aug;55(8):6307-6318. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9. Epub 2018 Jan 2. IF: 5.076

Progressi nella terapia dell'Atrofia Muscolare Spinale (Parente et al., 2018)

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare ereditaria recessiva progressiva, caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni inferiori nel midollo spinale e nel tronco encefalico, che porta a debolezza e atrofia muscolare. La SMA rappresenta attualmente la causa genetica più comune di mortalità infantile. La SMA è causata dalla riduzione della proteina SMN dovuta a mutazioni, spesso delezioni, nel gene SMN1. In assenza di trattamenti in grado di modificare il decorso della malattia, un grosso carico ricade sui pazienti e sulle loro famiglie. Una maggiore conoscenza delle basi molecolari della patogenesi della SMA ha alimentato lo sviluppo di potenziali approcci terapeutici qui illustrati. Nusinersen, un oligonucleotide antisense modificato che modula lo splicing del trascritto dell'mRNA di SMN2, è il primo farmaco approvato per tutti i tipi di SMA. Inoltre, la prima sperimentazione clinica di terapia genica con l'utilizzo di vettori virali adeno-associati (AAV) codificanti SMN ha riportato risultati positivi nella sopravvivenza e nel raggiungimento degli obiettivi motori fondamentali. Inoltre, sono in programma altre strategie, tra cui la modulazione dei trascritti SMN2, la neuroprotezione e il targeting di un numero crescente di altri bersagli periferici, incluso il muscolo scheletrico. Sulla base di questa premessa, è ragionevole aspettarsi che gli approcci terapeutici volti a trattare la SMA saranno presto modificati e migliorati in modo significativo. In questa revisione della letteratura sono state discusse le sfide relative allo sviluppo di nuovi trattamenti per i pazienti con SMA e sono stati descritti gli scenari attuali e futuri all'inizio di una nuova era di trattamenti efficaci.

- Parente V, Corti S.

Advances in spinal muscular atrophy therapeutics.

Ther Adv Neurol Disord. 2018 Feb 5;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501.

E Collection 2018. IF: 4.750

Strategie terapeutiche in corso di sviluppo mirate a modulare i meccanismi infiammatori nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (Crisafulli et al., 2018)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurologica caratterizzata dalla progressiva perdita di motoneuroni (MN) corticali, bulbari e spinali. La manifestazione principale della SLA è una progressiva paralisi che porta alla morte in un lasso di tempo compreso tra 3 e 5 anni dopo l'esordio della malattia. Nonostante l'analoga conclusione in una degenerazione neuronale, la patogenesi è varia e nessuna causa comune di danno neuronale è stata identificata fino ad oggi. Il danno neuronale mediato dall'infiammazione è sempre più riconosciuto come un importante fattore che promuove la progressione della malattia e amplifica i processi di degenerazione dei MN. L'attivazione neuroimmune non è solo una reazione fisiologica alla morte autonoma delle cellule, ma è una componente attiva della morte cellulare non autonoma. Tale fenomeno è stato dimostrato essere un meccanismo comune in molti disturbi umani caratterizzati da neurodegenerazione progressiva, pertanto rappresenta un obiettivo terapeutico interessante. Ad oggi, non è stata identificata una popolazione cellulare specifica responsabile. I dati esistenti suggeriscono una complessa interazione tra cellule immunitarie residenti e cellule non residenti, come monociti e linfociti T, ed una disregolazione nel profilo delle citochine. In questa revisione della letteratura sono stati sintetizzati i più importanti meccanismi coinvolti nella reazione infiammatoria nella SLA e i nuovi strumenti terapeutici finalizzati a ridurre l'infiammazione per migliorare la funzionalità motoria e la sopravvivenza. Inoltre sono stati discussi gli studi clinici completi, in corso o pianificati, che mirano a modificare il rapido e fatale decorso di questa malattia. Sono stati inoltre descritti alcuni composti anti-infiammatori che sono attualmente sottoposti a studi preclinici e nuovi bersagli molecolari.

- Crisafulli SG, Brajkovic S, Cipolat Mis MS, Parente V, Corti S.

Therapeutic Strategies Under Development Targeting Inflammatory Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Riprogrammazione transitoria e parziale *in vivo* delle cellule verso la pluripotenza come strumento terapeutico per le malattie neurodegenerative. (Tamanini et al., 2018)

Le malattie umane in cui un particolare tipo cellulare degenera, come le malattie neurodegenerative, teoricamente possono essere trattate terapeuticamente mediante la sostituzione delle cellule perse. Una possibile strategia per la sostituzione cellulare è il trapianto di cellule esogene, ma ora la sostituzione cellulare può essere ottenuta anche con la riprogrammazione *in situ*. In effetti, molti di questi disturbi dipendono dall'età e strategie "ringiovanenti" basate su modificazioni epigenetiche cellulari rappresentano un possibile approccio per contrastare la progressione della malattia. In questo contesto, la riprogrammazione transitoria e/o parziale delle cellule somatiche adulte verso la pluripotenza può essere uno strumento promettente per la neurorigenerazione. L'aumento di espressione temporaneo e controllato *in vivo* dei fattori di riprogrammazione di Yamanaka (Oct3/4, Sox2, Klf4 e c-Myc (OSKM)) è stato dimostrato fattibile in diversi contesti sperimentali e potrebbe essere impiegato per facilitare la rigenerazione tissutale *in situ*; questa rigenerazione può essere ottenuta sia producendo nuove cellule staminali/precursori, senza le difficoltà poste dal trapianto di cellule esogene, sia modificando l'epigenetica della cellula adulta rendendola simile ad una cellula più giovane. Il rischio di questa procedura risiede nella possibile mancanza di un perfetto controllo del processo, che potrebbe portare potenzialmente ad un fenotipo cellulare oncogenico o imprevisto. Recenti studi hanno suggerito che questi limiti possono essere superati da un regime ciclico strettamente controllato di espressione di OSKM a breve termine *in vivo* che impedisca una completa riprogrammazione allo stato pluripotente ed eviti sia la tumorigenesi sia la presenza di cellule indifferenziate indesiderate. D'altra parte, questa strategia può migliorare la rigenerazione dei tessuti a scopi terapeutici anche nelle malattie neurologiche legate all'invecchiamento. Questi dati potrebbero aprire la strada a ulteriori ricerche sul potenziale terapeutico della riprogrammazione *in vivo* nella medicina rigenerativa.

- Tamanini S, Comi GP, Corti S. In Vivo Transient and Partial Cell Reprogramming to Pluripotency as a Therapeutic Tool for Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2018 Aug;55(8):6850-6862. doi: 10.1007/s12035-018-0888-0. Epub 2018 Jan 20. PubMed PMID: 29353456. IF: 5.076

La diminuzione dei livelli di acido glutammico decarbossilasi nei cervelli di *Drosophila* TDP-43-null provoca la paralisi influenzando l'organizzazione delle sinapsi neuromuscolari. (Romano et al., 2018)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce il sistema motorio, comprendente i motoneuroni e cellule gliali associate. Di conseguenza, l'alterazione nei neuroni o nella glia della funzione di TDP-43 provoca la paralisi dovuta alla degenerazione delle sinapsi neuromuscolari nella *Drosophila*. Per identificare le molecole ed i meccanismi responsabili, abbiamo eseguito un'analisi proteomica genome-wide per determinare le differenze nell'espressione proteica nelle mosche wild-type e TDP-43-minus. I dati ottenuti hanno stabilito che gli insetti mutanti presentano livelli ridotti dell'enzima acido glutammico decarbossilasi (Gad1) e maggiori concentrazioni di glutammato extracellulare. Il ripristino genetico dell'attività di Gad1 nei neuroni o nella glia è sufficiente per recuperare la locomozione delle mosche, l'organizzazione sinaptica e i livelli di glutammato. Recupero analogo è stato ottenuto trattando le mosche TDP-43-null con antagonisti del recettore del glutammato dimostrando che Gad1 promuove la formazione di sinapsi e previene l'eccitotossicità. La soppressione di TDP-43 provoca la downregolazione di GAD67, la proteina omologa a Gad1 in linee cellulari di neuroblastoma umano e modificazioni analoghe sono state osservate nei motoneuroni derivati da iPSC da pazienti portatori di mutazioni in TDP-43, mettendo in luce meccanismi patologici conservati della malattia.

- Romano G, Holodkov N, Klima R, Grilli F, Guarnaccia C, Nizzardo M, Rizzo F, Garcia R, Feiguin F.

Downregulation of glutamic acid decarboxylase in Drosophila TDP-43-null brains provokes paralysis by affecting the organization of the neuromuscular synapses.

Sci Rep. 2018 Jan 29;8(1):1809. doi: 10.1038/s41598-018-19802-3. PubMed PMID: 29379112. IF: 4.122

R-Loops nelle malattie motoneuronali. (Perego et al., 2018)

Gli R-Loops sono strutture transitorie di acidi nucleici a tre filamenti che si formano fisiologicamente durante la trascrizione quando un trascritto di RNA nascente ibridizza con il filamento di DNA template, lasciando un singolo filamento di DNA non-template spostato. Tuttavia, l'aberrante persistenza degli R-Loops può causare danni al DNA inducendo instabilità genomica. In effetti, è emerso che gli R-Loops possono rappresentare un elemento chiave nella patogenesi delle malattie umane, tra cui il cancro, la neurodegenerazione e le malattie del motoneurone. Le mutazioni nei geni direttamente coinvolti nella biologia degli R-Loops, come SETX (senataxina), o l'espansione instabile del DNA che induce la generazione degli R-Loops, come C9ORF72 HRE, possono causare danni al DNA e portare alla morte i motoneuroni. In questa revisione della letteratura, discutiamo gli attuali progressi in questo campo concentrandoci nello specifico sulle malattie del motoneurone associate alla deregolamentazione delle strutture degli R-Loops. Questi meccanismi possono rappresentare nuovi bersagli terapeutici per queste malattie devastanti e incurabili.

- Perego MGL, Taiana M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

R-Loops in Motor Neuron Diseases.

MolNeurobiol. 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s12035-018-1246-y. IF: 5.076

MicroRNA come regolatori dei meccanismi di morte cellulare nella Sclerosi Laterale Amiotrofica. (Gagliardi et al., 2018)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa progressiva che colpisce i motoneuroni (MN) superiori e inferiori, con conseguente paralisi e morte precoce dovuta ad insufficienza respiratoria. Sebbene le cause della SLA non siano totalmente comprese, il ruolo delle alterazioni nel metabolismo dell'RNA sembra essere centrale. I microRNA (miRNA) sono RNA non codificanti implicati nella regolazione dell'espressione genica di molti processi fisiologici rilevanti, inclusa la morte cellulare. Il recente modello di morte cellulare programmata (PCD) comprende diversi meccanismi, dall'apoptosi alla necrosi regolata (RN), in particolare la necroptosi. Sia l'apoptosi che la necroptosi giocano un ruolo significativo nella morte progressiva dei MN nella SLA. In questa revisione della letteratura, presentiamo le ricerche chiave relative ai miRNA che modulano l'apoptosi e le vie della RN nella SLA. Discutiamo anche la possibilità che questi miRNA rappresentino potenziali bersagli per lo sviluppo di terapie nei pazienti.

- Gagliardi D, Comi GP, Bresolin N, Corti S.

MicroRNAs as regulators of cell death mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis.

J Cell Mol Med. 2019 Jan 4. doi: 10.1111/jcmm.13976. IF: 4.302

L'analisi dell'espressione dei microRNA nei progenitori dei motoneuroni derivanti da pazienti SLA, identifica un gruppo di microRNA disregolati nella patologia. (Rizzuti et al., 2018)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurologica fatale caratterizzata da una progressiva degenerazione dei motoneuroni. I meccanismi patologici responsabili della malattia sono in gran parte sconosciuti, anche se evidenze crescenti suggeriscono il ruolo importante del metabolismo dell'RNA, ed in particolare dei microRNA (miRNA), nell'insorgenza e nel decorso della malattia. I miRNA sono piccole molecole di RNA a singolo filamento evolutivamente conservate che regolano l'espressione genica tramite meccanismi di silenziamento post-trascrizionale. Poiché un singolo miRNA può regolare l'espressione di più geni ed allo stesso tempo l'espressione di un singolo gene può essere controllata da numerosi miRNA, queste piccole sequenze sembrano essere coinvolte in quasi tutti i processi biologici. Infatti, diversi studi dimostrano che i miRNA sono cruciali nel mantenimento dell'omeostasi cellulare e sono soggetti a

modifiche nei loro livelli di espressione in caso di malattia. In particolare i miRNA sembrano avere un ruolo cruciale sia nella sopravvivenza delle cellule neuronali che nel mantenimento delle loro funzioni, pertanto disfunzioni nella biogenesi del miRNA possono avere conseguenze importanti in ambito neurologico. In questo studio, abbiamo generato cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) da fibroblasti di pazienti SLA e da soggetti sani. Abbiamo differenziato le iPSC utilizzando uno specifico protocollo basato sull'induzione neurale e l'esposizione a una combinazione di piccole molecole che porta alla formazione di progenitori di motoneuroni in 14 giorni. Confrontando i profili di espressione di 754 miRNA umani nei progenitori dei motoneuroni SLA rispetto a cellule controllo, abbiamo identificato un gruppo di 15 miRNA che risultano ridotti nelle cellule dei pazienti. Tra questi, miR-34a e miR504 sono particolarmente rilevanti a causa del loro coinvolgimento nei processi neurodegenerativi ed in particolare nei pathway dell'apoptosi e della regolazione del trafficking delle vescicole sinaptiche. In conclusione, i nostri risultati dimostrano che il fenotipo neurodegenerativo nella SLA può essere associato a una disregolazione dei miRNA coinvolti nel controllo di processi biologici rilevanti per la malattia, suggerendo che agire su intere reti di geni possa essere una potenziale strategia terapeutica per malattie complesse come la SLA.

-Rizzuti M, Filosa G, Melzi V, Calandriello L, Dioni L, Bollati V, Bresolin N, Comi GP, Barabino S, Nizzardo M, Corti S.

MicroRNA expression analysis identifies a subset of downregulated miRNAs in ALS motor neuron progenitors.

Sci Rep. 2018 Jul 4;8(1):10105. doi: 10.1038/s41598-018-28366-1. PubMed PMID: 29973608; PubMed Central PMCID: PMC6031650. IF: 4.122

Ruolo chiave di SMN/SYNCRIP e RNA-Motif 7 nella SMA: Analisi di RNASeq e dei motivi nei motoneuroni umani. (Rizzo et al., 2018)

L'Atrofia Spinale Muscolare (SMA) è una malattia del motoneurone (MN) causata da mutazioni nel gene *SMN1*. Nonostante alla fine del 2016 sia stato reso disponibile il primo farmaco approvato per la SMA, Nusinersen, non è ancora stabilita in modo conclusivo la sua efficacia in tutti i tipi di pazienti. Per migliorare la strategia terapeutica è necessario una migliore comprensione dei meccanismi molecolari alla base della patologia, in particolare le ragioni per la selettiva vulnerabilità dei MN rimane ad oggi ancora poco chiara. Di conseguenza, abbiamo condotto un particolare tipo di sequenziamento dell'RNA su MN umani derivati da pazienti SMA e controlli per individuare specifiche alterazioni di espressione genica o di splicing e per identificare la presenza di motivi comuni ai geni deregolati. Molti geni che sono risultati essere deregolati, come quelli appartenenti alla famiglia delle Neurexine o delle Sinaptotagmine, sono implicati in funzioni essenziali dei motoneuroni. Le analisi bioinformatiche dei geni deregolati, tra cui la Neurexina2 (*NRXN2*), hanno evidenziato la presenza di un motivo comune, il motivo 7, che è target di SYNCRIP. SYNCRIP è una RNA Binding Protein (RBP) che è stata descritta interagire con la forma completa di SMN e non con le forme mutate o tronche identificate nella SMA. SYNCRIP inoltre lega e modula diversi trascritti specifici dei MN, tra cui SMN stesso. Abbiamo dimostrato che l'aumento di espressione di SYNCRIP migliora il fenotipo patologico nei MN SMA in termini di sopravvivenza e crescita assonale, a seguito di un incremento di espressione di SMN e della *NRXN2*, il loro target a valle, grazie alla presenza di un loop positivo tra queste tre proteine. Inoltre l'overespressione di SYNCRIP determina miglioramenti dei fenotipi patologici correlati alla perdita di SMN nel modello SMA di *C. elegans* e nel modello murino *SMNΔ7*. Il complesso SMN/SYNCRIP attraverso il motivo 7 potrebbe spiegare la selettiva degenerazione dei MN e rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico.

-Rizzo F, Nizzardo M, Vashisht S, Molteni E, Melzi V, Taiana M, Salani S, Santonicola P, Di Schiavi E, Bucchia M, Bordoni A, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP, Pozzoli U, Corti S.

Key role of SMN/SYNCRIP and RNA-Motif 7 in spinal muscular atrophy: RNA-Seq and motif analysis of human motor neurons.

Brain. 2019 Jan 15. doi: 10.1093/brain/awy330. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30649277. IF: 10.848

La proteina Sinaptotagmina 13 protegge i motoneuroni dalla degenerazione nella SMA e nella SLA (Nizzardo et al., in revisione)

I meccanismi responsabili della degenerazione selettiva di alcuni sottotipi di motoneuroni nelle malattie del motoneurone, tra cui la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e l'Atrofia Spinale Muscolare (SMA), rimangono ampiamente sconosciuti. Tuttavia, la "firma" molecolare dei neuroni oculomotori (OMN), sottopopolazione motoneuronale resistente alla degenerazione in queste malattie, è distinta dai motoneuroni inferiori del tronco encefalico, e può fornire indicazioni per spiegare tale vulnerabilità differenziale. Gli OMN esprimono preferenzialmente la proteina sinaptotagmina 13 (SYT13) e tale espressione viene mantenuta tra specie. L'overespressione di SYT13 nei modelli in vitro di SLA e SMA migliora la sopravvivenza dei MN e ne incrementa la lunghezza assonale. La somministrazione di SYT13 mediante virus adeno-associati nei modelli murini SMA e SLA ne migliora il fenotipo patologico, ritardandone la denervazione muscolare e prolungandone la sopravvivenza. Queste scoperte suggeriscono un ruolo della SYT13 come modificatore in queste patologie e come possibile bersaglio terapeutico per le malattie del motoneurone. Il nostro studio dimostra che l'analisi dei meccanismi di resilienza neuronale può portare a nuove strategie terapeutiche per prevenire la degenerazione progressiva dei motoneuroni.

-M. Nizzardo, F. Rizzo, M. Taiana, I. Allodi, J. Aguila Benitez, J. Nijssen, G. Ulzi, V. Melzi, R. Del Bo, N. Bresolin, G.P. Comi, E. Hedlund, S. Corti.

Synaptotagmin 13 protects motor neurons from degeneration in ALS and SMA.

In revisione Nat. Com

Approccio combinato di RNAi/terapia genica come strategia terapeutica per la Charcot-Marie-Tooth di tipo 2°. (Rizzo et al., in preparazione)

La Charcot-Marie-Tooth di tipo 2A (CMT2A) è una rara neuropatia periferica assonale ereditaria causata da mutazioni nel gene mitofusina 2 (MFN2) e caratterizzata da progressiva debolezza muscolare distale, atrofia, deficit sensoriale e velocità di conduzione nervosa normale o quasi normale. Sono state individuate e caratterizzate numerose mutazioni di MFN2 e proposti molteplici meccanismi per comprendere la fisiopatologia della CMT2A; tuttavia, nessuna cura per questa malattia devastante è attualmente disponibile. Pertanto, è fondamentale identificare un trattamento per curare o almeno mitigare la progressione della CMT2A. Il nostro approccio, proposto in questo lavoro, combina l'RNA interference (RNAi) con la terapia genica sostitutiva del gene come strategia terapeutica per la CMT2A. Abbiamo silenziato l'allele mutante del gene MFN2 con specifici RNA a forcina (shRNA) in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) ottenute da pazienti affetti da CMT2A e contemporaneamente introdotto un gene MFN2 mutagenizzato, in grado di resistere all'attività dell'shRNA e codificare la proteina nativa attiva funzionalmente. Abbiamo poi differenziato le iPSC in motoneuroni spinali (MN) e analizzato i parametri subcellulari che in precedenza avevamo dimostrato essere alterati nel modello cellulare della CMT2A per valutare l'impatto della nostra terapia. Abbiamo silenziato con successo il gene MFN2 endogeno e ripristinato il livello di proteina MFN2 funzionale nelle iPSC-CMT2A senza alterare la pluripotenza delle stesse; inoltre, i MN da noi differenziati esprimevano i principali marcatori motoneuronali. Abbiamo dimostrato che RNAi/terapia genica combinata porta ad un aumento del numero di mitocondri, un miglioramento del trasporto assonale mitocondriale, un'aumentata sensibilità all'apoptosi e una riduzione dell'autofagia/mitofagia. Complessivamente i risultati ottenuti hanno evidenziato un miglioramento delle caratteristiche patologiche della CMT2A in vitro, ponendo le basi per un nuovo approccio terapeutico potenziale per il trattamento della CMT2A e di altri disordini neurologici genetici.

-Rizzo F, Bono S, Salani S, Bordoni A, Melzi V, Ruepp M, Pagliarani S, Barbullushi K, Abati E, Cordiglieri C, Bresolin N, Comi G, Nizzardo M, Corti S.

Uso di Morfolino coniugato a peptidi come trattamento per pazienti SMA sintomatici

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una malattia del motoneurone (MN) causata da mutazioni nel gene SMN1, che ha come conseguenza la mancata produzione della proteina SMN. Stiamo testando l'efficacia di una specifica sequenza di Morfolino (MO), MO 10-34, un oligonucleotide antisense (ASO) che agisce sullo splicing di un gene paralogo di SMN1, SMN2, per aumentare la produzione della proteina SMN. Abbiamo già osservato che il trattamento con MO 10-34, come gli altri trattamenti in sperimentazione per la SMA, si dimostra efficace solo se somministrato in una finestra terapeutica molto stretta, che corrisponde a una fase non sintomatica della malattia: infatti, gli ASO mostrano alcune limitazioni nel passare attraverso la barriera ematoencefalica. Per risolvere questo problema, abbiamo cercato di aumentare l'assorbimento del MO coniugando la nostra sequenza a una serie di peptidi ricchi in arginina. Per selezionare i più efficaci, abbiamo somministrato il MO non coniugato e coniugato a quattro peptidi diversi in modelli murini SMA eterozigoti al giorno 1 (fase presintomatica). A una settimana, i modelli murini trattati sono stati sacrificati, cervello e midollo spinale prelevati e analizzati in western blot per la presenza della proteina SMN. L'analisi ha dimostrato che i coniugati sono più efficaci del MO non coniugato nel favorire la produzione della proteina SMN funzionante. In particolare due peptidi tra quelli testati hanno ottenuto risultati migliori, e sono quindi stati selezionati per analisi più approfondite; questi coniugati saranno somministrati a modelli murini SMA in fase sintomatica tramite iniezione intraperitoneale, e l'efficacia del trattamento rispetto a quello con MO non coniugato nel superare la barriera ematoencefalica sarà verificato tramite analisi istologiche di muscoli e midollo spinale e analisi del fenotipo attraverso test specifici e monitoraggio della sopravvivenza.

Motoneuroni derivati da iPSC C9-SLA come modello in vitro per studiare la patogenesi e testare l'efficacia degli oligomeri del Morpholino per la SLA

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia fatale caratterizzata da degenerazione progressiva dei motoneuroni (MN). Le espansioni ripetute di GGGGCC nel gene C9ORF72 sono la causa genetica più comune identificata, anche se i relativi meccanismi patogenetici sono ancora sconosciuti. Le linee cellulari derivate da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) paziente-specifiche possono fornire informazioni fondamentali per comprendere meglio la patogenesi della SLA-C9 e sviluppare una terapia efficace. In questo studio, abbiamo riprogrammato le iPSCs da pazienti SLA-C9 differenziandole in MNs. Innanzitutto, abbiamo caratterizzato il fenotipo patologico delle linee SLA-C9 rispetto ai controlli, valutandone la sopravvivenza cellulare, l'espressione dei dipeptidi, la presenza di inclusione di TDP43, la disregolazione delle RBPs che potrebbero interagire coi foci di RNA e la formazione di R-Loops. Attualmente diversi oligonucleotidi antisense (ASOs) progettati per legare l'mRNA complementare e modificare specifici processi biologici sono in corso di valutazione per il trattamento di malattie umane. Abbiamo utilizzato questa strategia anche per la SLA-C9 progettando due ASOs con chimica Morfolino (che rende più sicuro e resistente alla degradazione metabolica l'oligonucleotide) disegnati per legarsi all'espansione o al promotore del gene. Abbiamo trasfettato i MNs-SLA col Morfolino e valutato modifiche dell'espressione dei marcatori patologici precedentemente identificati. I risultati ottenuti suggeriscono che il nostro modello *in vitro* sia uno strumento prezioso per approfondire la conoscenza della patogenesi di C9ORF72 e per validare strategie terapeutiche promettenti come l'approccio mediato da Morpholino.

Una popolazione specifica di cellule staminali neurali derivate da iPSC migliora il fenotipo patologico di un modello murino di SMARD1

L'atrofia muscolare spinale con distress respiratorio di tipo 1 (SMARD1) è una patologia infantile genetica autosomica recessiva. È causata da mutazioni nel gene IGHMBP2 per la quale attualmente non vi è cura. Il trapianto di cellule staminali è una potenziale strategia terapeutica per le malattie

dei motoneuroni, come la SMARD1, sia per la sostituzione delle cellule che per fornire supporto ai motoneuroni endogeni. In questo lavoro, abbiamo dimostrato che le cellule staminali neuronali (NCS), derivate dalle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), selezionate per l'espressione di specifici, Lewis X, CXCR4 e beta 1 integrina, e pretrattate con fattori neurotrofici e inibitori apoptotici/necroptotici, sono state in grado di migrare efficacemente ed innestarsi nel parenchima ospite dopo la somministrazione nel liquido cerebrospinale in un modello murino SMARD1. Abbiamo dimostrato la presenza delle cellule del donatore nelle corna anteriori del midollo spinale e abbiamo osservato un miglioramento delle caratteristiche neuropatologiche, in particolare nella conservazione dell'integrità dell'unità motoria, che si correla con un miglioramento del fenotipo della SMARD1 in termini di funzionalità neuromuscolari e durata della vita. Questo approccio minimamente invasivo può conferire vantaggi nella terapia cellulo-mediata per i pazienti con malattie neurodegenerative

Pubblicazioni scientifiche su riviste peer-reviewed

Mauri E, Dilella R, Boccazzi A, Ronchi D, Piga D, Triulzi F, Gagliardi D, Brusa R, Faravelli I, Bresolin N, Magri F, Corti S, Comi GP.

Subclinical Leber's hereditary optic neuropathy with pediatric acute spinal cord onset: more than meets the eye.

BMC Neurol. 2018 Dec 27;18(1):220. doi: 10.1186/s12883-018-1227-9. PMID: 30591017

I.F. 2.17

Abati E, Faravelli I, Magri F, Govoni A, Velardo D, Gagliardi D, Mauri E, Brusa R, Bresolin N, Fabio G, Comi GP, Carrabba M, Corti S.

Central Nervous System Involvement in Common Variable Immunodeficiency: A Case of Acute Unilateral Optic Neuritis in a 26-Year-Old Italian Patient.

Front Neurol. 2018 Nov 30;9:1031. doi: 10.3389/fneur.2018.01031. eCollection 2018. PMID: 30555409

I.F. 3.50

Borsani O, Piga D, Costa S, Govoni A, Magri F, Artoni A, Cinnante CM, Fagioli G, Ciscato P, Moggio M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Stormorken Syndrome Caused by a p.R304W STIM1 Mutation: The First Italian Patient and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Oct 15;9:859. doi: 10.3389/fneur.2018.00859. eCollection 2018. PMID: 30374325

I.F. 3.50

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy.

Stem Cell Reports. 2018 Nov 13;11(5):1185-1198. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.007. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344007

I.F. 6.53

Bersano A, Bedini G, Markus HS, Vitali P, Colli-Tibaldi E, Taroni F, Gellera C, Baratta S, Mosca L, Carrera P, Ferrari M, Cereda C, Grieco G, Lanfranconi S, Mazucchelli F, Zarcone D, De Lodovici ML, Bono G, Boncoraglio GB, Parati EA, Calloni MV, Perrone P, Bordo BM, Motto C, Agostoni E, Pezzini A, Padovani A, Micieli G, Cavallini A, Molini G, Sasanelli F, Sessa M, Comi G, Checcarelli N, Carmerlingo M, Corato M, Marcheselli S, Fusi L, Grampa G, Uccellini D, Beretta

S, Ferrarese C, Incorvaia B, Tadeo CS, Adobbati L, Silani V, Faragò G, Trobia N, Grond-Ginsbach C, Candelise L; Lombardia GENS-group (Corti S in the study group).

The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL.

J Neurol. 2018 Dec;265(12):2934-2943. doi: 10.1007/s00415-018-9072-8. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311053

I.F. 3.78

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellecchia MT, Valletlunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of Multiple System Atrophy.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec;1864(12):3588-3597. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.018. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30254015

I.F. 5.10

Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P, McIntosh J, Peltz SW; Ataluren Phase 2b Study Group.

The relationship between deficit in digit span and genotype in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. (Corti S in the study group)

Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1215-e1219. doi: 10.1212/WNL.0000000000006245. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30135256

I.F. 8.05

Abati E, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Preconditioning and Cellular Engineering to Increase the Survival of Transplanted Neural Stem Cells for Motor Neuron Disease Therapy.

Mol Neurobiol. 2018 Aug 17. doi: 10.1007/s12035-018-1305-4. [Epub ahead of print]. PMID: 30120734

I.F. 5.07

Gagliardi D, Faravelli I, Villa L, Pero G, Cinnante C, Brusa R, Mauri E, Tresoldi L, Magri F, Govoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Bilateral Cavernous Carotid Aneurysms: Atypical Presentation of a Rare Cause of Mass Effect. A Case Report and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Aug 2;9:619. doi: 10.3389/fneur.2018.00619. eCollection 2018. PMID: 30116219

I.F. 3.50

Ripolone M, Lucchini V, Ronchi D, Fagiolarì G, Bordoni A, Fortunato F, Mondello S, Bonato S, Meregalli M, Torrente Y, Corti S, Comi GP, Moggio M, Sciacco M.

Purkinje cell COX deficiency and mtDNA depletion in an animal model of spinocerebellar ataxia type 1.

J Neurosci Res. 2018 Sep;96(9):1576-1585. doi: 10.1002/jnr.24263. PMID: 30113722

I.F. 2.66

Pagliarani S, Lucchiari S, Ulzi G, Ripolone M, Violano R, Fortunato F, Bordoni A, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Comi GP.

Glucose-free/high-protein diet improves hepatomegaly and exercise intolerance in glycogen storage disease type III mice.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Oct;1864(10):3407-3417. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.07.031. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076962

I.F. 5.10

Perego MGL, Taiana M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

R-Loops in Motor Neuron Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s12035-018-1246-y. [Epub ahead of print]. PMID: 30047099

I.F. 5.07

Rizzuti M, Filosa G, Melzi V, Calandriello L, Dioni L, Bollati V, Bresolin N, Comi GP, Barabino S, Nizzardo M, Corti S.

MicroRNA expression analysis identifies a subset of downregulated miRNAs in ALS motor neuron progenitors.

Sci Rep. 2018 Jul 4;8(1):10105. doi: 10.1038/s41598-018-28366-1. PMID: 29973608

I.F. 4.12

Brusa R, Magri F, Papadimitriou D, Govoni A, Del Bo R, Ciscato P, Savarese M, Cinnante C, Walter MC, Abicht A, Bulst S, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Nigro V, Comi GP.

A new case of limb girdle muscular dystrophy 2G in a Greek patient, founder effect and review of the literature.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):532-537. doi: 10.1016/j.nmd.2018.04.006. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29759638

I.F. 2.48

Domanin M, Lanfranconi S, Romagnoli S, Runza L, Cortini F, Comi GP, Gabrielli L.

A Rare Cause of Juvenile Stroke: Extracranial Carotid Artery Aneurysm with Venous Complete Reconstruction of the Carotid Bifurcation.

Pediatr Neurosurg. 2018;53(4):275-279. doi: 10.1159/000487089. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29694968

I.F. 0.81

Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, Ticozzi N, Faghri F, Chia R, Dominov JA, Kenna BJ, Nalls MA, Keagle P, Rivera AM, van Rheenen W, Murphy NA, van Vugt JJFA, Geiger JT, Van der Spek RA, Pliner HA, Shankaracharya, Smith BN, Marangi G, Topp SD, Abramzon Y, Gkazi AS, Eicher JD, Kenna A; ITALSGEN Consortium, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Riva N, Mandrioli J, Caponnetto C, Battistini S, Volanti P, La Bella V, Conforti FL, Borghero G, Messina S, Simone IL, Trojsi F, Salvi F, Logullo FO, D'Alfonso S, Corrado L, Capasso M, Ferrucci L; Genomic Translation for ALS Care (GTAC) Consortium, Moreno CAM, Kamalakaran S, Goldstein DB; ALS Sequencing Consortium, Gitler AD, Harris T, Myers RM; NYGC ALS Consortium, Phatnani H, Musunuri RL, Evani US, Abhyankar A, Zody MC; Answer ALS Foundation, Kaye J, Finkbeiner S, Wyman SK, LeNail A, Lima L, Fraenkel E, Svendsen CN, Thompson LM, Van Eyk JE, Berry JD, Miller TM, Kolb SJ, Cudkowicz M, Baxi E; Clinical Research in ALS and Related Disorders for Therapeutic Development (CReATe) Consortium, Benatar M, Taylor JP, Rampersaud E, Wu G, Wu J; SLAGEN Consortium, Lauria G, Verde F, Fogh I, Tiloca C, Comi GP, Sorarù G, Cereda C; French ALS Consortium, Corcia P, Laaksovirta H, Myllykangas L, Jansson L, Valori M, Ealing J, Hamdalla H, Rollinson S, Pickering-Brown S, Orrell RW, Sidle KC, Malaspina A, Hardy J, Singleton AB, Johnson JO, Arepalli S, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Al-Sarraj S, King A, Troakes C, Vance C, de Bellerocche J, Baas F, Ten Asbroek ALMA, Muñoz-Blanco JL, Hernandez DG, Ding J, Gibbs JR, Scholz SW, Floeter MK, Campbell RH, Landi F, Bowser R, Pulst SM, Ravits JM, MacGowan DJL, Kirby J, Pioro EP, Pamphlett R, Broach J, Gerhard G, Dunckley TL, Brady CB, Kowall NW, Troncoso JC, Le Ber I, Mouzat K, Lumbroso S, Heiman-Patterson TD, Kamel F, Van Den Bosch L, Baloh RH, Strom TM, Meitinger T, Shatunov A, Van Eijk KR, de Carvalho M, Kooyman M, Middelkoop B, Moisse M, McLaughlin RL, Van Es MA, Weber M, Boylan KB, Van Blitterswijk M, Rademakers R, Morrison KE, Basak AN, Mora JS, Drory VE, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Hardiman O, Williams KL, Fifita JA, Nicholson GA,

Blair IP, Rouleau GA, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Al-Chalabi A; Project MinE ALS Sequencing Consortium, Rogaeva E, Zinman L, Ostrow LW, Maragakis NJ, Rothstein JD, Simmons Z, Cooper-Knock J, Brice A, Goutman SA, Feldman EL, Gibson SB, Taroni F, Ratti A, Gellera C, Van Damme P, Robberecht W, Fratta P, Sabatelli M, Lunetta C, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH, Camu W, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Brown RH Jr, van den Berg LH, Veldink JH, Harms MB, Glass JD, Stone DJ, Tienari P, Silani V, Chiò A, Shaw CE, Traynor BJ, Landers JE. (Corit S in the study group)

Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene.

Neuron. 2018 Mar 21;97(6):1268-1283.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.027. PMID: 29566793
I.F. 14.31

Tamanini S, Comi GP, Corti S.

In Vivo Transient and Partial Cell Reprogramming to Pluripotency as a Therapeutic Tool for Neurodegenerative Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6850-6862. doi: 10.1007/s12035-018-0888-0. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29353456

I.F. 5.07

Ramirez A, Crisafulli SG, Rizzuti M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Nizzardo M.

Investigation of New Morpholino Oligomers to Increase Survival Motor Neuron Protein Levels in Spinal Muscular Atrophy.

Int J Mol Sci. 2018 Jan 6;19(1). pii: E167. doi: 10.3390/ijms19010167. PMID: 29316633

I.F. 3.68

Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilella R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A.

A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN

Parkinsonism Relat Disord. 2018 Mar;48:109-111. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.025. Epub 2017 Dec 27. No abstract available. PMID: 29295770

I.F. 4.72

Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S.

Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy.

Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6307-6318. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29294245

I.F. 5.07

Abati E, Corti S.

Pregnancy outcomes in women with spinal muscular atrophy: A review.

J Neurol Sci. 2018 May 15;388:50-60. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.001. Epub 2018 Mar 2.

PMID: 29627031

I.F. 2.28

Abati E, Di Fonzo A, Corti S.

In vitro models of multiple system atrophy from primary cells to induced pluripotent stem cells.

J Cell Mol Med. 2018 May;22(5):2536-2546. doi: 10.1111/jcmm.13563. Epub 2018 Mar 4.

PMID: 29502349

I.F. 4.30

Parente V, Corti S.

Advances in spinal muscular atrophy therapeutics.

Ther Adv Neurol Disord. 2018 Feb 5;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501. eCollection 2018. PMID: 29434670

I.F. 2.08

Ronchi D, Piga D, Lamberti S, Sciacco M, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Pietro Comi G.
Reply: DGUOK recessive mutations in patients with CPEO, mitochondrial myopathy, parkinsonism and mtDNA deletions.

Brain. 2018 Jan 1;141(1):e4. doi: 10.1093/brain/awx302. No abstract available. PMID: 29228135

I.F. 10.84

Magri F, Vanoli F, Corti S.

miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy.

J Cell Mol Med. 2018 Feb;22(2):755-767. doi: 10.1111/jcmm.13450. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29160009

I.F. 4.30

Faravelli I, Corti S.

MicroRNA-Directed Neuronal Reprogramming as a Therapeutic Strategy for Neurological Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 May;55(5):4428-4436. doi: 10.1007/s12035-017-0671-7. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28664454

I.F. 5.07

Crisafulli SG, Brajkovic S, Cipolat Mis MS, Parente V, Corti S.

Therapeutic Strategies Under Development Targeting Inflammatory Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Mol Neurobiol. 2018 Apr;55(4):2789-2813. doi: 10.1007/s12035-017-0532-4. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28455693

I.F. 5.07

Rinchetti P, Rizzuti M, Faravelli I, Corti S.

MicroRNA Metabolism and Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Mol Neurobiol. 2018 Mar;55(3):2617-2630. doi: 10.1007/s12035-017-0537-z. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28421535

I.F. 5.07

Romano G, Holodkov N, Klima R, Grilli F, Guarnaccia C, Nizzardo M, Rizzo F, Garcia R, Feiguin F.

Downregulation of glutamic acid decarboxylase in Drosophila TDP-43-null brains provokes paralysis by affecting the organization of the neuromuscular synapses.

Sci Rep. 2018 Jan 29;8(1):1809. doi: 10.1038/s41598-018-19802-3. PubMed PMID: 29379112. IF: 4.122

Rizzo F, Nizzardo M, Vashisht S, Molteni E, Melzi V, Taiana M, Salani S, Santonicola P, Di Schiavi E, Bucchia M, Bordoni A, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP, Pozzoli U, Corti S.

Key role of SMN/SYNCIP and RNA-Motif 7 in spinal muscular atrophy: RNA-Seq and motif analysis of human motor neurons.

Brain. 2019 Jan 15. doi: 10.1093/brain/awy330. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30649277.

Abstract presentati a congressi scientifici nazionali e internazionali

Exploiting Integrated miRNAs Analysis of Patient-derived iPSCs-Motor Neurons to Develop a **Molecular Therapy for ALS. American Academy of Neurology 70th Annual Meeting**, Los Angeles, CA, USA, 2018.

A Subset of Axonal and Synaptic Genes with Altered Expression/Splicing in SMA-MNs Harbours a Common Motif that Interacts with SMN/SYNCRIP Complex. **American Academy of Neurology 70th Annual Meeting, Los Angeles, CA, USA, 2018.**

Rizzo F., Nizzardo M., Vashisht S., Molteni E., Melzi V., Faravelli I., Salani S., Bucchia M., Taiana M., Bordoni A., Bresolin N., Comi GP, Pozzoli U., and Corti S. SMN deficiency impairs its interaction with hnRNP proteins and RNA common motives altering expression and splicing of axonal and synaptic genes in spinal muscular atrophy.

International Scientific Congress on SMA, Kracov, Poland, 2018.

Forotti G., Nizzardo M., Bucchia M., Ramirez A., Bresolin N., Comi G., Corti S. A specific iPSC-derived neural stem cells subpopulation, positive for LewisX, CXCR4 and $\beta 1$ integrin, improves the pathology of a mouse model of SMARD1.

International Scientific Congress on SMA, Kracov, Poland, 2018.

Rizzuti M., Bersani M., Ramirez A., Bordoni A., Bresolin N., Comi G.P., Corti S., Nizzardo M. Morpholino conjugated with Cell Penetrating Peptides: a promising therapeutic strategy for Spinal Muscular Atrophy symptomatic cases.

Brayn conference, Genova, Italy, 2018

Taiana M., Bersani M., Nizzardo M., Rinchetti P., Barabino S., Bresolin N., Comi G.P., Corti S. Progress in C9-ALS therapy: patient specific iPSC-derived lines as in vitro model to test Morpholino oligomers efficacy.

Brayn conference, Genova, Italy, 2018

Melzi V., Rizzuti M., Dioni L., Filosa G., Calandriello L., Biella F., Bresolin N., Comi G.P., Barabino S., Nizzardo M., Corti S. Insights for ALS molecular therapy development through microRNAs profiling of patient-derived iPSCs and motor neurons. Focus on ALS / MND

meeting Genova, Italy, 2018.

Taiana M., Bersani M., Nizzardo M., Kizilirmak C., Rinchetti P., Barabino S., Bresolin N., Comi G.P., Corti S. Patient specific iPSC-derived lines as in vitro model to test Morpholino oligomers efficacy. Focus on ALS / MND

meeting Genova, Italy, 2018.

Nizzardo M., Rizzo F., Taiana M., Aguila Benitez J., Nijssen J., Allodi I., Bresolin N., Comi G.P., Hedlund E., Corti S. Synaptotagmin 13 protects motor neurons from degeneration in ALS and SMA

Taiana M., Bersani M., Nizzardo M., Kizilirmak C., Rinchetti P., Barabino S., Bresolin N., Comi G.P., Corti S. C9-ALS patient specific iPSC-derived lines as in vitro model to study pathogenesis and to test Morpholino oligomers efficacy.

29th International Symposium on ALS/MND, 2018

Bono S, Forotti G, Nizzardo M, Bucchia M, Ramirez A, Bresolin N, Comi G, Corti S. A specific iPSC-derived neural stem cell subpopulation improves the pathology of a mouse model of Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1.

6th Cambridge International Stem Cell Symposium, Cambridge, UK, 2018

Rizzuti M., Bersani M., Ramirez A., Bordoni A., Bresolin N., Comi G.P., Corti S., Nizzardo M. Cell Penetrating Peptide-Morpholino conjugates as novel treatment for Spinal Muscular Atrophy.

22rd International SMA Researcher Meeting, Dallas, TX, 2018

Rizzuti M., Nizzardo M., Melzi V., Filosa G., Calandriello L., Locatelli M., Dioni L., Bresolin N., Comi G.P., Barabino S., Corti S. microRNAs analysis of patient-derived iPSCs and motor neurons for the development of a molecular therapy for ALS.

ENCALS meeting 2018 Oxford, England.

Rizzo F., Nizzardo M., Vashisht S., Molteni E., Melzi V., Faravelli I., Salani S., Bucchia M., Taiana M., Bordoni A., Bresolin N., Comi GP., Pozzoli U., Corti S. Key role of SMN/SYNCRIP and RNA-motif 7 in Spinal Muscular Atrophy (SMA): RNASeq and motif Analysis of human motor neurons.

Neuroscience 2018, 2018, San Diego, CA.

Rinchetti P., Faravelli I., Mapelli L., Tamanini S., Cordiglieri C., Rizzuti M., Forotti G., Bresolin N., Comi GP., Nizzardo M., Corti S. Development of central nervous system 3D in vitro models to study molecular mechanisms and develop therapeutic strategies for motor neuron diseases. **Neuroscience 2018, San Diego, CA**

Nizzardo M., Rizzo F., Taiana M., Allodi I., Aguila Benitez J., Nijssen J., Melzi V., Del Bo R., Bresolin N., Comi GP., Hedlund E, Corti S. Oculomotor restricted protein Synaptotagmin 13 protects motor neurons from degeneration in ALS.

ENCALS meeting 2018 Oxford, England.

Bersani M., Nizzardo M., Rizzo F., Taiana M., Rinchetti P., Bresolin N., Comi G.P., Corti S. Characterization of C9ORF72 patient specific iPSC-derived lines: new ALS in vitro models for the development of therapeutic strategies.

Neuronest 2018, Milano

Collaborazioni scientifiche in atto con istituti nazionali ed internazionali:

1. RISE CROSS-NEUROD 2018-2022— Transferring autonomous and non autonomous cell degeneration 3D models between EU and USA for development of effective therapies for neurodegenerative diseases (ND), Columbia University, NY, USA.
2. “Studio di nuovi approcci di terapia genica per l’Atrofia Muscolare Spinale (SMA) e l’atrofia muscolare spinale con Distress Respiratorio (SMARD1)”, Prof. Kathrin Mayer, Ph.D, Professore Associato, The Research Institute at Nationwide Children’s Hospital/ The Ohio State University, Center for Gene Therapy, Columbus, Ohio, USA.
3. “Identificazione di molecole con un ruolo neuroprotettivo nelle malattie del motoneurone”, Prof. Eva Hedlund, PhD, Professore Associato di Neurobiologia, Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm Sweden
4. “Studio di oligonucleotidi coniugati con peptidi per lo sviluppo di una strategia terapeutica della SMA”, Prof. H. Moulton Oregon University.
5. “Basi Molecolari della Sclerosi Laterale Amiotrofica” SLAGEN consortium
6. “European ALS population study”, EURALS Consortium
7. “Sviluppo di una strategia terapeutica per mitofusino-patie” in collaborazione con l’Associazione Mitofusina 2 (<http://www.progettomitofusina2.com/it/associazione>).
8. “Basi molecolari della SMA”, Dr. Uberto Pozzoli, IRCCS E. Medea Bosisio, Parini, Italy
9. “Studio dei meccanismi patogenetici e di possibili approcci terapeutici in Drosophila in comparazione con modelli umani”, Prof F. Feiguin, Centre for Genetic Engineering and Biotechnology Trieste.
10. ALS molecular therapy exploiting integrated small RNAs analysis of patient-derived induced pluripotent stem cells, Prof S. Barabino, Università degli studi di Milano-Bicocca.
11. Translating molecular mechanism into ALS risk and patient’s well being (TRANS-ALS) Prof. Cereda, IRCCS Istituto Neurologico Monidino, Prof. Ratti, Istituto Auxologico.
12. “MicroRNA profiling in iPSCs from an infantile ascending hereditary spastic paralysis patient reveals miR-376a, miR-432 and miR-451a involvement in neuronal differentiation: possible implications for motor neuron disease pathogenesis”, Dr. Bernasconi e Dr. Marcuzzo, Istituto Neurologico Besta.
13. “C. Elegans per lo studio di modificatori genetici della SMA e della SLA”, Dr. Di Schiavi, CNR di Napoli.

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da enti pubblici o privati

1. Telethon Grant “Peptide-conjugated Morpholino for treatment of Spinal Muscular Atrophy”, PI, Dott.ssa Nizzardo. 2014-2018
2. RISE CROSS-NEUROD 2018-2022— Transferring autonomous and non autonomous cell degeneration 3D models between EU and USA for development of effective therapies for neurodegenerative diseases (ND) (Finanziamento Comunità Europea).
3. ARISLA grant 2014-2018: ALS molecular therapy exploiting integrated small RNAs analysis of patient-derived induced pluripotent stem cells Project Acronym: smallRNALS
4. JPND grant 2014-2018: Elucidation of common transcriptional targets in vulnerable DopAmine, MotorNeuron and frontotemporal Dementia disease PATHwayS (Finanziamento Comunità Europea).
5. TLF grant 2017-2019: Modulating motor neuron vulnerability using the oculomotor restricted genes IGF-2 and SYT13 for ALS therapy
6. Cariplo grant, Young Researcher Biomedical Research 2016-2019: Assessing the pathogenetic role of tRNA and rRNA deregulation in disease-specific human and mouse models to understand pathogenesis and identify molecular therapeutics targets for Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress type 1 (SMARD1) (Finanziamento Cariplo)
7. Finanziamento Associazione Mitofusina 2: “Sviluppo di una strategia terapeutica per mitofusinopatie”
8. Ministero della Salute, Bando Giovani Ricercatori: “Unravelling therapeutic window and central nervous system delivery of AAV9-IGHMBP2 gene therapy for SMARD1”, GR-2016-02362377, 2018-2021
9. INTEGRative multi-OMICs approaches on iPSC-derived 2D and 3D models to elucidate the role of immune and energy metabolism related genes/pathways in Amyotrophic Lateral Sclerosis 2019-2022, EU grant

CENTRO PARKINSON ED ALTRI DISTURBI DEL MOVIMENTO

Responsabile:

Dr. Alessio Di Fonzo

Medici:

Dott. Emanuele Frattini

Dott. Edoardo Monfrini

Dr.ssa Giulia Franco

Dr.ssa Ilaria Trezzi

Dr.ssa Federica Arienti

Dr.ssa Giulia Lazzeri

Dott. Giacomo Bitetto

Dr.ssa Maria Vizziello

Dr.ssa Arianna Manini

MD/PhD

Dr. Giacomo Monzio Compagnoni

Biotechnologi:

Dott.ssa Valentina Melzi

Medici in training:

Mattia Tosi

Marco Percetti

Nel corso dell'anno 2018 le attività del gruppo di ricerca dedicato alla malattia di Parkinson ed altri disturbi del movimento si sono focalizzate sulle indagini molecolari e biochimiche e sullo sviluppo di modelli cellulari mirati ad approfondire l'eziopatogenesi della malattia di Parkinson e di altri disordini del movimento.

E' stata ulteriormente implementata l'attività clinico assistenziale e di ricerca con il sostegno della Fresco Institute Center of Excellence. Sono in corso studi osservazionali promossi dalla National Parkinson Foundation (Parkinsons' Outcome Project) con lo scopo di valutare aspetti clinico-assistenziali, la storia naturale della malattia di Parkinson e la qualità di vita dei pazienti.

Oltre all'attività inerente la ricerca clinica, nel 2018 è stata avviata una sperimentazione terapeutica (studio di fase II) con un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina alpha-sinucleina, il cui accumulo risulta nella neurodegenerazione alla base della patologia.

Inoltre, gli studi sugli aspetti genetici della malattia di Parkinson, condotti con la collaborazione d'istituti a carattere nazionale e internazionale, hanno permesso di individuare nuove mutazioni genetiche sia nelle forme giovanili sia in quelle adulte della malattia, e una migliore caratterizzazione dei fenotipi associate a determinati fattori di rischio genetico. Il lavoro condotto ha portato a numerose pubblicazioni scientifiche e presentazioni a congressi internazionali (Movement Disorder Meeting, World Parkinson Congress e International Congress on Parkinsonisms and Related Disorders).

Parallelamente sono stati portati avanti diversi progetti finalizzati all'identificazione di deficit enzimatici, in particolare dell'enzima lisosomiale Glucocerebrosidasi, sia nei linfociti che nei fibroblasti dei pazienti.

La ricerca del 2018 ha consentito di raggiungere importanti risultati nella comprensione dei meccanismi implicati anche in altri disturbi del movimento quali le atassie spino cerebellari, nelle quali è stato in particolare identificato un nuovo gene responsabile di una forma infantile. Si è venuta così a creare una fruttuosa collaborazione a livello internazionale nello studio dei neuroni di una forma di atassia spastica di recente identificazione.

Inoltre sono stati portati avanti gli ambiziosi progetti di studio della patogenesi della malattia di Parkinson e dell'Atrofia Multisistemica in modelli cellulari di neuroni, oligodendrociti e organoidi cerebrali generati a partire da cellule staminali pluripotenti indotte di pazienti affetti e controlli. Questi studi hanno permesso di dimostrare la presenza di alterazioni del sistema autofagico e della funzionalità mitocondriale.

Sono tuttora in corso due studi osservazionali multicentrici volti alla creazione di registri nazionali e internazionali. In particolare il primo studio è promosso dal Centro per le Malattie Neurodegenerative dell'A.O.U. Ruggi d'Aragona di Salerno e si propone di creare un registro nazionale sui disordini del movimento rari e tremori. Mentre il secondo a carattere internazionale, promosso dalla National Parkinson Foundation (USA) e dal titolo "Parkinson's Outcomes Project", ha come obiettivo primario quello di creare un registro internazionale di pazienti con malattia di Parkinson.

1) Screening genetici e analisi funzionale nella malattia di Parkinson

Le varianti eterozigoti del gene GBA rappresentano il fattore di rischio genetico più frequente della malattia di Parkinson. Abbiamo analizzato per mutazioni dell'intero gene circa duecento pazienti affetti da forme familiari e sporadiche della malattia identificando mutazioni in circa il 10%. È stata studiata la prevalenza di disturbi motori e non motori di malattia di Parkinson in una coorte di pazienti con malattia di Gaucher. È stato inoltre studiato il contesto alplotipico come modulatore dell'espressività e della penetranza delle mutazioni del gene GBA sia in pazienti con malattia di Parkinson che in pazienti con malattia di Gaucher. Partendo da linfociti dei pazienti affetti sono state eseguite analisi biochimiche volte a determinare sia l'attività enzimatica del gene che i livelli di proteina. Sono stati creati modelli cellulari per indagare l'effetto di farmaci sull'attività enzimatica in pazienti portatori di mutazioni nel gene GBA e nei controlli. I risultati sono stati

oggetto di relazione a congressi internazionali e sono in fase di submission come lavoro scientifico in collaborazione con altri 5 centri Italiani che hanno eseguito l'analisi genetica e hanno inviato presso il nostro centro i linfociti per le analisi funzionali.

Arienti F., Frattini E., Monfrini E., Bordoni A., Fortunato F., Di Fonzo A.

Validation of Ambroxol and UDCA treatments in cellular models of autosomal dominant Parkinson's disease.

4th Congress of the European Academy of Neurology. Lisbon 2018.

Monfrini E, Trezzi I, Morgante F, Cappellini MD, Cassinerio E, Motta I, Carubbi F, Nascimbeni F, Borin L, Bresolin N, Di Fonzo A.

Parkinson's disease prevalence in a cohort of Gaucher's disease patients.

LIMPE-DISMOV National Congress in Rome, Italy 2018

Vizziello M, Monfrini E, Trezzi I, Franco G, Cappellini MD, Cassinerio E, Tocco P, Carubbi F, Nascimbeni F, Valente EM, Petrucci S, Arienti F, Lazzeri G, Manini A, Bitetto G, Di Fonzo A.

Study of the haplotypic context as a modulator of the expressivity of GBA gene mutations in patients with Parkinson Disease and Gaucher Disease.

The Fresco International Workshop on Synaptic Plasticity and Advances in Parkinson's Disease. Florence, Italy. Nov 14 - 17, 2018

2) Screening genetici in pazienti con malattia di Parkinson.

Studi di analisi di linkage e di analisi mutazionali di altri geni sono stati eseguiti e hanno portato a importanti risultati volti ad identificare nuovi geni coinvolti nella malattia di Parkinson. Uno studio di linkage di una famiglia italiana con malattia di Parkinson a trasmissione autosomica dominante ha portato all'identificazione di un nuovo gene, LRP10, identificato come gene causativo di forme ereditarie di alfa-sinucleinopatia (incluso la malattia di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy). Lo studio e l'identificazione di nuove varianti nel gene RAB39B ha consentito una migliore caratterizzazione del complesso fenotipo e del quadro radiologico associato a mutazioni di questo gene, incluso il ritardo mentale, il parkinsonismo, l'accumulo di ferro e di calcio nei gangli della base. E' stata descritta una mutazione de novo in uno dei geni coinvolti nelle neurodegenerazioni con accumulo di ferro (C19orf12) in una paziente con evidenza alla RMN encefalo di accumuli di ferro nel nucleo pallido e nella sostanza nera. Considerata la crescente complessità delle conoscenze relative alle cause genetiche dei disordini del movimento e la recente disponibilità di nuove metodiche di sequenziamento genico, è stata scritta una revisione che si propone di offrire al clinico un algoritmo diagnostico per le forme genetiche di disordini del movimento.

Quadri M, Mandemakers W, Grochowska MM...Di Fonzo AB, Chang HC, Parchi P, Melis M, Correia Guedes L, Criscuolo C, Thomas A, Brouwer RWW, Heijnsman D, Ingrassia AMT, Calandra Buonaura G, Rood JP, Capellari S, Rozemuller AJ, Sarchioto M, Fen Chien H, Vanacore N, Olgiati S, Wu-Chou YH, Yeh TH, Boon AJW, Hoogers SE, Ghazvini M, IJpma AS, van IJcken WFJ, Onofri M, Barone P, Nicholl DJ, Puschmann A, De Mari M, Kievit AJ, Barbosa E, De Michele G, Majoor-Krakauer D, van Swieten JC, de Jong FJ, Ferreira JJ, Cossu G, Lu CS, Meco G, Cortelli P, van de Berg WDJ, Bonifati V;

LRP10 genetic variants in familial Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a genome-wide linkage and sequencing study.

International Parkinsonism Genetics Network. Lancet Neurol 2018; 17: 597–608.

Manini A, Monfrini E, Vizziello M, Arienti F, Lazzeri G, Franco G, Di Fonzo A. The Fresco International Workshop on Synaptic Plasticity and Advances in Parkinson's Disease.

The role of LRP10 mutations in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies.

Florence, Italy. Nov 14 - 17, 2018.

Ciammola A, Carrera P, Di Fonzo A, Sassone J., Villa R., Poletti B., Ferrari M., Girotti F., Monfrini E., Buongarzone G., Silani V., Cinnante C.M., Mignogna M.L., D'Adamo P., Bonatie M.T.

Due nuove mutazioni del gene RAB39B causano parkinsonismo e ritardo mentale associato al cromosoma X.

LIMPE-DISMOV National Congress in Rome, Italy. May 2018.

Ottaviani D, Monfrini E, Straniero L, Duga S, Di Fonzo A.

Identification of novel candidate genes for Parkinson's disease in a family from Trentino.

LIMPE-DISMOV National Congress in Rome, Italy. May 2018.

Monfrini E, Frattini E, Monzio Compagnoni G, Salani S, Bordoni A, Ribaud F, Ronchi D, Di Biase E, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A.

Mutations in endocytic recycling protein Rab11FIP3 are associated with ataxia and intellectual disability.

Oral presentation at 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal. June 2018.

Genetics of Movement Disorders and the Practicing Clinician; Who and What to Test for? Di Fonzo A, Monfrini E, Erro R. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2018) 18: 37.

3) Generazione e caratterizzazione di neuroni dopaminergici e organoidi mesencefalici da cellule staminali pluripotenti indotte da pazienti con atrofia multisistemica e malattia di Parkinson

Lo studio iniziato nel 2015 è proseguito anche quest'anno portando risultati innovativi. Per quanto riguarda l'MSA infatti la caratterizzazione dei neuroni ha portato a identificare una aumentata quantità di alpha-synuclein, la proteina che in questa malattia si accumula sia negli oligodendrociti che nei neuroni, soprattutto nel citoplasma. Per meglio definire l'origine dell'aumento dell'alpha-synuclein sono state eseguite analisi di RNA che hanno mostrato anche un aumento del trascritto del gene, e in collaborazione con il dipartimento di genetica medica anche studi epigenetici gene SNCA che hanno mostrato una riduzione della metilazione del gene e conseguente aumento dell'espressione genica. Per meglio caratterizzare il processo patogenetico alla base dell'atrofia multisistemica è stato sviluppato un modello cellulare di MSA, che attraverso lo studio di colture di fibroblasti ha permesso di dimostrare una disfunzione mitocondriale, ed in particolare un'alterazione dell'attività della catena respiratoria, della mitofagia e della biosintesi del Coenzima Q10. L'analisi di modelli cellulari di neuroni dopaminergici generati a partire da cellule staminali pluripotenti indotte di pazienti affetti e controlli ha confermato il ruolo della disregolazione mitocondriale e del sistema autofagico nella patogenesi dell'MSA. Gli studi sul Parkinson hanno portato invece alla generazione di neuroni di iPSCs di pazienti con diverse forme monogeniche di malattia. In questi casi abbiamo valutato l'attività di alcuni enzimi lisosomiali e identificato una risposta ottimale alla somministrazione di molecole chaperon nel ristabilire i normali livelli di attività di questi enzimi.

Infine abbiamo generato un modello innovativo, l'organoide con differenziamento mesencefalico, per meglio studiare la patogenesi della malattia in un tessuto simile a quello dei pazienti.

I risultati sono stati presentati a congressi internazionali, nazionali e sono in fase di submission come lavori scientifici originali. Lo studio relativo ai neuroni dopaminergici generati a partire da cellule staminali pluripotenti indotte di pazienti con MSA ha ricevuto l'importante riconoscimento come Best Poster Award al sesto congresso Internazionale dell'MSA, tenutosi a New York.

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano

S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy.

Stem Cell Reports. 2018 Nov 13;11(5):1185-1198.

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellecchia MT, Vallelunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of Multiple System Atrophy.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec;1864(12):3588-3597.

Monzio Compagnoni G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Kleiner G, Salani S, Garbellini M, Frattini E, Samarani M, Faustini G, Silipigni R, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Bellucci A, Aureli M, Bresolin N, Quinzii CM, Corti S, Comi GP, Di Fonzo A.

Assessing mitochondrial functioning and autophagy in iPSC-derived dopaminergic neurons of Multiple System Atrophy.

6th International Multiple System Atrophy Congress, New York, USA, March 2018.

Abati E, Di Fonzo A, Corti S.

In vitro models of multiple system atrophy from primary cells to induced pluripotent stem cells.

J Cell Mol Med. 2018 May;22(5):2536-2546.

Monzio Compagnoni G, Geiger JT, Ronchi D, Blauwendraat C, Lazzeri G, Garavaglia B, Albanese A, Pellecchia MT, Vallelunga A, Comi GP, Scholz SW, Di Fonzo A.

Mitochondrial DNA content is altered in peripheral blood cells and brain tissue in Multiple System Atrophy.

6th International Multiple System Atrophy Congress, New York, USA, March 2018.

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Autophagic and mitochondrial dysfunction in iPSC-derived dopaminergic neurons of Multiple System Atrophy.

The Fresco International workshop on synaptic plasticity and advances in Parkinson's disease, **Florence, Italy, November 2018. Oral presentation.**

Frattini E, Cribiù F, Monzio Compagnoni G, Pittaro A, Ercoli G, Tacchi R, Aureli M, Samarani M, Salani S, Bordoni A, Bellucci A, Faustini G, Duga S, Straniero L, Tosi M, Silipigni R, Lazzari L, Barilani M, Corti S, Bresolin N, Di Fonzo A.

Pathological features of midbrain organoids of GBA-mutated patients.

Society for Neuroscience Congress, San Diego, USA, November 2018

Frattini E, Cribiù FM, Monzio Compagnoni G, Pittaro A, Ercoli G, Tacchi R, Aureli M, Samarani M, Salani S, Bordoni A, Bellucci A, Faustini G, Duga S, Straniero L, Tosi M, Silipigni R, Lazzari L, Barilani M, Corti S, Bresolin N, Di Fonzo A.

Pathological features of midbrain organoids of GBA-mutated patients.

The Fresco International workshop on synaptic plasticity and advances in Parkinson's disease, **Florence, Italy, November 2018.**

Lavori scientifici

Ardolino G, Bocci T, Nigro M, Vergari M, Di Fonzo A, Bonato S, Cogiamanian F, Cortese F, Cova I, Barbieri S, Priori A.

Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): A sham-controlled crossover study.

J Spinal Cord Med. 2018 Dec 3:1-8.

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy.

Stem Cell Reports. 2018 Nov 13;11(5):1185-1198.

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellecchia MT, Vallelunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of Multiple System Atrophy.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec;1864(12):3588-3597.

Quadri M, Mandemakers W, Grochowska MM, Masius R, Geut H, Fabrizio E, Breedveld GJ, Kuipers D, Minneboo M, Vergouw LJM, Carreras Mascaro A, Yonova-Doing E, Simons E, Zhao T, Di Fonzo AB, Chang HC, Parchi P, Melis M, Correia Guedes L, Criscuolo C, Thomas A, Brouwer RWW, Heijnsman D, Ingrassia AMT, Calandra Buonauro G, Rood JP, Capellari S, Rozemuller AJ, Sarchioto M, Fen Chien H, Vanacore N, Olgiati S, Wu-Chou YH, Yeh TH, Boon AJW, Hoogers SE, Ghazvini M, Ijpma AS, van IJcken WFJ, Onofrj M, Barone P, Nicholl DJ, Puschmann A, De Mari M, Kievit AJ, Barbosa E, De Michele G, Majoor-Krakauer D, van Swieten JC, de Jong FJ, Ferreira JJ, Cossu G, Lu CS, Mecocci G, Cortelli P, van de Berg WDJ, Bonifati V; *LRP10 genetic variants in familial Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a genome-wide linkage and sequencing study.*

International Parkinsonism Genetics Network. Lancet Neurol. 2018 Jul;17(7):597-608.

Di Fonzo A, Monfrini E, Erro R.

Genetics of Movement Disorders and the Practicing Clinician; Who and What to Test for?

Current Neurology and Neuroscience Reports (2018) 18: 37.

Colombo G, Frattini E, Ceriani E, Zilocchi M, Del Bo R, Di Fonzo A, Solbiati M.

Syncope and autonomic failure in a middle-aged man.

Intern Emerg Med. 2018 May 15.

Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L, Tesei S, Riboldazzi G, Di Fonzo A, Locci C, Trezzi I, Zangaglia R, Cereda C, D'Alfonso S, Magnani C, Comi GP, Bono G, Pacchetti C, Cantello R, Goldwurm S, Comi C.

The Length of SNCA Rep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease.

Front Neurol. 2018 Mar 29;9:213.

Frattini E, Monfrini E, Bitetto G, Ferrari B, Arcudi S, Bresolin N, Saetti MC, Di Fonzo A.
Clinical Reasoning: A 75-year-old man with parkinsonism, mood depression, and weight loss.
Neurology. 2018 Mar 20;90(12):572-575.

Abati E, Di Fonzo A, Corti S. J
In vitro models of multiple system atrophy from primary cells to induced pluripotent stem cells.
Cell Mol Med. 2018 May;22(5):2536-2546.

Mancini F, Di Fonzo A, Lazzeri G, Borellini L, Silani V, Lacerenza M, Comi C.
Real life evaluation of safinamide effectiveness in Parkinson's disease.
Neurol Sci. 2018 Apr;39(4):733-739.

Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilella R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A.
A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN.
Parkinsonism Relat Disord. 2018 Mar; 48:109-111.

Abstracts presentati a Congressi Nazionali ed Internazionali

Lazzeri G, Franco G, Monfrini E, Frattini E, Trezzi I, Borellini L, Ardolino G, Cogiamanian F, Di Fonzo A.
Does the side of onset of motor symptoms in parkinsonian patients have an impact on the global clinical phenotype?
International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders October 5-9, 2018 Hong Kong.

Lazzeri G, Franco G, Monfrini E, Frattini E, Trezzi I, Borellini L, Ardolino G, Cogiamanian F, Di Fonzo A.
Does the side of onset of motor symptoms in parkinsonian patients have an impact on the global clinical phenotype?
World Congress on Parkinson Disease and Related Disorders. Lyon, France. 19-22 Aug 2018.

Lazzeri G, Frattini E, Saetti C, Silani V, Di Fonzo A.
A case of Facial Onset Sensory and Motor Neuropathy Syndrome (FOSMN) with familial history of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and sensory symptoms.
4th Congress of the European Academy of Neurology. Lisbon 2018.

Bitetto G, Ronchi D, Frattini E, Melzi V, Bordoni A, Di Fonzo A.
Nuclear cytoplasm transport impairment due to mutation in Aladin affects motor neurons and lead to TDP43 pathology.
11th FENS Forum of Neuroscience. 7-11 July 2018, Berlin, Germany.

Arienti F., Frattini E., Monfrini E., Bordoni A., Fortunato F., Di Fonzo A.
Validation of Ambroxol and UDCA treatments in cellular models of autosomal dominant Parkinson's disease.
4th Congress of the European Academy of Neurology. Lisbon 2018.

Monfrini E, Trezzi I, Morgante F, Cappellini MD, Cassinerio E, Motta I, Carubbi F, Nascimbeni F, Borin L, Bresolin N, Di Fonzo A. LIMPE-DISMOV
Parkinson's disease prevalence in a cohort of Gaucher's disease patients.
National Congress in Rome, Italy 2018

Vizziello M, Monfrini E, Trezzi I, Franco G, Cappellini MD, Cassinerio E, Tocco P, Carubbi F, Nascimbeni F, Valente EM, Petrucci S, Arienti F, Lazzeri G, Manini A, Bitetto G, Di Fonzo A.
Study of the haplotypic context as a modulator of the expressivity of GBA gene mutations in patients with Parkinson Disease and Gaucher Disease.

The Fresco International Workshop on Synaptic Plasticity and Advances in Parkinson's Disease.
Florence, Italy. Nov 14 - 17, 2018.

Manini A, Monfrini E, Vizziello M, Arienti F, Lazzeri G, Franco G, Di Fonzo A.
The Fresco International Workshop on Synaptic Plasticity and Advances in Parkinson's Disease.
The role of LRP10 mutations in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies.
Florence, Italy. Nov 14 - 17, 2018.

Ciammola A, Carrera P, Di Fonzo A, Sassone J., Villa R., Poletti B., Ferrari M., Girotti F., Monfrini E., Buongarzone G., Silani V., Cinnante C.M., Mignogna M.L., D'Adamo P.,
Due nuove mutazioni del gene RAB39B causano parkinsonismo e ritardo mentale associato al cromosoma X.

Bonatie M.T. LIMPE-DISMOV National Congress in Rome, Italy. May 2018.

Ottaviani D, Monfrini E, Straniero L, Duga S, Di Fonzo A.
Identification of novel candidate genes for Parkinson's disease in a family from Trentino.
LIMPE-DISMOV National Congress in Rome, Italy. May 2018.

Monfrini E, Frattini E, Monzio Compagnoni G, Salani S, Bordoni A, Ribaud F, Ronchi D, Di Biase E, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A.
Mutations in endocytic recycling protein Rab11FIP3 are associated with ataxia and intellectual disability.

Oral presentation at 4th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon, Portugal. June 2018.

Monzio Compagnoni G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Kleiner G, Salani S, Garbellini M, Frattini E, Samarani M, Faustini G, Silipigni R, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Bellucci A, Aureli M, Bresolin N, Quinzii CM, Corti S, Comi GP, Di Fonzo A.
Assessing mitochondrial functioning and autophagy in iPSC-derived dopaminergic neurons of Multiple System Atrophy.

6th International Multiple System Atrophy Congress, New York, USA, March 2018.

Monzio Compagnoni G, Geiger JT, Ronchi D, Blauwendraat C, Lazzeri G, Garavaglia B, Albanese A, Pellecchia MT, Vallelunga A, Comi GP, Scholz SW, Di Fonzo A.
Mitochondrial DNA content is altered in peripheral blood cells and brain tissue in Multiple System Atrophy.

6th International Multiple System Atrophy Congress, New York, USA, March 2018.

Monzio Compagnoni G, Kleiner, G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.
Autophagic and mitochondrial dysfunction in iPSC-derived dopaminergic neurons of Multiple System Atrophy.

The Fresco International workshop on synaptic plasticity and advances in Parkinson's disease, Florence, Italy, November 2018. Oral presentation.

Frattoni E, Cribiù F, Monzio Compagnoni G, Pittaro A, Ercoli G, Tacchi R, Aureli M, Samarani M, Salani S, Bordoni A, Bellucci A, Faustini G, Duga S, Straniero L, Tosi M, Silipigni R, Lazzari L, Barilani M, Corti S, Bresolin N, Di Fonzo

Pathological features of midbrain organoids of GBA-mutated patients.

A. Society for Neuroscience Congress, San Diego, USA, November 2018

Frattoni E, Cribiù FM, Monzio Compagnoni G, Pittaro A, Ercoli G, Tacchi R, Aureli M, Samarani M, Salani S, Bordoni A, Bellucci A, Faustini G, Duga S, Straniero L, Tosi M, Silipigni R, Lazzari L, Barilani M, Corti S, Bresolin N, Di Fonzo A.

Pathological features of midbrain organoids of GBA-mutated patients.

The Fresco International workshop on synaptic plasticity and advances in Parkinson's disease, Florence, Italy, November 2018.

Collaborazioni scientifiche in atto con istituti nazionali ed internazionali:

1. "Studio del ruolo di alpha-synuclein tra membrana mitocondriale esterna e reticolo endoplasmatico in neuroni dopaminergici di pazienti con mutazione del gene SNCA" Cristina Guardia La Guarta, Columbia University, Prof. S. Przedborski, director of the Center, and Prof. D. Re, New York, N.Y., USA.
2. "Biochemical analysis of LRRK2 kinase in human cell lined of Parkinson's disease", Hardy Rideout Biomedical Foundation, Academy of Athens, Grecia.
3. "Analisi della sintesi del Coenzima Q10 in fibroblasti e neuroni da iPSCs di pazienti con atrofia multisistemica", Prof. Catarina Quinzii, PhD, Columbia University, New York, N.Y., USA
4. "Neuromelanin-mri of substantia nigra subregions in Parkinson's disease", Dr. Daniel Claassen il Vanderbilt University Medical Center, Nashville US.
5. "Studio dei neuroni corticali da pazienti con atassia spastica con mutazione del gene GBA2". Professor Kyproula Christodoulou, PhD Senior Scientist / Medical Geneticist, Head of the Neurogenetics Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics. Medical Genetics Programme Coordinator, Cyprus School of Molecular Medicine
6. "Studio delle vescicole e del traffico vescicolare dei neuroni da iPSC di pazienti con atrofia multi sistemica e malattia di Parkinson". Lorenza Lazzari, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
7. "Studio dell'attività della Glucocerebrosidasi in neuroni dopaminergici e midbrain organoids di pazienti con Parkinson's disease", Dr. Massimo Aureli, Ph.D, Università Degli Studi di Milano, Ospedale san Raffaele, Milano
8. "Studio dei neuroni dopaminergici da cellule staminali pluripotenti indotte da pazienti con malattia di Parkinson" Michela Deleidi, Assistant Professor of Molecular Mechanisms of Neurodegeneration, Department of Neurodegenerative Diseases, University of Tübingen
9. "Registro Italiano Disordini del Movimento rari e tremori", Prof. Paolo Barone, Centro per le Malattie Neurodegenerative della A.O.U. Ruggi d'Aragona di Salerno
10. "Studio osservazionale Parkinson's Outcomes Project (Progetto di valutazione della Malattia di Parkinson)". Centro Promotore: National Parkinson Foundation, USA.

Finanziamenti per progetti di ricerca ottenuti da enti pubblici o privati

1. Ministero della Salute, Ricerca Finalizzata GR2016
2. Unicredit Finanziamento per lo "Studio del misfolding di proteine che causano morte neuronale nella malattia di Parkinson"
3. Fresco Parkinson Institute Italia e National Parkinson Foundation per lo studio "Parkinson's Outcomes Project"
4. Fresco Institute – BASIC RESEARCH GRANT PROGRAM "Assessing The Pathogenic Mechanisms Of Parkinson's Disease In iPSC-Derived Dopaminergic Neurons And Midbrain Organoids Of Patients Carrying GBA Mutations"

UOSD MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Centro per lo studio, la diagnosi e la terapia dei disturbi cognitivi e della memoria "Unità Valutativa Alzheimer -U.V.A."

Centro per lo studio, la diagnosi e la terapia della Sclerosi Multipla

<u>Direttore:</u> Prof. Elio Scarpini	Professore Associato di Neurologia
Dott.ssa Daniela Galimberti	Dottore di Ricerca Scienze Neurologiche e del Dolore – Tecnico Laureato Università di Milano
Dott.ssa Chiara Fenoglio	Dottore di Ricerca Scienze Neurologiche e del Dolore – Tecnico Laureato Università di Milano
Dott.ssa Maria Serpente	Dottore di Ricerca in Medicina Molecolare – Assegnista Università di Milano
Dott.ssa Sara Cioffi	Biologa - Borsista OMP
Dott.ssa Marina Arcaro	Biotechnologa-Borsista OMP
Dott.ssa Marianna D’Anca	Dottore di Ricerca- Assegnista Università di Milano
Dott.ssa Lorenza Anna Caracciolo	Biotechnologa-Borsista OMP
Dott.ssa Federica Sorrentino	Biologa-Borsista OMP
Dott.ssa Milena De Riz	Neurologa Specialista – Dirigente medico OMP - t. indet.
Dott.ssa Anna Pietroboni	Neurologa Specialista – Dirigente medico OMP – co.co.co
Dott. Andrea Arighi	Neurologo Specialista - Dirigente medico OMP- t. indet.
Dott. Giorgio Fumagalli	Neurologo Specialista – Dirigente medico OMP – co.co.co
Dott.ssa Laura Ghezzi	Neurologa Specialista - Dirigente medico OMP – co.co.co
Dott.ssa Paola Basilico	Medico Specializzando
Dott.ssa Marta Scarioni	Medico Specializzando
Dott.ssa Tiziana Carandini	Medico Specializzando
Dott.ssa Annalisa Colombi	Medico Specializzando
Dott. Roberto Vimercati	Psicologo – Dirigente psicologo OMP – co.co.co
Dr.ssa Emanuela Rotondo	Psicologa- Dirigente psicologo OMP – co.co.co
Dr.ssa Priscilla Corti	Psicologa- Dirigente psicologo OMP – co.co.co
Dott. Matteo Mercurio	Psicologo – Dirigente psicologo OMP – co.co.co

Dott.ssa Sara Forti

Sig.ra Daniela Da Lisca

Sig. Marco Milianti

Sig.ra Mahin Fardipoor

Psicologa – Borsista OMP

Segretaria – co.co.co OMP

Segretario – Borsista OMP

Tecnico Laboratorio Ospedaliero

1 - ATTIVITÀ CLINICA ED ASSISTENZIALE

Dal punto di vista clinico, il gruppo si è occupato di ricerche cliniche nel campo della Sclerosi Multipla e della malattia di Alzheimer e demenze correlate (demenza Frontotemporale, demenza a corpi di Lewy). I pazienti sono stati seguiti dai componenti del gruppo presso i seguenti Ambulatori Specialistici di “secondo livello”:

1.1. Ambulatorio Malattie Demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale

Nel corso dell'anno 2018 sono giunti all'ambulatorio per le Malattie Demielinizzanti circa 150 nuovi pazienti.

Il numero totale di visite nel corso del 2018 è stato di più di 800 in ambulatori dedicati alla Sclerosi Multipla, attivi tutti i giorni sia al mattino che al pomeriggio.

È operativo un servizio di “Macro Attività Complessa” (MAC) per consentire ai pazienti di sottoporsi a trattamenti quali la somministrazione di cortisonici ad alto dosaggio e. v. e l'infusione di Immunoglobuline e.v. nonché di effettuare tutte le procedure diagnostiche. Sono stati effettuati 514 ricoveri in regime di MAC.

Il Servizio è riconosciuto tra i Centri Provinciali autorizzati dalla Regione Lombardia alla dispensazione di: beta-Interferone Ia e Ib, Copaxone (glatiramer acetato), Tysabri (Natalizumab), Gylenia (Fingolimod), Tecfidera (Dimetilfumarato), Aubagio (Teriflunomide), Lemtrada (Alemtuzumab), Ocrelizumab. In dettaglio, sono al momento registrati in File F per il trattamento circa 250 pazienti.

1.2. Ambulatorio per la Diagnosi e la Terapia dei Disturbi Cognitivi e della Memoria

Nel corso dell'anno sono giunti all'ambulatorio per la Diagnosi e la Terapia dei Disturbi Cognitivi e della Memoria circa 200 nuovi pazienti. Complessivamente sono state eseguite circa 1500 visite, in ambulatori attivi dal lunedì al venerdì, sia la mattina che il pomeriggio.

Sono stati effettuati 158 ricoveri in regime di MAC per accertamenti diagnostici.

Dall'ottobre 2000 il Centro è stato riconosciuto da parte della Regione Lombardia come “Unità Valutazione Alzheimer” (U.V.A) ed inserito nel Progetto CRONOS del Ministero della Sanità. Presso tale Centro afferiscono pazienti con sospetto decadimento cognitivo, inviati dal medico di base o dallo specialista, onde essere sottoposti ad un inquadramento diagnostico rivolto alla malattia di Alzheimer e demenze correlate, ai fini dell'inserimento nel progetto CRONOS che prevede l'erogazione gratuita dei nuovi farmaci anticolinesterasici. Ad oggi, risultano al momento registrati per terapia con anticolinesterasici 250 pazienti. Inoltre, alcuni pazienti sono registrati in File F per trattamento con memantina (Ebixa).

Riguardo gli esami diagnostici per Sclerosi Multipla, malattia di Alzheimer e Degenerazione Lobare Frontotemporale, sono state effettuate le seguenti prestazioni (sia per pazienti degenti che richieste da ospedali esterni):

- esame liquor, IEF per diagnosi di sclerosi multipla: 209
- dosaggio Amiloide, Tau totale e fosforilata nel liquor per diagnosi Alzheimer: 231
- progranulina plasmatica: 99
- estrazione DNA, mutazioni MAPT, progranulina, C9ORF72, PS1 e 2, APP, PRNP: 107.

2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE (multicentriche, randomizzate)

Transition: A two-year observational study to evaluate the safety profile of fingolimod in patients with Multiple Sclerosis who switch from natalizumab to fingolimod, Novartis, prot. CFTY720D2405

Studio multicentrico, in aperto, a un solo gruppo di trattamento per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine di 0.5 mg di fingolimod (FTY720) somministrato per via orale una volta al giorno in pazienti con sclerosi multipla, Novartis, prot. CFTY720D2399

Open-label, single-arm extension study to the double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg FTY720 administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis CFTY720D2306E1

A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive Multiple Sclerosis, Novartis, prot. CBAF312A2304

A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, placebo-controlled (Part A) and double-blind, double-dummy, active-controlled (Part B), parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing Multiple Sclerosis patients, Receptos, prot. RPC1063

A Placebo-controlled, double-blind, parallel-group, Bayesian Adaptive randomization design and dose Regimen-finding Study to evaluate safety, tolerability and efficacy of BAN2401 in subjects with Early Alzheimer's Disease, Eisai, prot. BAN2401

A phase III, Randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind clinical trial to study the efficacy and safety of MK-8931 in subject with Amnesic Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease (Prodromal AD), MK-8931-019

A 24-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel- Group, efficacy, safety, tolerability, biomarker and pharmacokinetic of AZD3293 in early Alzheimer's disease (The AMARANTH study)

An open-label study to evaluate the efficacy and safety of Ocrelizumab in patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis who have a suboptimal response to an adequate course of disease-modifying treatment (MA30005)

A multi-center, double-blind, parallel-group, randomized, controlled, study to investigate efficacy and safety of orally administered BI425809 during a 12-weeks treatment period compared to placebo in patients with cognitive impairment due to Alzheimer's Disease

A phase 2 Multiple Dose, Multicenter, Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of ABBV-8E12 in subjects with Early Alzheimer's Disease

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of CNP520 in participants at risk for the onset of clinical symptoms of Alzheimer's Disease (AD)

A placebo-controlled, double-blind, parallel-group, 24-month study to evaluate the efficacy and safety of E2609 in subjects with early Alzheimer's Disease

A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study to assess the efficacy, safety and tolerability of AVP-786 for the treatment of agitation in patients with dementia of the Alzheimer's type

A single arm, open label multicenter extension study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis previously enrolled in a F.Hoffman-La Roche sponsored ocrelizumab phase IIIb/IV clinical trial

3. ATTIVITÀ DI RICERCA DI BASE

È attualmente presente presso la UOSD Malattie Neurodegenerative e Demielinizzanti una banca biologica comprendente:

- 1) circa 3300 campioni di DNA. Le patologie più rappresentate sono:
 - 600 pazienti con diagnosi di Malattia di Alzheimer
 - 400 con altri tipi di demenza (Degenerazione Lobare Frontotemporale, demenza a corpi di Lewy, demenza vascolare, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale)
 - 650 con diagnosi di Sclerosi Multipla
- 2) circa 600 campioni di liquido cerebrospinale, siero e plasma. Tra questi:
 - 300 pazienti con Sclerosi Multipla
 - 300 con patologie neurodegenerative (prevalentemente malattia di Alzheimer)
- 3) circa 500 cDNA ricavati da RNA estratto da cellule del sangue

3429 campioni con le caratteristiche adeguate sono stati inseriti correttamente sia sul portale Telethon sia sul portale europeo di RD connect (<https://rd-connect.eu/>)

Nel corso del 2018 l'attività del gruppo si è articolata sulle seguenti tematiche:

1) Ruolo dei microRNA e dei long non coding RNA nella patogenesi della Sclerosi Multipla e delle patologie neurodegenerative.

Sono state completate le ricerche iniziate nel corso degli scorsi anni, sui microRNA (miRNA), che diverse evidenze sperimentali suggeriscono come possibili marcatori in patologie di varia natura ed eziogenesi. I miRNA sono dei modulatori trascrizionali di numerosissimi geni tra i quali anche geni propriamente implicati nella patogenesi della SM e delle patologie neurodegenerative. Lo scopo di questo filone di ricerca è stato quello di verificare la funzione e il livello di espressione di queste molecole al fine di stabilire la loro possibile utilità predittori del decorso della patologia e nella risposta ai trattamenti immunomodulanti nel caso della SM e come biomarcatori per la diagnosi differenziale nell'ambito delle patologie neurodegenerative. Nel corso degli scorsi anni abbiamo identificato alcuni microRNA deregolati nelle cellule circolanti di pazienti con SM, e messo a punto una tecnica per dosare i livelli di miRNA circolanti, che permette di ottenere dati senza bisogno di isolare le cellule. Nel corso dell'anno abbiamo proseguito questi studi in pazienti sottoposti a diversi tipi di trattamento immunomodulante, e correlato l'andamento dei livelli di miRNA con i dati clinici e radiologici, al fine di identificare un marcatore che predica la risposta al trattamento. Inoltre, abbiamo intrapreso lo studio dei long non coding RNA, che sono molecole composte da >200 nucleotidi, che regolano l'espressione di diversi geni target e abbiamo valutato i livelli di queste molecole negli esosomi di origine neuronale, che hanno il vantaggio di essere facilmente isolati dal sangue e contemporaneamente di riflettere la composizione delle cellule del cervello che li originano.

2) Isolamento di esosomi circolanti di origine neuronale da pazienti con malattia di Alzheimer e Demenza Frontotemporale

E' stata messa a punto la metodica per l'isolamento di esosomi circolanti di origine neuronale, tramite citofluorimetria e analisi al microscopio elettronico. In seguito, abbiamo isolato il contenuto delle vescicole e iniziato l'analisi del profilo di espressione e proteico.

3) Ruolo del danno della sostanza bianca in pazienti con malattia di Alzheimer

Correlazione tra il danno della sostanza bianca valutato con tecniche di imaging e i livelli liquorali di proteina amiloide in pazienti con malattia di Alzheimer

4) PET amiloide nella Sclerosi Multipla

Utilizzo del tracciante PET-fluorbetapir per l'identificazione precoce del danno della sostanza bianca in pazienti con sclerosi multipla e correlazione con i livelli liquorali di proteina beta amiloide

I progetti di ricerca sono stati sviluppati grazie alla collaborazione con Centri sia italiani che stranieri.

Tra i primi vi sono:

- Prof. A. Maggi, Centro di Biotecnologie Farmacologiche, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
- Dott. G. Forloni, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
- Prof. S. Cappa, IRCCS S. Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia
- Prof. A. Padovani, Università di Brescia
- Prof. I. Rainero, prof.ssa M.T. Giordana, Università di Torino

Tra i centri esteri:

- Dr. R.P. Lisak, Dip. di Neurologia, Detroit (USA)
- Prof. P. Scheltens, Dr. Yolande Pijnenburg, Dept. of Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
- Dr. Howard Feldman, Dept. of Neurology, University of British Columbia, Vancouver, Canada
- Dr. Anne Cross, University of Saint Louis, USA
- Prof. Jean Charles Lambert, Lille, France
- Dr. Jonathan Rohrer, UCL, London, UK
- Prof. An Goris, Leuven, Belgium
- Dr. Manuel Comabella, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Inoltre, il gruppo ha contribuito a consorzi internazionali per studi su popolazioni di pazienti con:

- Malattia di Alzheimer (IGAP: International Genomics of Alzheimer's Disease Project).
- Demenza Frontotemporale (GENFI: GENetics of Frontotemporal dementia Initiative)
- Sclerosi Multipla (IMSC: International Multiple Sclerosis Collaboration).

4. PUBBLICAZIONI SU RIVISTE INTERNAZIONALI CENSITE 2018

Mutsaerts HJMM, Petr J, Thomas DL, Vita E, Cash DM, Osch MJPV, Golay X, Groot PFC, Ourselin S, Swieten JV, Laforce R Jr, Tagliavini F, Borroni B, Galimberti D, Rowe JB, Graff C, Pizzini FB, Finger E, Sorbi S, Castelo Branco M, Rohrer JD, Masellis M, MacIntosh BJ; *GENFI investigators. Comparison of arterial spin labeling registration strategies in the multi-center GENetic frontotemporal dementia initiative (GENFI).*

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2018;47(1):131-40.

IF=3,612

D'Addario C, Palazzo MC, Benatti B, Grancini B, Pucci M, Di Francesco A, Camuri G, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E, Altamura AC, Maccarrone M, Dell'Osso B.

Regulation of gene transcription in bipolar disorders: Role of DNA methylation in the relationship between prodynorphin and brain derived neurotrophic factor.

Progress in Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry 2018;82:314-21.

IF=4,185

Pietroboni AM, Scarioni M, Carandini T, Basilico P, Cadioli M, Giulietti G, Arighi A, Caprioli M, Serra L, Sina C, Fenoglio C, Ghezzi L, Fumagalli GG, De Riz MA, Calvi A, Triulzi F, Bozzali M, Scarpini E, Galimberti D.

CSF β -amyloid and white matter damage: a new perspective on Alzheimer's disease.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2018;89(4):352-7.

IF=7,144

Arighi A, Carandini T, Mercurio M, Carpani G, Pietroboni AM, Fumagalli G, Ghezzi L, Basilico P, Calvi A, Scarioni M, De Riz M, Fenoglio C, Scola E, Triulzi F, Galimberti D, Scarpini E.
Word and Picture Version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT): Is There Any Difference?

Journal of Alzheimer's Disease 2018;61(1):47-52.IF=3,476

Galimberti D, Fumagalli GG, Fenoglio C, Cioffi SMG, Arighi A, Serpente M, Borroni B, Padovani A, Tagliavini F, Masellis M, Tartaglia MC, van Swieten J, Meeter L, Graff C, de Mendonça A, Bocchetta M, Rohrer JD, Scarpini E;

Genetic FTD Initiative (GENFI). Progranulin plasma levels predict the presence of GRN mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: results from the GENFI study.

Neurobiology of Aging 2018;62:245.e9-245.e12.

IF=4,454

Cash DM, Bocchetta M, Thomas DL, Dick KM, van Swieten JC, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Rossor MN,

Ourselin S, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. Patterns of gray matter atrophy in genetic frontotemporal dementia: results from the GENFI study.

Neurobiology of Aging 2018;62:191-6.

IF=4,454

Broce I, Karch CM, Wen N, Fan CC, Wang Y, Tan CH, Kouri N, Ross OA, Höglinger GU, Muller U, Hardy J; International FTD-Genomics Consortium (including Galimberti D), Momeni P, Hess CP, Dillon WP, Miller ZA, Bonham LW, Rabinovici GD, Rosen HJ, Schellenberg GD, Franke A, Karlsen TH, Veldink JH, Ferrari R, Yokoyama JS, Miller BL, Andreassen OA, Dale AM, Desikan RS, Sugrue LP.

Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies.

PLoS Medicine 2018;15(1):e1002487.

IF=11,675

Serpente M, Fenoglio C, Cioffi SMG, Oldoni E, Arcaro M, Arighi A, Fumagalli GG, Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D.

Profiling of Specific Gene Expression Pathways in Peripheral Cells from Prodromal Alzheimer's Disease Patients.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;61(4):1289-94.

IF=3,476

Schneider R, McKeever P, Kim T, Graff C, van Swieten JC, Karydas A, Boxer A, Rosen H, Miller BL, Laforce R Jr, Galimberti D, Masellis M, Borroni B, Zhang Z, Zinman L, Rohrer JD, Tartaglia MC, Robertson J;

Genetic FTD Initiative (GENFI). Downregulation of exosomal miR-204-5p and miR-632 as a biomarker for FTD: a GENFI study.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2018;89(8):851-8.

IF=7,144

Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Makshakov G, Nazarov V, Lapin S, Midaglia L, Vidal-Jordana A, Drulovic J, García-Merino A, Sánchez-López AJ, Havrdova E, Saiz A, Llufríu S, Alvarez-Lafuente R, Schroeder I, Zettl UK, Galimberti D, Ramió-Torrentà L, Robles R, Quintana E, Hegen H, Deisenhammer F, Río J, Tintoré M, Sánchez A, Montalban X, Comabella M.

Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome.

Brain 2018;141(4):1085-93.

IF=10,848

Calogero AM, Viganò M, Budelli S, Galimberti D, Fenoglio C, Cartelli D, Lazzari L, Lehenkari P, Canesi M, Giordano R, Cappelletti G, Pezzoli G.

Microtubule defects in mesenchymal stromal cells distinguish patients with Progressive Supranuclear Palsy.

Journal of Cellular and Molecular Medicine 2018;22(5):2670-9.

IF=4,302

Meeter LHH, Gendron TF, Sias AC, Jiskoot LC, Russo SP, Donker Kaat L, Papma JM, Panman JL, van der Ende EL, Dopfer EG, Franzen S, Graff C, Boxer AL, Rosen HJ, Sanchez-Valle R, Galimberti D, Pijnenburg YAL, Benussi L, Ghidoni R, Borroni B, Laforce R Jr, Del Campo M, Teunissen CE, van Minkelen R, Rojas JC, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Karydas AM, Öijerstedt L, Scarpini E, Binetti G, Padovani A, Cash DM, Dick KM, Bocchetta M, Miller BL, Rohrer JD, Petrucelli L, van Swieten JC, Lee SE.

Poly(GP), neurofilament and grey matter deficits in C9orf72 expansion carriers.

Annals of Clinical Translational Neurology 2018;5(5):583-597.

IF=4,649

Taskesen E, Mishra A, van der Sluis S, Ferrari R; International FTD-Genomics Consortium (including Galimberti D), Veldink JH, van Es MA, Smit AB, Posthuma D, Pijnenburg Y. *Author Correction: Susceptible genes and disease mechanisms identified in frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with Amyotrophic Lateral Sclerosis by DNA-methylation and GWAS.*

Scientific Reports 2018;8(1):7789.

IF=4,122

Dominici R, Finazzi D, Polito L, Oldoni E, Bugari G, Montanelli A, Scarpini E, Galimberti D, Guaita A.

Comparison of β 2-microglobulin serum level between Alzheimer's patients, cognitive healthy and mild cognitive impaired individuals.

Biomarkers 2018; 23:1-6.

IF=1,976

Pottier C, Zhou X, Perkerson RB 3rd, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, Ghidoni R, Benussi L, Binetti G, López de Munain A, Zulaica M, Moreno F, Le Ber I, Pasquier F, Hannequin D, Sánchez-Valle R, Antonell A, Lladó A, Parsons TM, Finch NA, Finger EC, Lippa CF, Huey ED, Neumann M, Heutink P, Synofzik M, Wilke C, Rissman RA, Slawek J, Sitek E, Johannsen P, Nielsen JE, Ren Y, van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Christopher E, Murray ME, Bieniek KF, Evers BM, Ferrari C, Rollinson S, Richardson A, Scarpini E, Fumagalli GG, Padovani A, Hardy J, Momeni P, Ferrari R, Frangipane F, Maletta R, Anfossi M, Gallo M, Petrucelli L, Suh E, Lopez OL, Wong TH, van Rooij JGJ, Seelaar H, Mead S, Caselli RJ, Reiman EM, Noel Sabbagh M, Kjolby M, Nykjaer A, Karydas AM, Boxer AL, Grinberg LT, Grafman J, Spina S, Oblak A, Mesulam MM, Weintraub S, Geula C, Hodges JR, Piguet O, Brooks WS, Irwin DJ, Trojanowski JQ, Lee EB, Josephs KA, Parisi JE, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Sorbi S, Gearing M, Glass J, Beach TG, Black SE, Masellis M, Rogaeva E, Vonsattel JP, Honig LS, Kofler J, Bruni AC, Snowden J, Mann D, Pickering-Brown S, Diehl-Schmid J, Winkelmann J, Galimberti D, Graff C, Öijerstedt L, Troakes C, Al-Sarraj S, Cruchaga C, Cairns NJ, Rohrer JD, Halliday GM, Kwok JB, van Swieten JC, White CL 3rd, Ghetti B, Murell JR, Mackenzie IRA, Hsiung GR, Borroni B, Rossi G, Tagliavini F, Wszolek ZK, Petersen

RC, Bigio EH, Grossman M, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Biernacka JM, Rademakers R.

Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study.

Lancet Neurology 2018;17(6):548-558.

IF=27,144

Bonham LW, Karch CM, Fan CC, Tan C, Geier EG, Wang Y, Wen N, Broce IJ, Li Y, Barkovich MJ, Ferrari R, Hardy J, Momeni P, Höglinger G, Müller U, Hess CP, Sugrue LP, Dillon WP, Schellenberg GD, Miller BL, Andreassen OA, Dale AM, Barkovich AJ, Yokoyama JS, Desikan RS;

International FTD-Genomics Consortium (IFGC); International Parkinson's Disease Genetics Consortium (IPDGC); International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP, including Galimberti D, Scarpini E).

Translational Psychiatry 2018;8(1):73.

IF=4,691

Fenoglio C, Scarpini E, Serpente M, Galimberti D.

Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;62(3):913-932.

IF=3,476

Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E.

Progranulin as a therapeutic target for dementia.

Expert Opinion on Therapeutic Targets 2018;22(7):579-585.

IF=4,598

Fenoglio C, Scarpini E, Galimberti D.

Epigenetic regulatory modifications in genetic and sporadic frontotemporal dementia.

Expert Review of Neurotherapeutics 2018;18(6):469-475.

IF=3,696

Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, Bocchetta M, Dick KM, Cash DM, Harding S, Mercurio M, Fenoglio C, Pietroboni AM, Ghezzi L, van Swieten J, Borroni B, de Mendonça A, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, Sorbi S, Scarpini E, Rohrer JD, Galimberti D;

Genetic FTD Initiative (GENFI). Distinct patterns of brain atrophy in Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) cohort revealed by visual rating scales.

Alzheimers Research & Therapy 2018;10(1):46.

IF=5,015

Mercorio R, Pergoli L, Galimberti D, Favero C, Carugno M, Dalla Valle E, Barretta F, Cortini F, Scarpini E, Bollati VB, Pesatori AC. PICALM

Gene Methylation in Blood of Alzheimer's Disease Patients Is Associated with Cognitive Decline.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;65(1):283-92.

IF=3,476

Sellami L, Bocchetta M, Masellis M, Cash DM, Dick KM, van Swieten J, Borroni B, Galimberti D, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni G, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Warren JD, Rohrer JD, Laforce R;

Genetic FTD Initiative, GENFI. Distinct Neuroanatomical Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in the Three Main Forms of Genetic Frontotemporal Dementia in the GENFI Cohort.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;65(1):147-63.

IF=3,476

Zhang M, Ferrari R, Tartaglia MC, Keith J, Surace EI, Wolf U, Sato C, Grinberg M, Liang Y, Xi Z, Dupont K, McGoldrick P, Weichert A, McKeever PM, Schneider R, McCorkindale MD, Manzoni C, Rademakers R, Graff-Radford NR, Dickson DW, Parisi JE, Boeve BF, Petersen RC, Miller BL, Seeley WW, van Swieten JC, van Rooij J, Pijnenburg Y, van der Zee J, Van Broeckhoven C, Le Ber I, Van Deerlin V, Suh E, Rohrer JD, Mead S, Graff C, Öijersted L, Pickering-Brown S, Rollinson S, Rossi G, Tagliavini F, Brooks WS, Dobson-Stone C, Halliday GM, Hodges JR, Piguet O, Binetti G, Benussi L, Ghidoni R, Nacmias B, Sorbi S, Bruni AC, Galimberti D, Scarpini E, Rainero I, Rubino E, Clarimon J, Lleó A, Ruiz A, Hernández I, Pastor P, Diez-Fairen M, Borroni B, Pasquier F, Deramecourt V, Lebouvier T, Perneczky R, Diehl-Schmid J, Grafman J, Huey ED, Mayeux R, Nalls MA, Hernandez D, Singleton A, Momeni P, Zeng Z, Hardy J, Robertson J, Zinman L, Rogaeva E;

International FTD-Genomics Consortium (IFGC). A C6orf10/LOC101929163 locus is associated with age of onset in C9orf72 carriers.

Brain 2018; 141(10):2895-907.

IF=10,848

Jiskoot LC, Bocchetta M, Nicholas JM, Cash DM, Thomas D, Modat M, Ourselin S, Rombouts SARB, Dopper EGP, Meeter LH, Panman JL, van Minkelen R, van der Ende EL, Donker Kaat L, Pijnenburg YAL, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe J, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S;

Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI), Papma JM, van Swieten JC, Rohrer JD. Presymptomatic white matter integrity loss in familial frontotemporal dementia in the GENFI cohort: A cross-sectional diffusion tensor imaging study.

Annals of Clinical and Translational Neurology 2018;5(9):1025-1036.

IF=4,649

Fenoglio C, Oldoni E, Serpente M, De Riz MA, Arcaro M, D'Anca M, Pietroboni AM, Calvi A, Lecchi E, Goris A, Mallants K, Dubois B, Comi C, Cantello R, Scarpini E, Galimberti D. *LncRNAs expression profile in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients.*

Journal of Neuroimmunology 2018;324:129-35.

IF=2,655

Heywood WE, Hallqvist J, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Fenoglio C, Scarpini E, Rohrer JD, Galimberti D, Mills K.

CSF pro-orexin and amyloid-β38 expression in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.

Neurobiol of Aging 2018;72:171-6.

IF=4,454

Di Battista ME, Dell'Acqua C, Baroni L, Fenoglio C, Galimberti D, Gallucci M. *Frontotemporal Dementia Misdiagnosed for Post-Treatment Lyme Disease Syndrome or vice versa? A Treviso Dementia (TREDEM) Registry Case Report.*

Journal of Alzheimers Disease 2018;66(2):445-51.

IF=3,476

Del Campo M, Galimberti D, Elias N, Boonkamp L, Pijnenburg YA, van Swieten JC, Watts K, Paciotti S, Beccari T, Hu W, Teunissen CE.

Novel CSF biomarkers to discriminate FTL and its pathological subtypes.

Annals of Clinical and Translational Neurology 2018;5(10):1163-75.

IF=4,649

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Electronic address: chris.cotsapas@yale.edu; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (including Galimberti D). Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell* 2018;175(6):1679-1687.e7.

IF=31,398

Young AL, Marinescu RV, Oxtoby NP, Bocchetta M, Yong K, Firth NC, Cash DM, Thomas DL, Dick KM, Cardoso J, van Swieten J, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Warren JD, Crutch S, Fox NC, Ourselin S, Schott JM, Rohrer JD, Alexander DC; Genetic FTD Initiative (GENFI);

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference.

Nature Communications 2018;9(1):4273.

IF=12,353

Peloso GM, van der Lee SJ; International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP, including Galimberti D), Destefano AL, Seshardi S.

Genetically elevated high-density lipoprotein cholesterol through the cholesteryl ester transfer protein gene does not associate with risk of Alzheimer's disease.

Alzheimers & Dementia (Amst) 2018;10:595-8.

IF= 12,764

Cury C, Durrleman S, Cash DM, Lorenzi M, Nicholas JM, Bocchetta M, van Swieten JC, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Ourselin S, Rohrer JD, Modat M; Genetic FTD Initiative, GENFI.

Spatiotemporal analysis for detection of pre-symptomatic shape changes in neurodegenerative diseases: Initial application to the GENFI cohort.

Neuroimage. 2018;188:282-90.

IF=5,426

Westwood S, Baird AL, Hye A, Ashton NJ, Nevado-Holgado AJ, Anand SN, Liu B, Newby D, Bazenet C, Kiddle SJ, Ward M, Newton B, Desai K, Tan Hehir C, Zanette M, Galimberti D, Parnetti L, Lleó A, Baker S, Narayan VA, van der Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE, Visser PJ, Lovestone S.

Plasma Protein Biomarkers for the Prediction of CSF Amyloid and Tau and [18F]-Flutemetamol PET Scan Result.

Front Aging Neurosci 2018 Dec 11;10:409.

IF=3,582

Fiorelli EM, Carandini T, Gagliardi D, Bozzano V, Bonzi M, Tobaldini E, Comi GP, Scarpini EA, Montano N, Solbiati M.

Secondary prevention of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis.

Intern Emerg Med. 2018;13(8):1287-303.

IF=2,453

Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F;

EXPAND Clinical Investigators (including Scarpini E). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.

Lancet 2018;391(10127):1263-73.
IF=53,254

Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D;
ASCEND investigators (including Scarpini E). Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension.
Lancet Neurology 2018;17(5):405-15.
IF=27,144

Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, Fallanca F, Vanoli EG, Gianolli L, Iannaccone S, Magnani G, Perani D;
BIOMARKAPD Project (including Scarpini E). FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort.
Neuroimage Clinical 2018;18:167-77.
IF=3,869

Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, Hager K, Andreasen N, Scarpini E, Liu-Seifert H, Case M, Dean RA, Hake A, Sundell K, Poole Hoffmann V, Carlson C, Khanna R, Mintun M, DeMattos R, Selzler KJ, Siemers E.
Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease.
New England Journal Medicine 2018;378(4):321-30.
IF=79,260

Ferrucci R, Mrakic-Sposta S, Gardini S, Ruggiero F, Vergari M, Mameli F, Arighi A, Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Pietroboni AM, Ghezzi L, Fumagalli GG, D'Urso G, Caffarra P, Scarpini E, Priori A, Marceglia S.
Behavioral and Neurophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Fronto-Temporal Dementia.
Front Behav Neurosci. 2018;12:235.
IF=3,138
IF totale: 392,985

5. BOOK EDITOR

- Neurodegenerative Diseases. Clinical Aspects, Molecular Genetics and Biomarkers. Second Edition. Springer-Verlag, London, Aprile 2018 (Editors: Daniela Galimberti and Elio Scarpini)

6. PARTECIPAZIONE A EDITORIAL BOARD DI RIVISTE INTERNAZIONALI O NAZIONALI CON IF>0

- Dott. D. Galimberti - Senior Editor della rivista Journal of Alzheimer's disease
- Dott. D. Galimberti - Editor della sezione "Reviews" della rivista Journal of Alzheimer's disease
- Prof. E. Scarpini – Associate Editor della rivista Journal of Alzheimer's disease
- Prof. E. Scarpini – membro Advisory Board Eli Lilly e Merck

7. MEMBERSHIP SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ASSEGNAZIONE GRANTS

- Dott.ssa D. Galimberti – Secretary of the Dementia Panel della European Academy of Neurology (EAN)

- Prof. E. Scarpini – socio fondatore e membro del Consiglio Direttivo dell’Associazione per la ricerca sulle demenze della Società Italiana di Neurologia (SINDEM)
- Dott.ssa D. Galimberti – tesoriere della SINDEM
- Dott.ssa D. Galimberti – consigliere della Associazione Italiana Neuropatologia e Neurobiologia Clinica
- Prof. E. Scarpini – consigliere Associazione Italiana Ricerca Invecchiamento Cerebrale
Dott. ssa D. Galimberti membro della commissione “Reserche Translationnelle” - Agence Nationale de la Recherche (FR)

8. FINANZIAMENTI

- Fondazione Gigi e Pupa Ferrari Onlus 15.000 nel 2018 - UniMi - finanziamento totale E 45.000 (2018-2020)
- Fondazione Monzino per progetto collaborativo con M. Negri sulla malattia di Alzheimer a Associazione Centro Dino Ferrari E 200.000
- Progetto JPND-ERANET "Synapse to nucleus communication in Alzheimer's disease (STAD)" - IRCCS Policlinico – E 70.000 (1-6-2016 a 31-5-2019) Atti 473/2016 All.8
- Progetto JPND-ERANET "Common pathways of protein misfolding in neurodegenerative diseases and molecular determinants of strain formation (Prefrontals) - IRCCS Policlinico – E 40.000 (1-3-2015 a 28-2-2019) Atti 473/2016 All.8
- Progetto Rete Neuroscienze - Genomica - IRCCS Policlinico 32.500 Atti 1133/2018 All.7 (NOTA: totale 65000 include anche progetto imaging prof. Triulzi)
- Besta convenzione progetto JPND ERANET "European DNA bank to decipher the Alzheimer disease missing heritability (EADB)" - IRCCS Policlinico E 21.250
- Erogazione liberale Genzyme UniMI x assegno ricerca E 30.000
- Erogazione liberale Biogen UniMI x assegno ricerca E 26.500
- Ricerca Corrente IRCCS Policlinico E 102.088

U.O.S.D. MALATTIE NEUROMUSCOLARI e RARE

Direttore:

E. Scarpini f.f.

M. Moggio (fino al 31 agosto 2018, Contratto di Consulenza da ottobre 2018)

Collaboratori:

M. Sciacco: Dirigente Medico Fondazione - Neurologo, Dottore di ricerca in Scienze Neurologiche, co-responsabile "Banca tessuto muscolare scheletrico, nervo periferico, DNA e colture cellulari"

G. Fagiolari: Biologo - Tecnico ospedaliero Fondazione

P. Ciscato: Tecnico ospedaliero Fondazione

L. Napoli: Biologo - Borsista Fondazione (da settembre 2018)

M. Ripolone: Biologo - Contrattista Fondazione

R. Violano: Biologo - Contrattista Fondazione

L. Peverelli: Neurologo - Contrattista Fondazione (Dirigente Medico da settembre 2018)

A. Lerario: Neurologo - Contrattista Fondazione

P. Valentini: Architetto - amministrativa - Contrattista Fondazione

R. Tironi: Tecnico - Contrattista Fondazione (fino a ottobre 2018)

V. Galimberti: Biologo - Borsista Fondazione

ATTIVITA' DIAGNOSTICA

- 1) Nell'anno 2018 l'attività assistenziale riguardante le malattie neuromuscolari è sovrapponibile a quella dell'anno precedente.

In particolare:

- effettuate n. 1150 visite nell'ambulatorio per le malattie neuromuscolari in collaborazione con la UO di Neurologia.
- effettuati n. 316 accessi in regime MAC per le suddette patologie.

- 2) Attività del Laboratorio per la diagnosi e lo studio delle Malattie Neuromuscolari:

- studiate e refertate 158 biopsie muscolari, 13 biopsie di nervo.

I prelievi biotipici afferiscono al laboratorio della UOSD Malattie Neuromuscolari e Rare della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico provenienti da:

- UOC di Neurologia
- UOSD Malattie Neuromuscolari e Rare
- Dipartimento di Medicina della Fondazione
- Altri Dipartimenti della Fondazione
- Altri Ospedali quali: Ospedale S. Gerardo di Monza, Istituto Auxologico-Ospedale San Luca, Istituto Mondino di Pavia, Istituto Humanitas, Istituto Don Gnocchi di Milano, Ospedale San Paolo, Ospedale Sacco, Ospedale Valduce di Como, Ospedale Cantonale di Lugano, Ospedale di Niguarda, Ospedale di Desio, Ospedale di Lugo di Romagna, Ospedale di Faenza, Ospedale di Ravenna, Ospedale di Rimini, Ospedale di Gallarate, Ospedale di Busto Arsizio, Ospedale di Melegnano, Ospedale di Ravenna, Ospedale di Vimercate, Ospedale di Legnano, Ospedale Policlinico di Pavia, Ospedale Santa Corona di Garbagnate e occasionalmente da altre strutture ospedaliere.

Regolari Convenzioni o regime di "fatturazione" intercorrono fra il Servizio di Diagnostica e i citati Enti ospedalieri.

- 3) Attività della "Banca di tessuti muscolari, nervo periferico, DNA e colture cellulari" della UOSD:

- Sono state effettuate spedizioni di campioni biologici di pazienti affetti da malattie Rare Neuromuscolari a n. 10 centri di diagnostica e ricerca sia nazionali sia internazionali.
- Sono state effettuate spedizioni per un totale di n. 39 campioni biologici (tessuti muscolari, DNA, colture).

Il laboratorio provvede alla tecnicazione delle biopsie, alla refertazione delle medesime, alla loro conservazione nella Biobanca della UOSD e alla spedizione dei referti ai vari enti ospedalieri.

- Dall'anno 1999 il Laboratorio ha avuto il riconoscimento di "Biobanca Telethon di tessuto muscolare scheletrico, nervo periferico, DNA e colture cellulari". I diversi campioni biologici stoccati nella banca sono a disposizione dei ricercatori italiani e stranieri interessati e sono elencati in un dedicato sito web: <http://www.centrodinoferrari.com/laboratori/u-o-d-diagnostica-malattie-neuromuscolari-e-rare/>.
- Dall'anno 2001 la banca è parte dell'EuroBiobank, un network di banche di Istituti scientifici di diversi paesi della Comunità Europea.
- Dall'anno 2002 la banca è anche parte del Progetto Finalizzato dell'Ospedale Maggiore "Biorepository".
- Da Luglio 2002 l'Unità operativa ha ottenuto la certificazione ISO 9001:2000 per "Progettazione ed erogazione di servizi di diagnostica morfologica e ricerca nell'ambito di malattie rare

neuromuscolari, in regime di degenza, ambulatoriale e in convenzione per enti terzi. Gestione di una Banca di tessuto muscolare, nervo periferico e DNA”.

- Dal 2008 è partner del “Telethon Network of Genetic Biobanks”.
- Da Luglio 2013 è entrata a far parte dell’Infrastruttura di ricerca europea Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI).
- Dal 2013 la Biobanca è parte di RD-Connect.

Biopsie Muscolari

Microscopia ottica

Durante l’anno 2018 sono state eseguite n. 158 biopsie muscolari indagate con metodiche istologiche, istoenzimatiche e immunoistochimiche.

Tutte le biopsie di pazienti col sospetto clinico di distrofia sono state studiate anche con metodiche immunologiche con anticorpi contro le varie proteine coinvolte in queste patologie (distrofina, merosina, sarcoglicani, disferlina, caveolina, emerina, alfadistroglicano, miotilina, desmina, etc.).

Tutte le biopsie di pazienti col sospetto di patologia infiammatoria sono state studiate mediante specifici markers immunocitochimici. In particolare, sono stati utilizzati anticorpi anti-HLA 1 (A,B,C), anti-membrane attack complex, anti-linfociti T (CD4 e CD8) e anti-B (CD 19).

Biopsie con il sospetto di IBM vengono studiate con la colorazione Rosso Congo. In totale, relativamente a quanto sopra specificato, sono stati eseguiti 2043 tests.

Microscopia elettronica

Le biopsie muscolari sono state studiate con metodiche ultrastrutturali quando ritenuto necessario e sono stati eseguiti 43 tests.

In particolare, vengono studiate tutte le biopsie di pazienti affetti da miopatie dismetaboliche per la conferma delle seguenti diagnosi: glicogenosi, lipidosi, mitocondriopatie, miopatie a corpi inclusi e miopatie congenite. Sono infine analizzate tutte le biopsie nelle quali gli studi istologici, istoenzimologici, biochimici e genetici non sono indicativi di una particolare miopatia.

Biopsie di nervo

Microscopia ottica

Durante l’anno 2018 sono state eseguite n. 13 biopsie di nervo periferico. Tutti i prelievi biopsici sono studiati su sezioni criostatiche con le comuni metodiche istologiche e su sezioni semifini incluse in resina per la microscopia elettronica colorate con blu di toluidina, sono stati eseguiti 117 tests (istologia e reazioni immunocitochimiche).

Viene eseguita una valutazione quantitativa della densità delle fibre mieliniche con apposito analizzatore di immagini su sezioni semifini.

Di tutte le biopsie vengono allestite apposite preparazioni atte all’analisi di singole fibre nervose isolate (metodica del teasing) e per ogni paziente se ne studiano almeno 100.

Nelle biopsie di nervo con sospetto di patologia infiammatoria vengono inoltre eseguiti studi immunoistochimici con Abs anti HLA, MAC e linfociti.

Nel sospetto di patologia da accumulo di amiloidosi viene eseguita la colorazione per il rosso Congo.

Microscopia elettronica

Le biopsie di nervo sono state incluse in resine epossidiche e tecniche per le osservazioni in microscopia elettronica, per l’isolamento delle singole fibre nervose e per la valutazione quantitativa della densità fibrale. A tal fine sono stati eseguiti circa 63 tests (sezioni semifini e griglie per ultrastruttura).

In particolare vengono studiate tutte le biopsie nelle quali gli esami istologici e quantitativi non riescono ad indirizzare la diagnosi verso una particolare neuropatia.

ATTIVITÀ DI RICERCA

L'attività di ricerca è stata condotta utilizzando gli stessi laboratori e apparecchi impiegati per la diagnostica neuromuscolare. Anche i reagenti utilizzati sono, almeno per l'80%, quelli comunemente impiegati per la diagnostica.

L'attività di ricerca ha prodotto nel 2018 i seguenti risultati:

PRODUTTIVITÀ SCIENTIFICA ANNO 2018

L'attività di ricerca è stata condotta utilizzando gli stessi laboratori e apparecchi impiegati per la diagnostica neuromuscolare. Anche i reagenti utilizzati sono, almeno per l'80%, quelli comunemente impiegati per la diagnostica.

L'attività di ricerca ha prodotto nel 2018 i seguenti risultati:

Gibertini S, Ruggieri A, Saredi S, Salerno F, Blasevich F, Napoli L, Moggio M, Nigro V, Morandi L, Maggi L, Mora M.

Long term follow-up and further molecular and histopathological studies in the LGMD1F sporadic TNPO3-mutated patient.

Acta Neuropathol Commun. 2018 Dec 19;6(1):141. doi: 10.1186/s40478-018-0648-4.

PMID: 30567601

IF: 5.514

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) comprende un gruppo eterogeneo di distrofie muscolari caratterizzate da debolezza prossimale del cingolo pelvico e scapolare.

Tali distrofie sono classificate in forme di tipo 1 (LGMD1) con trasmissione autosomica dominante e forme di tipo 2 (LGMD2) con trasmissione autosomica recessiva. Ad oggi sono state identificati 8 sottotipi di LGMD1 geneticamente definiti (LGMD1 A-H)

La LGMD1F, dovuta ad una mutazione nel gene che codifica la trasportina 3 (TNPO3), è stata evidenziata nel 2001 in una vasta famiglia italo-spagnola.

In questo lavoro è stato descritto un unico paziente sporadico portatore di una mutazione puntiforme nel gene TPNO3. Ciò rappresenta un ulteriore approfondimento istopatologico, molecolare e clinico su questa rara forma di distrofia muscolare .

Ripolone M, Violano R, Ronchi D, Mondello S, Nascimbeni A, Colombo I, Fagiolari G, Bordoni A, Fortunato F, Lucchini V, Saredi S, Filosto M, Musumeci O, Tonin P, Mongini T, Previtali S, Morandi L, Angelini C, Mora M, Sandri M, Sciacco M, Toscano A, Comi GP, Moggio M.

Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD).

Neuropathol Appl Neurobiol. (2018), 44, 449–462. doi: 10.1111/nan.12414.

PMID: 28574618

IF: 6.059

La malattia di Pompe è una malattia lisosomiale dovuta a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima α -glucosidasi acida (GAA). Dal 2006 è disponibile in Italia la terapia enzimatica sostitutiva. In questo lavoro sono stati studiati 18 pazienti adulti affetti dalla malattia di Pompe che si sono sottoposti a due biopsie muscolari, una prima e una dopo aver assunto la terapia. Dal confronto tra le due biopsie, è stato dimostrato che la ERT ha effetti benefici nei pazienti, sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista biotico. Le biopsie post-ERT, infatti, hanno mostrato dopo 6 mesi di trattamento, una riduzione dei vacuoli, soprattutto quelli di piccole dimensioni, un miglioramento del flusso autofagico e un aumento dell'attività dell' enzima GAA.

Sottnik JL, Mallareddy V, Chauca-Diaz A, Ritterson Lew C, Owens C, Dancik GM, Pagliarani S, Lucchiari S, Moggio M, Ripolone M, Comi GP, Frierson HF Jr, Clouthier D, Theodorescu D. *Elucidating the role of Agl in bladder carcinogenesis by generation and characterization of genetically engineered mice.*

Carcinogenesis. 2018 Nov 7. doi: 10.1093/carcin/bgy139.

PMID: 30403777

IF: 5.072

La glicogenosi di tipo III (GSDIII) è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva del metabolismo del glicogeno ed è causata da mutazioni nel gene AGL che codifica per l'enzima deramificante (GDE). Usando diversi modelli murini, sia KO che condizionali, abbiamo confermato il ruolo di tumor suppressor del gene AGL nel cancro della vescica.

Borsani O, Piga D, Costa S, Govoni A, Magri F, Artoni A, Cinnante CM, Fagiolari G, Ciscato P, Moggio M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Stormorken Syndrome Caused by a p.R304W STIM1 Mutation: The First Italian Patient and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Oct 15;9:859. doi: 10.3389/fneur.2018.00859. eCollection 2018.

PMID: 30374325

IF: 3.508

La sindrome di Stormorken è una patologia rara caratterizzata da un fenotipo complesso che include: ipocalcemia, anomalie ematologiche e miopatia con aggregati tubulari (TAM).

Come evidenziato da diversi studi tale sindrome è causata da mutazioni nel gene STIM1, che codifica per una proteina transmembrana regolante l'influsso di Ca⁺.

Il nostro studio descrive la prima paziente italiana con la sindrome Stormorken e la mutazione comune p.R304W STIM1, contribuendo così allo studio della correlazione genotipo/fenotipo e approfondendo lo studio della mutazione in presenza di un fenotipo tipico.

Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, Picillo E, Fiorillo C, D'Amico A, Maggi L, Ruggiero L, Vercelli L, Magri F, Fattori F, Torella A, Ergoli M, Rubegni A, Fanin M, Musumeci O, Bleecker J, Peverelli L, Moggio M, Mercuri E, Toscano A, Mora M, Santoro L, Mongini T, Bertini E, Bruno C, Minetti C, Comi GP, Santorelli FM, Angelini C, Politano L, Piluso G, Nigro V.

Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients.

Genes (Basel). 2018 Oct 26;9(11). pii: E524. doi: 10.3390/genes9110524.

PMID: 30373198

IF: 3.191

Le tecniche di next-generation sequencing (NGS) hanno consentito di aumentare il numero di diagnosi in ambito malattie genetiche. Tuttavia, oltre il 50% dei pazienti affetti da una malattia genetica ereditaria restano senza diagnosi. In questa indagine multicentrica, utilizzando un sistema di ibridizzazione genomica comparativa che analizza tutti i geni responsabili di malattie muscolari, sono stati analizzati 234 pazienti miopatici non diagnosticati. 22 pazienti (ossia il 9,4%) hanno evidenziato Variazioni del Numero di Copie [Copy Number Variations (CNVs)] non polimorfiche. Le CNVs sono polimorfismi della lunghezza del DNA e sono dovute al ripetersi delle copie di un gene in numero diverso da quello della maggior parte degli individui. In 12 pazienti, pari al 5.1%, tali variazioni sono state ritenute responsabili del fenotipo clinico. Il lavoro dimostra pertanto che Variazioni del Numero di Copie sono responsabili del fenotipo clinico in una piccola frazione di soggetti con malattie neuromuscolari ancora non diagnosticate.

Baiardi S, Redaelli V, Ripellino P, Rossi M, Franceschini A, Moggio M, Sola P, Ladogana A, Fociani P, Magherini A, Capellari S, Giese A, Caughey B, Caroppo P, Parchi P.

Prion-related peripheral neuropathy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Oct 24. pii: jnnp-2018-319221. doi: 10.1136/jnnp-2018-319221.

PMID: 30355606

IF: 7.144

La forma sporadica della malattia di Creutzfeldt-Jakob (sCJD) è la forma più comune di encefalopatia spongiforme umana che si associa all'accumulo di una isoforma anomala della proteina dei prioni (PrP^{Sc}).

I pazienti con sCJD presentano generalmente segni neurologici di origine centrale con accumulo di proteina prionica nel sistema nervoso centrale.

Sebbene siano stati evidenziati accumuli della proteina anche a livello periferico, gli studi sugli aspetti neuropatici delle sCJD sono carenti.

Scopo dello studio è stato quindi indagare sul coinvolgimento del sistema nervoso periferico nello spettro fenotipico delle forme sporadiche più comuni di Creutzfeldt-Jakob e l'accumulo di proteina prionica nei nervi periferici di tali pazienti.

Abbiamo dimostrato che la neuropatia periferica, molto probabilmente correlata al deposito PrP^{Sc}, può verificarsi nelle sCJD come manifestazione clinica della patologia.

Questa insorgenza inusuale deve essere tenuta presente dai neurologi e la Creutzfeldt-Jakob dovrebbe essere posta in diagnosi differenziale nei pazienti che presentano una polineuropatia con esordio recente se associata a segni iniziali di un coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Civiletto G, Dogan SA, Cerutti R, Fagiolari G, Moggio M, Lamperti C, Benincà C, Viscomi C, Zeviani M.

Rapamycin rescues mitochondrial myopathy via coordinated activation of autophagy and lysosomal biogenesis.

EMBO Mol Med. 2018 Nov;10(11). pii: e8799. doi: 10.15252/emmm.201708799.

PMID: 30309855

IF: 10.293

In questo lavoro abbiamo valutato l'effetto del trattamento con Rapamicina in un modello murino affetto da una grave miopatia mitocondriale. In particolare, abbiamo dimostrato che il trattamento farmacologico ha ottimizzato la resistenza muscolare, ha notevolmente migliorato la struttura delle fibre muscolari eliminando i mitocondri mal funzionanti mediante un'attivazione del flusso autofagico e un aumento della biogenesi lisosomiale, ha infine aumentato l'attività del complesso IV della catena respiratoria mitocondriale, citocromo c ossidasi.

Semplicini C, Bertolin C, Bello L, Pantic B, Guidolin F, Vianello S, Catapano F, Colombo I, Moggio M, Gavassini BF, Cenacchi G, Papa V, Previtero M, Calore C, Sorarù G, Minervini G, Tosatto SCE, Stramare R, Pegoraro E.

The clinical spectrum of CASQ1-related myopathy.

Neurology. 2018 Oct 23;91(17):e1629-e1641. doi: 10.1212/WNL.0000000000006387. Epub 2018 Sep 26.

PMID: 30258016

IF: 8.055

In questo lavoro abbiamo caratterizzato sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista molecolare la più grande coorte di pazienti portatori di mutazioni nel gene CASQ1 calsequestrina.

Astrea G, Romano A, Angelini C, Antozzi CG, Barresi R, Battini R, Battisti C, Bertini E, Bruno C, Cassandrini D, Fanin M, Fattori F, Fiorillo C, Guerrini R, Maggi L, Mercuri E, Morani F, Mora M, Moro F, Pezzini I, Picillo E, Pinelli M, Politano L, Rubegni A, Sanseverino W, Savarese M, Striano P, Torella A, Trevisan CP, Trovato R, Zaraieva I, Muntoni F, Nigro V, D'Amico A, Santorelli FM; Italian CMD Network.

Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study.

Orphanet J Rare Dis. 2018 Sep 26;13(1):170. doi: 10.1186/s13023-018-0863-x.

PMID: 30257713

IF: 3.607

La distroglicanopatia (α -DG) è una categoria relativamente comune, clinicamente e geneticamente eterogenea di forme congenite di distrofia muscolare (CMD) e distrofia muscolare dei cingoli degli arti (LGMD) associata al distroglicano α ipoglicosilato. Ad oggi, le mutazioni in almeno 19 geni sono state associate a α -DG. Uno di questi, GMPPB, che codifica per la proteina pirofosforilasi B guanosina-difosfato-mannosio (GDP-mannosio), è stato recentemente associato ad un ampio spettro clinico che va dalla grave sindrome di Walker-Warburg alla miopatia pseudo-metabolica e persino a sindromi miasteniche congenite. Abbiamo ri-sequenziato la serie completa di geni noti della malattia in 73 pazienti italiani con evidenza di α -distroglicano ridotto o quasi assente per valutare le correlazioni genotipo-fenotipo in questa coorte ed abbiamo identificato 13 casi aggiuntivi da 12 famiglie e definito sette nuove mutazioni. I pazienti hanno mostrato fenotipi variabili.

Questo lavoro si aggiunge ai dati sulle correlazioni genotipo-fenotipo in α -DG e offre nuovi strumenti bionformatici per fornire il quadro concettuale necessario per comprendere la complessità di questi disturbi.

Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P, McIntosh J, Peltz SW; Ataluren Phase 2b Study Group.

The relationship between deficit in digit span and genotype in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy.

Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1215-e1219. doi: 10.1212/WNL.0000000000006245. Epub 2018 Aug 22.

PMID: 30135256

IF: 7.609

Abbiamo studiato la relazione tra i punteggi normalizzati di span digit forward (d-sf) e digit-span backward (d-sb) rispetto alla posizione delle mutazioni nonsense (nm) in 169 soggetti DMD di età compresa tra i 5 e i 20 anni che hanno partecipato a uno studio clinico di fase 2b.

I partecipanti con nm a valle dell'esone 30, a valle dell'esone 45 e a valle dell'esone 63 avevano punteggi D-SF normalizzati significativamente più bassi ($p < 0,0001$). I partecipanti con nm a valle dell'esone 45 hanno inoltre un punteggio d-sb normalizzato significativamente più basso ($p < 0,04$). Non c'era alcuna differenza significativa nel punteggio d-sb normalizzato nei partecipanti con mutazioni a monte o a valle dell'esone 30 DMD o a monte o a valle dell'esone 63 DMD.

I nostri dati forniscono la prova che specifici deficit cognitivi sono correlati al genotipo in individui DMD con nm, evidenziando il ruolo fondamentale delle isoforme della distrofina cerebrospinale nelle manifestazioni neurobiologiche di questa malattia.

Ripolone M, Lucchini V, Ronchi D, Fagiolari G, Bordoni A, Fortunato F, Mondello S, Bonato S, Meregalli M, Torrente Y, Corti S, Comi GP, Moggio M, Sciacco M.

Purkinje cell COX deficiency and mtDNA depletion in an animal model of spinocerebellar ataxia type 1.

J Neurosci Res. 2018 Sep;96(9):1576-1585. doi: 10.1002/jnr.24263.

PMID: 30113722

IF: 2.662

L'atassia spinocerebellare di tipo 1 (SCA1) è una malattia neurodegenerativa determinata dall'espansione patologica di una tripletta ripetuta CAG nel gene posto sul cromosoma 6 che codifica per l'atassina 1, una proteina ubiquitaria a funzione non del tutto nota. In questo lavoro, abbiamo indagato l'attività enzimatica ossidativa mitocondriale in topi transgenici SCA1 B05 82Q allo stato eterozigote ed omozigote a livello sia cerebellare, sia encefalico.

L'esame istochimico ha mostrato un difetto del complesso IV (COX) della catena respiratoria mitocondriale, a livello delle cellule del Purkinje.

Usando il micro dissetto laser siamo stati in grado di isolare esclusivamente le cellule del Purkinje, COX positive e COX negative, in queste ultime abbiamo osservato una deplezione del DNA mitocondriale. Il difetto mitocondriale descritto rappresenta uno degli eventi più precoci nell'ambito della degenerazione cellulare delle atassie spinocerebellari.

Pagliarani S, Lucchiari S, Ulzi G, Ripolone M, Violano R, Fortunato F, Bordoni A, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Comi GP.

Glucose-free/high-protein diet improves hepatomegaly and exercise intolerance in glycogen storage disease type III mice.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Oct;1864(10):3407-3417.

doi: 10.1016/j.bbdis.2018.07.031. Epub 2018 Aug 1.

PMID: 30076962

IF: 5.108

La glicogenosi di tipo III (GSDIII) è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva del metabolismo del glicogeno ed è causata da mutazioni nel gene AGL che codifica per l'enzima deramificante (GDE). Attualmente, i meccanismi patogenetici della GSDIII non sono stati ancora completamente chiariti e i pazienti sono trattati con una dieta appropriata, che comprende pasti frequenti e terapie sintomatiche.

Allo scopo di comprendere meglio questa rara malattia, abbiamo sviluppato e caratterizzato un modello knock-out (KO) per la GSDIII che ricapitola le caratteristiche della malattia umana quali epatomegalia, accumulo di glicogeno nel fegato e nel muscolo scheletrico e miopatia. In questo lavoro abbiamo presentato i risultati ottenuti in seguito alla somministrazione di due differenti regimi dietetici che abbiamo somministrato a modelli KO e ai rispettivi controlli a partire dal primo mese di vita.

Entrambe le due diete, (HP: 60kJ% protein e GF: 72kJ% protein) hanno prodotto un miglioramento delle performances muscolari, in particolare, la dieta GF ha prodotto i migliori risultati in animali fino a 10 mesi di età. Gli animali sono stati sottoposti sia a valutazioni funzionali, sia a esami istologici dei diversi organi allo scopo di determinare la presenza di glicogeno. Nei topi trattati con dieta GF abbiamo riscontrato una diminuzione del 20% nell'epatomegalia e un'importante riduzione dei vacuoli e del glicogeno nei tessuti muscolari vasto, gastrocnemio e diaframma.

Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V.

Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease.

Neuromuscul Disord. 2018 Jul;28(7):586-591. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.011. Epub 2018 Apr 9.

PMID: 29880332

IF: 2.487

La malattia di Pompe è una patologia autosomica recessiva da accumulo di glicogeno causata da mutazioni nel gene GAA

Le mutazioni nel gene GAA possono causare l'insorgenza tardiva della malattia di Pompe con debolezza prossimale ma reperti istopatologici poco specifici poiché spesso sono assenti gli accumuli di glicogeno e i vacuoli, tipici delle forme severe di tale malattia, rendendo difficile la diagnosi.

Usando un pannello di geni per NGS abbiamo analizzato GAA e altri geni correlati a patologie muscolari in un'ampia coorte di pazienti privi di diagnosi con sospetto di malattia muscolare.

Tra i pz che presentavano debolezza muscolare prossimale e/o iperCKemia abbiamo identificato 10 pazienti con mutazioni nel gene GAA che portano ad una diagnosi di LOPD, malattia di Pompe ad esordio tardivo.

La sovrapposizione clinica tra la Pompe e LGMDs o altre patologie del muscolo scheletrico suggerisce che il GAA e i geni che causano una miopatia metabolica vengano analizzati in tutti i pannelli genetici usati per testare i pazienti neuromuscolari. Tuttavia, i test enzimatici sono essenziali per l'interpretazione e la convalida dei risultati genetici.

Esposito P, Estienne L, Serpieri N, Ronchi D, Comi GP, Moggio M, Peverelli L, Bianzina S, Rampino T.

Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury.

Am J Kidney Dis. 2018 Jun;71(6):A12-A14. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.009. No abstract available. Erratum in: Am J Kidney Dis. 2018 Sep;72(3):468.

PMID: 29801551

IF: 7.129

Il lavoro mette in evidenza le varie diagnosi differenziali nei casi di rabdomiolisi ed esamina l'approccio ad un caso di rabdomiolisi acuta con associato danno renale risultato poi conseguente a mutazione nel gene per l'enzima [carnitina palmitoyltransferasi II](#).

Filosto M, Galvagni A, Fagiolari G, Caria F, Cotti Piccinelli S, Marchesi M, Gallo Cassarino S, Baronchelli C, Moggio M, Padovani A.

Muscle biopsy displaying "double trouble" pathology: Combined features of periodic paralysis and dermatomyositis.

Clin Neuropathol. 2018 Jul/Aug;37(4):196-198. doi: 10.5414/NP301101.

PMID: 29792396

IF: 1.015

In questo lavoro è riportato il primo caso di un paziente la cui biopsia muscolare mostra aspetti caratteristici di due differenti patologie rare: dermatomiosite e paralisi periodica.

La paziente è una donna di 66 anni con rash eritematosi alle mani e al viso, debolezza progressiva prossimale agli arti e disfagia.

Alla biopsia muscolare sono state osservate sia alterazioni caratteristiche di una paralisi periodica: dilatazioni del reticolo sarcoplasmatico e dei tubuli T, sia alterazioni compatibili con la diagnosi di dermatomiosite: atrofia perifascicolare, necrosi, cellule infiammatorie.

Brusa R, Magri F, Papadimitriou D, Govoni A, Del Bo R, Ciscato P, Savarese M, Cinnante C, Walter MC, Abicht A, Bulst S, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Nigro V, Comi GP.

A new case of limb girdle muscular dystrophy 2G in a Greek patient, founder effect and review of the literature.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):532-537. doi: 10.1016/j.nmd.2018.04.006. Epub 2018 Apr 13.

PMID: 29759638

IF: 2.487

La distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) comprende un gruppo eterogeneo di distrofie muscolari caratterizzate da debolezza prossimale del cingolo pelvico e scapolare. Il sottotipo

LGMD di tipo 2G è stata finora descritta solo in pochi pazienti al mondo ed è causata da mutazione nel gene codificante la teletonina.

In questo lavoro abbiamo descritto il caso di una donna di 37 anni di origine greca. La biopsia muscolare ha mostrato segni miopatici con un' ipotrofia delle fibre del I tipo, vacuoli citoplasmatici, aumento di lipidi, centralizzazioni nucleari e splittings fibrili. Attraverso una successiva analisi NGS abbiamo individuato una mutazione frameshift omozigote nel gene TCAP (c.90_91del).

Ricci G, Baldanzi S, Seidita F, Proietti C, Carlini F, Peviani S, Antonini G, Vianello A, Siciliano G; Italian GSD II group.

A mobile app for patients with Pompe disease and its possible clinical applications.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):471-475. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.005. Epub 2018 Mar 12.

PMID: 29655528

IF: 2.487

In questo lavoro viene presentata una nuova mobile APP chiamata AIGkit, appositamente progettata per pazienti adulti affetti da malattia di Pompe, in modo tale da aiutare sia i pazienti che i medici nel monitoraggio in tempo reale delle infusioni, dei vari parametri clinici e delle eventuali reazioni avverse.

Fattori F, Fiorillo C, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P, Pedemonte M, Moggio M, Bruno C, Tartaglia M, Bertini E, D'Amico A.

Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies.

Clin Genet. 2018 Jun;93(6):1234-1239. doi: 10.1111/cge.13240. Epub 2018 Mar 25.

PMID: 29457652

IF: 3.512

Le miopatie congenite (CM) causate dalla mutazione nel gene della cofilin-2 (CFL2) mostrano eterogeneità fenotipica che varia da forme precoci a rapida insorgenza a miopatie più lievi. Anche l'istologia muscolare è eterogenea e mostra "rods" e / o cambiamenti miofibrillari. Qui, riportiamo tre nuovi casi, da due famiglie non correlate, di CM grave correlata a nuove mutazioni loss-of-function. omozigoti o eterozigoti composte, in CFL2. Tra le alterazioni istopatologiche sono stati osservati corpi nemalinici e accumuli di filamenti sottili nonché alterazioni miofibrillari che sono evocativi dei reperti muscolari osservati nel modello di topo knockout Cfl2

Savarese M, Maggi L, Vihola A, Jonson PH, Tasca G, Ruggiero L, Bello L, Magri F, Giugliano T, Torella A, Evilä A, Di Fruscio G, Vanakker O, Gibertini S, Vercelli L, Ruggieri A, Antozzi C, Luque H, Janssens S, Pasanisi MB, Fiorillo C, Raimondi M, Ergoli M, Politano L, Bruno C, Rubegni A, Pane M, Santorelli FM, Minetti C, Angelini C, De Bleecker J, Moggio M, Mongini T, Comi GP, Santoro L, Mercuri E, Pegoraro E, Mora M, Hackman P, Udd B, Nigro V.

Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients With Muscle Disorders.

JAMA Neurol. 2018 May 1;75(5):557-565. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4899.

PMID: 29435569

IF: 11.460

La titina è una proteina che svolge un importante ruolo strutturale all'interno del sarcomero.

Le mutazioni nel gene della titina (TTN) sono responsabili di un ampio spettro di patologie muscolari. Grazie alle tecniche di next-generation sequencing sono state identificate numerose varianti, tuttavia l'interpretazione dei risultati ottenuti è particolarmente impegnativa.

Scopo dello studio è stato l'identificazione di nuove varianti genetiche della Titina in un'ampia coorte di pazienti affetti da patologie muscolari ancora prive di diagnosi. Abbiamo sviluppato una

workflow attraverso la combinazione dei dati genetici, clinici e gli studi sull' RNA e/o sulla proteina.

Tutto ciò aiuterà neurologi, pediatri e genetisti nell'interpretazione delle varianti del gene titina.

Cucchiari D, Colombo I, Amato O, Podestà MA, Reggiani F, Valentino R, Faravelli I, Testolin S, Moggio M, Badalamenti S.

Exertional rhabdomyolysis leading to acute kidney injury: when genetic defects are diagnosed in adult life.

CEN Case Rep. 2018 May;7(1):62-65. doi: 10.1007/s13730-017-0292-z. Epub 2017 Dec 12.

PMID: 29234986

IF: 0

Il lavoro descrive il caso di un paziente affetto da rhabdomiolisi in cui è stato riscontrato un difetto nel metabolismo dei lipidi e una mutazione nel gene codificante l'enzima Carnitina Palmitoil-transferasi II.

Ronchi D, Piga D, Lamberti S, Sciacco M, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Pietro Comi G.

Reply: DGUOK recessive mutations in patients with CPEO, mitochondrial myopathy, parkinsonism and mtDNA deletions.

Brain. 2018 Jan 1;141(1):e4. doi: 10.1093/brain/awx302. No abstract available.

PMID: 29228135

IF: 10.840

Il lavoro rappresenta un approfondimento relativo alle mutazioni del gene DGUOK in pazienti con delezioni multiple del DNA mitocondriale.

Le mutazioni di DGUOK rappresentano la causa del 4.7% di malattia nella nostra coorte di pazienti e, considerando i nuovi casi descritti (Caporali et al., 2017), rappresentano il 6,9% dei pazienti adulti con disturbi di mantenimento del mtDNA in cui è stata stabilita una diagnosi molecolare (il terzo difetto molecolare più frequente dopo le mutazioni nella codifica POLG e PEO1 / TWNK, rispettivamente per la polimerasi polmonare mtDNA e il helicase TWINKLE).

Cortese A, Laurà M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanì C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiechio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D.

Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy.

Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):154-163. doi: 10.1111/ene.13478. Epub 2017 Dec 2.

PMID: 29029362

IF: 4.621

Mutazioni nel gene codificante la proteina heat shock HSPB8 sono associate a casi di neuropatia motoria ereditaria distale (dHMN), e a casi di miopatia miofibrillare (MFM) con aggregati proteici e inclusioni TDP-43 positive.

In questo lavoro è stata descritta una nuova famiglia portatrice della mutazione K141E in HSPB8, in particolare, lo studio della biopsia muscolare di un membro della famiglia ha permesso di stabilire una correlazione tra la presenza di aggregati proteici e l'alterata funzione di TDP43.

PROGETTI IN CORSO:

- Prosegue la partecipazione al Consorzio Italiano per la FSHD con le seguenti finalità:
 - Correlazioni genotipo fenotipo nella distrofia Facio Scapolo Omerale (FSHD) con particolare attenzione per i casi con "aplotipi permissivi" A166. Lo studio è condotto su numerose famiglie che appartengono ai circa 700 casi indice raccolti dal network.

- Espressione della malattia in familiari di pazienti affetti da FSHD.
- Utilizzo di una nuova scheda di valutazione clinica di pazienti affetti da FSHD che definisce maggiormente il quadro clinico e che consente di effettuare migliori correlazioni genotipiche.
- Continua la rivalutazione retrospettiva di biopsie muscolari della nostra Banca per evidenziare miopatie indotte da mutazioni nei geni che causano miopatie miofibrillari e miopatie congenite”. Il progetto ha assunto le caratteristiche di un progetto multicentrico che coinvolge alcuni dei laboratori italiani che si dedicano a tali patologie.
- In collaborazione con la Dr.ssa De Palma, dell’Ospedale Luigi Sacco di Milano abbiamo iniziato un progetto su pazienti DMD volto a studiare le proteine che regolano la fissione e la fusione mitocondriale, in particolare la proteina DRP1. Il progetto nasce da un’importante evidenza sperimentale che abbiamo ottenuto in un precedente lavoro, secondo la quale nel topo mdx l’espressione di Drp1 è aumentata ed è sbilanciata rispetto all’espressione delle proteine di fusione mitocondriale. Questo comporta uno sbilanciamento verso la fissione mitocondriale che si apprezza molto bene nelle fibre del topo mdx a 5 mesi. Un trattamento con un bloccante specifico di Drp1 ha un effetto positivo riducendo con sorpresa soprattutto l’infiammazione, una caratteristica evidente nei muscoli distrofici.
- È stato completato e pubblicato lo studio riguardo gli effetti che una dieta ad alto contenuto proteico ha avuto sul modello murino knockout AGL, caratterizzato nel nostro laboratorio in collaborazione con il Laboratorio di Genetica e Biochimica diretto dal Prof. Comi. Sulla base dei risultati ottenuti abbiamo disegnato una dieta chetogenica che viene già somministrata ai pazienti affetti. Nel corso di questo nuovo progetto valuteremo gli effetti di questa nuova dieta sui nostri modelli murini a differenti età, analizzando sia le performances muscolari sia l’accumulo di glicogeno nei diversi organi e tessuti.
- La UOD Malattie Neuromuscolari, accreditata dalla UE, partecipa agli ERN europei dedicati alle “Neuromuscular Rare Diseases” e alle “Musculoskeletal connective Diseases”.
- Sperimentazione clinica multicentrica “Studio in doppio cieco, multinazionale, multicentrico, randomizzato in fase 3 per mettere a confronto l’efficacia e la sicurezza di infusioni bisettimanali ripetute di neoGAA (GZ402666) e alglucosidase alfa (Myozyme®/Lumizyme®) in pazienti naïve al trattamento affetti da malattia di Pompe ad esordio tardivo. Sponsor: Sanofi genzyme
- Sperimentazione clinica Progetto Becker Regione “Studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controlled per valutare gli effetti micro-macroscopici sui muscoli, la sicurezza, la tollerabilità e l’efficacia di givinostat in soggetti affetti da Distrofia Muscolare di Becker (BMD). Sponsor: Italfarmaco.
- Studio multicentrico. “Studio familiare ed analisi dell’esoma per identificare i fattori genetici associati alla variabilità clinica della Malattia di Pompe ad esordio tardivo (Late Onset Pompe Disease – LOPD). Principal Investigator. Prof Cesare Danesino (Istituto Mondino IRCCS, Pavia) Sponsor: Sanofi
- Studio multicentrico. “Studio prospettico non-interventistico in soggetti affetti da Malattia di Pompe ad esordio tardivo che attualmente stanno assumendo terapia con Enzima Ricombinante (POM-003). Sponsor: Amicus Therapeutics

- Sperimentazione clinica “DSC/15/2357/53 A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to evaluate the micro-macroscopic effects on muscles, the safety and tolerability, and the efficacy of givinostat in patients with Becker Muscular Dystrophy (BMD)”.
- Sperimentazione clinica “PTC124-GD-025o_DMD Registry of Translarna (Ataluren) in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy”

FINANZIAMENTI IN CORSO:

- Ministero della Salute Ricerca Corrente 2018
“Follow-up di pazienti affetti da Malattia di Pompe in trattamento con terapia enzimatica sostitutiva”.
- Telethon Network
“Progetto Telethon Network of Genetic Biobanks” anni 2014-2018
- Collaborazione con IRCCS Auxologico Italiano al progetto di ricerca finalizzata dal titolo "Understanding the biological continuum between Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Fronto-temporal dementia (FTD): a step towards a more efficient assistance model for the affected patients" - Resp. Scientifico UOSD Dr. Maurizio Moggio
- Progetto Becker Regione “Studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controlled per valutare gli effetti micro-macroscopici sui muscoli, la sicurezza, la tollerabilità e l’efficacia di Givinostat in soggetti affetti da Distrofia Muscolare di Becker (BMD). Sponsor: Italfarmaco.

LABORATORIO CELLULE STAMINALI

RESPONSABILE:

- Professor Yvan Torrente, Neurologo Universitario in convenzione

PERSONALE:

- Marzia Belicchi biologa con contratto a tempo indeterminato di tecnico di laboratorio laureato universitario
- Mirella Meregalli biologa con contratto a tempo indeterminato di tecnico di laboratorio laureato universitario
- Andrea Farini biologo, PostDoc con borsa annuale ospedaliera
- Silvia Erratico biotecnologa, contrattista annuale
- Andrea Brambilla, biotecnologo con borsa annuale ospedaliera
- Chiara Villa, bioingegnere, PostDoc con assegno universitario di tipo B annuale
- Pamela Bella biologa con borsa annuale ospedaliera
- Mariella Legato, studente della facoltà di Biologia tirocinante per tesi magistrale dei 5 anni
- Davide Pravettoni, studente di Biologia Applicata alle Scienze della Nutrizione per tesi magistrale dei 5 anni
- Federica Di Lorenzo studente della facoltà di Biologia tirocinante per tesi magistrale dei 5 anni
- Laura Andrea Varela Pinzon studente della facoltà di Biologia tirocinante per tesi magistrale dei 5 anni
- Giulia Marchetti, studente della facoltà della facoltà di Medicina e Chirurgia, tirocinante per tesi magistrale dei 5 anni
- Naima Guarrata, dottore in economia, project manager contrattista

Consuntivo dell'attività di ricerca svolta nel corso dell'anno 2018 da parte del Gruppo di lavoro, diretto dal Prof. Yvan Torrente, attivo presso il Laboratorio Cellule Staminali - "Centro Dino Ferrari" dell'Università degli Studi di Milano.

Nel corso dell'anno 2018 il gruppo di lavoro diretto dal professor Torrente ha proseguito la propria ricerca nell'ambito della distrofia muscolare, patologia ancora oggi priva di cure risolutive. In particolare i ricercatori si sono impegnati a studiare possibili strumenti da utilizzare per la gestione della distrofia, con l'obiettivo ultimo non di curare ma, almeno, di rallentare la degenerazione muscolare e quindi migliorare la qualità della vita dei pazienti, tutti bambini e adolescenti. Da alcuni anni molti scienziati sono impegnati a dimostrare come l'insorgere e la gravità di alcune malattie siano fortemente influenzate da fattori ambientali quali la dieta, il fumo e lo stile di vita. Numerose pubblicazioni scientifiche hanno evidenziato come una supplementazione dietologica corretta possa migliorare le prestazioni muscolari, migliorando anche lo stesso fenotipo distrofico. Sono note infatti vitamine, aminoacidi ed integratori utili a far fronte alle più svariate carenze nutrizionali, in grado, ad esempio, di ridurre l'infiammazione, processo associato ai sintomi della distrofia muscolare. Tra gli aminoacidi maggiormente utilizzati troviamo spesso prodotti nei quali è presente un'alta concentrazione di leucina, valina e isoleucina, i tre aminoacidi ramificati (Branched Chain Amino Acids, BCAA) assolutamente necessari per la crescita muscolare e che il nostro corpo non è in grado di produrre autonomamente. L'integrazione con BCAA ha riscosso molto successo negli anni passati in virtù del fatto che essi hanno un percorso metabolico diverso rispetto agli altri aminoacidi essenziali (EAA), bypassando il fegato e raggiungendo direttamente il muscolo, favorendo la sintesi di altri amminoacidi importanti per la gluconeogenesi, raggiungendo la barriera ematoencefalica e attenuando la sensazione di affaticamento (entrando in competizione con il triptofano libero, che a sua volta è precursore del neurotrasmettitore serotonina responsabile della suddetta sensazione di fatica). In tal senso quest'anno il gruppo di ricerca diretto dal prof. Torrente ha pubblicato sulla rivista scientifica internazionale **"Scientific Report"** un lavoro in collaborazione con il gruppo di ricerca del prof. Nisoli del Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale dell'Università degli Studi di Milano, in cui vengono descritte e sviluppate queste nuove strategie finalizzate alla ricerca di trattamenti adiuvanti la terapia della distrofia muscolare di Duchenne. In questo studio, infatti, i ricercatori dimostrano come una supplementazione dietologica con una miscela di aminoacidi essenziali (BCAA) in topi *mdx*, modello animale di distrofia muscolare di Duchenne (DMD), determini un incremento delle fibre muscolari ossidative associato ad una maggiore resistenza muscolare.

Il miglioramento dell'indice di fatica nei topi *mdx* trattati con BCAAem è stato causato da una cascata di eventi nel tessuto muscolare promossi mediante l'attivazione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e mediante l'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF). L'induzione del VEGF ha portato al reclutamento di progenitori endoteliali dal midollo osseo (BM), che vanno ad aumentare la densità capillare del muscolo scheletrico distrofico. Funzionalmente, il trattamento con BCAAem mitiga il fenotipo distrofico dei topi *mdx* senza però indurre l'espressione della proteina distrofina, (assente nei topi distrofici) o la sostituzione del complesso di glicoproteine legate alla distrofina (DAGs).

I pazienti affetti da DMD soffrono fra l'altro di patologie cardiache che provocano il 40% di tutti i decessi, infatti questi pazienti sviluppano progressive cardiomiopatie dilatative caratterizzate da infiltrati di cellule infiammatorie, necrosi e fibrosi cardiaca. Gli attuali trattamenti prevedono l'utilizzo di beta-bloccanti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), che sono sintomatici e non specifici per pazienti affetti da DMD. Trattamenti farmacologici specifici per la patologia cardiaca associata alla DMD sono ancora in fase di sviluppo. Il gruppo di ricerca diretto dal prof. Torrente nel 2018 ha approfondito lo studio dell'immunoproteosoma (iPS) derivante da una modificazione del proteosoma (PS) indotta dall'interferone (sostituzione di subunità catalitiche β 1, 2 e 5 con proteine a basso peso molecolare, LMP2 ed LMP5, e con un complesso endopeptidasi-simile, MECL1). Questo conferisce all'iPS una capacità catalitica ottimale per la

processazione e presentazione di peptidi di classe MHC I e II, sensibilizzando quindi la risposta linfocitaria T. L'immunoproteosoma è presente anche nel cuore e risulta over-espresso nel muscolo distrofico. L'up-regolazione dell'immunoproteosoma è stata osservata in concomitanza alla perdita di massa muscolare cardiaca, di infiammazione, di atrofia dei miociti e associata all'over-espressione di specie dell'ossigeno e dello sviluppo di fibrosi atriale.

Un precedente lavoro del gruppo di ricerca diretto dal prof. Torrente, pubblicato nel 2016 sulla rivista "Molecular Therapy", aveva già dimostrato che il trattamento con ONX-0914, inibitore dell'immunoproteosoma, nei topi mdx era in grado di modulare le caratteristiche distrofiche, riducendo la quantità di cellule infiltranti T attivate, la necrosi delle miofibre e il deposito di collagene nel muscolo scheletrico. Lo studio, pubblicato quest'anno sulla rivista scientifica internazionale "**The Journal of American Pathology**", ha confermato la possibilità di utilizzare il trattamento con ONX-0914 per inibire la funzione dell'immunoproteosoma, quindi impedire la formazione dell'infiltrato di cellule infiammatorie e della fibrosi nella cardiomiopatia dilatativa di topi mdx e migliorare la circolazione del sangue nel sistema cardiovascolare. Il trattamento ONX-0914 attenua il rilascio di citochine proinfiammatorie, diminuendo l'espressione del complesso di maggiore istocompatibilità di tipo I (MHC I) ed aumentando i linfociti T regolatori anti-infiammatori FoxP3+.

Considerando che la cardiomiopatia dilatativa precoce, caratterizzata da una lieve disfunzione del ventricolo sinistro, differisce dalla cardiomiopatia dilatativa avanzata, contraddistinta da disfunzione sistolica e diastolica, dilatazione ventricolare con segni e sintomi di scompenso cardiaco, l'effetto del trattamento con ONX-0914 è stato testato in topi mdx giovani (6 settimane) e in topi mdx con cardiomiopatia dilatativa avanzata (9 mesi).

È interessante notare che in entrambi i casi analizzati l'ONX-0914 potrebbe essere efficace e contrastare nei topi mdx giovani l'aumentare dei sintomi della cardiomiopatia, mentre nei topi mdx più vecchi alleviare gli esiti patologici.

Questo studio sottolinea il contributo sostanziale dell'immunoproteosoma nell'infiltrazione nel miocardio delle cellule immunitarie, che partecipano attivamente alla morte dei cardiomiociti e allo sviluppo di successiva fibrosi del cuore DMD. Inoltre, i dati sono stati traslati dal modello animale di distrofia muscolare a studi in vitro su cardiomiociti umani ottenuti dal differenziamento di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) di pazienti affetti da DMD ed è stato rilevato un coinvolgimento aberrante del pathway dell'immunoproteasoma in cardiomiociti distrofici. Lo studio suggerisce che l'immunoproteosoma ha un ruolo chiave nei risulti clinici osservati nei pazienti DMD e potrebbe rappresentare un candidato target promettente per trattare la cardiomiopatia dilatativa nei pazienti distrofici.

Da molti anni il team del prof. Torrente collabora con numerosi gruppi di ricerca che operano all'interno dell'Università degli Studi di Milano e/o convenzionati con la Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore di Milano; in particolare, durante il 2018, la sinergia di diverse conoscenze cliniche, biologiche e un differente expertise tecnologico ha permesso la pubblicazione sulla rivista scientifica "**Journal Neurological Research**" di uno studio realizzato in collaborazione con il gruppo di ricerca diretto dal prof. Moggio, che da anni è impegnato nella ricerca nell'ambito delle malattie neuromuscolari e neurodegenerative. In questo lavoro viene analizzato il metabolismo ossidativo mitocondriale nelle cellule cerebellari di topi SCA1, modello animale dell'atassia spinocerebellare di tipo I (SCA1), topi transgenici omozigoti ed eterozigoti, di età compresa tra 2 e 6 mesi. Le atassie spinocerebellari (SCA) sono un gruppo geneticamente eterogeneo di disordini degenerativi cerebellari, caratterizzati da progressiva instabilità dell'andatura, mancanza di coordinazione della mano e disartria. I topi transgenici SCA1 sviluppano caratteristiche cliniche nelle fasi iniziali della vita (a circa 5 settimane) presentando segni cerebellari patologici con degenerazione dei principali neuroni cerebellari, le cellule del Purkinje (PC), progressiva atrofia neuronale ed una piccola perdita cellulare; questa evidenza suggerisce che il fenotipo SCA1 non è il risultato della morte cellulare in sé, ma un possibile effetto della disfunzione cellulare che si verifica prima della morte neuronale. L'analisi istochimica ha mostrato

un deficit di citocromo c ossidasi (COX) nelle cellule di Purkinje di entrambi i topi, eterozigoti ed omozigoti, ed il difetto ossidativo risulta più pronunciato nei topi più anziani, in cui la percentuale di PC con deficit di COX arriva al 30%. Utilizzando un microdissettore laser, i ricercatori hanno valutato il contenuto del DNA mitocondriale (mtDNA) selezionando in modo selettivo cellule del Purkinje COX-competent e COX-deficient e ha dimostrato una deplezione del DNA mitocondriale nelle cellule con disfunzione ossidativa. In conclusione, il difetto selettivo del metabolismo ossidativo osservato in cellule del Purkinje che esprimono ataxina mutata si manifesta già a 8 settimane di età, rappresentando il primo step del processo di degenerazione delle PC, caratteristico della SCA1.

Durante il 2018 il prof Torrente ha proseguito e consolidato la collaborazione con il gruppo di ricerca diretto da Francesco Meinardi, Professore di Fisica della Materia dell'Università di Milano Bicocca. La sinergia tra specialisti di vari settori (medicina, fisica, biologia, bioingegneria) ha permesso di pubblicare sulla rivista scientifica **“Advanced Functional Materials”** un lavoro in cui viene descritto un importante progresso in campo biomedico, proponendo l'uso di geomimetici nanotubi multifunzionali come sonde pH-sensibili per imaging di tessuti tumorali in fluorescenza ed in risonanza magnetica (MR). Negli ultimi anni i ricercatori hanno mostrato un grande interesse verso la progettazione e la sintesi di nanomateriali che contengono contemporaneamente più di un componente funzionale i cosiddetti nanomateriali multifunzionali, che possono avere un impatto significativo su un'ampia gamma di applicazioni, soprattutto in campo biomedico. Nel lavoro viene descritta la strategia di autoassemblaggio ionico usata per funzionalizzare la superficie di nanotubi sintetici di crisotilo con cromofori fluorescenti pH-sensibile e nanoparticelle ferromagnetiche, con proprietà magnetiche importanti che permettono il loro utilizzo quali agenti di contrasto per indagini in risonanza magnetica nucleare, per aumentare il contrasto di immagine e consentire così una migliore rivelazione del tumore. Questi nanotubi sono infatti in grado di consentire il monitoraggio della migrazione e dell'infiltrazione delle cellule tumorali responsabili della crescita metastatica e della recidiva della malattia. Il loro componente organico modificando l'emissione di luce fluorescente in funzione del pH locale ha come bersaglio l'acidità caratteristica del tessuto tumorale e permette di localizzare e monitorare la presenza e la progressione del tumore, mappando la distribuzione spaziale acida all'interno dei tessuti biotipici.

I ricercatori in questo lavoro inoltre dimostrano che le proprietà fluoromagnetiche dei nanotubi mostrate in vitro vengono conservate anche in vivo. In tal senso i nanotubi in vivo hanno mostrato di essere capaci di migrare attraverso la barriera emato-encefalica, raggiungendo spontaneamente dopo l'iniezione il tumore al cervello. La semplicità della via di sintesi di questi nanomateriali geomimetici e le caratteristiche dimostrate negli esperimenti in vivo evidenziano il loro potenziale nello sviluppo di materiali funzionali efficaci per la teranostica multimodale del cancro al cervello. La nuova frontiera della ricerca in campo oncologico è infatti l'utilizzo di nanoparticelle magnetiche rivestite da un polimero che possano essere sfruttate sia per l'individuazione precoce di cellule tumorali sia per la loro distruzione, capaci quindi di effettuare contemporaneamente diagnosi e terapia.

La collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Scienza dei Materiali, Università degli Studi Milano Bicocca diretti dalla professoressa Anna Vedda e i ricercatori del Laboratorio di Materiali multifunzionali del Dipartimento di Materiali di Zurigo diretto dal prof. Alessandro Lauria ha portato alla pubblicazione di un ulteriore lavoro sulla rivista scientifica **“Nanoscale”**.

Un'applicazione molto promettente di nanomateriali luminescenti è costituita dall'area della scienza medica, che va dall'imaging all'approccio terapeutico delle malattie. La scarsa fotostabilità di sonde codificate e coloranti organici hanno infatti fortemente motivato i ricercatori ad indagare diversi tipi di nanomateriali luminescenti come punti quantici, nanodiamanti, particelle di silice, e cluster metallici. I nanomateriali luminescenti sono oggetto di numerose ricerche per il loro elevato potenziale nel campo della scienza medica, tuttavia, ad oggi, ancora nessuna nanoparticella luminescente è stata approvata dall'FDA (Food and Drug Administration) per uso parenterale. Con lo scopo di superare questo problema di compatibilità, negli ultimi dieci anni, sono stati fatti molti

sforzi per sviluppare nanoparticelle inorganiche luminescenti coperte con gli ioni dei metalli di terra rara le cui proprietà ottiche le rendono candidati promettenti come agenti di contrasto per numerose applicazioni biologiche. Le proprietà interessanti delle nanoparticelle coperte con gli ioni dei metalli di terra rara includono l'alta fotostabilità, l'assenza di intermittenza, linee di emissione estremamente strette, debole auto-assorbimento e, soprattutto, facili strategie di funzionalizzazione. Recentemente è stato dimostrato come l'uso di specifici ioni nelle loro composizione rappresenti un nuovo strumento dell'ingegneria per arrivare alla fabbricazione di sistemi multifunzionali come i nanosensori ottici, ad esempio rilevatori di ossidanti altamente sensibili, o per l'attuazione di potenti mezzi di contrasto per la risonanza magnetica. Ad oggi sono disponibili solo pochi report su nanocristalli luminescenti di ossido di metallo, e in particolare su sistemi che includono metalli pesanti come l'afnio. Questo metallo è decisamente interessante, considerando che il biossido di afnio (HfO_2) è un fonone a bassa energia ambiente, non mostra effetti di tossicità e possiede una più alta densità rispetto ad altri materiali come l'ittrio ossido, vanadio e fosfati utilizzati nel bioimaging a fluorescenza.

Proprio grazie a queste caratteristiche vantaggiose, l'afnio non luminescente e pochi altri ossidi inorganici sono stati già approvati dalla FDA per iniezioni mediche e radioterapiche.

L'afnio rappresenta quindi un mezzo sicuro ed efficace per il trattamento dei tumori radiosensibili e radioresistenti, grazie all'interazione avanzata del metallo pesante incorporato con radiazioni ad alta energia.

I ricercatori in questo lavoro dimostrano che si possono utilizzare nanocristalli di ossido di afnio coperti con Eu^{3+} come sonde non tossiche e altamente stabili per l'imaging ottico cellulare e come materiali radiosensibili per trattamenti clinici. Inoltre, prove di vitalità e biocompatibilità svolte su linee cellulari sottoposte a stress rivelano la capacità di questi nanocristalli di tamponare le specie reattive dell'ossigeno, mostrando una caratteristica anti-citotossica interessante per future applicazioni biomediche.

Durante l'anno 2018 è proseguita anche la collaborazione internazionale del prof. Torrente con il Dr Ricordi, Professore di chirurgia e medicina della Divisione Trapianti cellulari presso l'Università di Miami e Direttore del prestigioso Diabetes Research Institute, e la professoressa Alice Tomei direttrice del Laboratorio di Immunoingegneria delle isole pancreatiche dell'Università di Miami. Tale collaborazione ha portato i ricercatori alla realizzazione di un'importante pubblicazione sulla rivista **"The American Journal of Transplantation"**. Questo lavoro mostra che il trapianto di isole pancreatiche confinato in un sito ben vascolarizzato come il cuscinetto adiposo dell'epididimo (EFP) migliora l'esito del trapianto, ma solo le isole pancreatiche con un coating conforme (CC) possono essere impiantate in questi siti in dosi curative. Gli autori dimostrano che il CC costituito da polietilenglicole (PEG) e alginato (ALG), non è immunoisolante a causa della sua permselectività e della forte risposta allogenica di cellule T. Inoltre i ricercatori hanno purificato la composizione CC ed esplorato isole pancreatiche incapsulate PEG e matrice extracellulare (Matrigel) al fine di aumentare l'immunoisolamento diminuendo la loro permeabilità selettività e immunogenicità, ma mantenendone la fisiologica funzione. Gli autori hanno mostrato che le isole CC (PEG MG) ottenute da topi Balb/c completamente MHC-mismatched, trapiantate nel sito EFP di topi C57BL/6 diabetici (750-1000 isole/topo), mostrano una prolungata sopravvivenza (> 100 giorni) in assenza di immunosoppressione. E' stata osservata inoltre la mancanza di penetrazione delle cellule immunitarie e della predisposizione alla risposta allogenica. Questi studi quindi supportano l'uso di CC (PEG MG) per l'incapsulamento ed il trapianto di isole in siti clinicamente rilevanti senza ricorrere a trattamenti di immunosoppressione cronica.

Durante il 2018 il professor Torrente ha continuato la sua attività di revisore di lavori scientifici per numerose prestigiose riviste internazionali e di progetti di ricerca ministeriali e internazionali; inoltre fa parte dell'editorial board della rivista scientifica CellR4, un giornale multidisciplinare focalizzato in particolare sulla riprogrammazione, differenziamento e rigenerazione cellulare, ed ha continuato il suo impegno quale Consigliere della Stem Cell Research Italy (SCR).

Infine nel 2018 il professor Torrente, ha proseguito la sua attività didattica presso l'Università degli Studi di Milano quale docente del V anno di Medicina e della scuola di specializzazione in Neurologia e per la lezione "Cellule staminali e medicina rigenerativa" all'interno del Master di Farmacologia Oncologica del Prof Alberto Corsini del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, docente per il seminario integrativo "Fisiologia e biochimica cellulare di cellule staminali per la terapia di malattie neuromuscolari" del Corso di Fisiologia (Docente Ref. Prof. Roberto Maggi) CdL Magistrale a ciclo unico in Farmacia – Facoltà di Scienze del Farmaco e docente per il VII° modulo del Corso di Master in Farmacia e Farmacologia Oncologica del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, inoltre da quest'anno il prof Torrente è Membro del Collegio dei docenti del Corso di Dottorato di ricerca in Medicina Traslazionale – Università degli Studi di Milano.

ELENCO PUBBLICAZIONI SU RIVISTE INTERNAZIONALI RECENSITE

Irene Villa, Chiara Villa, Angelo Monguzzi, Vladimir Babin, Elena Tervoort, Martin Nikl, Markus Niederberger, Yvan Torrente, Anna Vedda and Alessandro Lauria

Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Demonstration of cellular imaging by using luminescent and anti-cytotoxic europium-doped hafnia nanocrystals

Nanoscale, 2018, 10, 7933–7940

I.F.: 7.233

Vita Manzoli, Chiara Villa, Allison L. Bayer, Laura C. Morales, R. Damaris Molano, Yvan Torrente, Camillo Ricordi, Jeffrey A. Hubbell, Alice A. Tomei

Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Immunoisolation of murine islet allografts in vascularized sites through conformal coating with polyethylene glycol

The American Journal of Transplantation. 2018;18:590–603. **I.F.: 6.493**

Andrea Farini, Aoife Gowran, Pamela Bella, Clementina Sitzia, Alessandro Scopece, Elisa Castiglioni, Davide Rovina, Patrizia Nigro, Chiara Villa, Francesco Fortunato, Giacomo Pietro Comi, Giuseppina Milano, Giulio Pompilio, and Yvan Torrente Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Fibrosis Rescue Improves Cardiac Function in Dystrophin-Deficient Mice and Duchenne Patient Specific Cardiomyocytes by Immunoproteasome Modulation Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, **The American Journal of Pathology** **I.F.: 4.069**

Michela Ripolone, Valeria Lucchini, Dario Ronchi, Gigliola Fagiolari, Andreina Bordoni, Francesco Fortunato, Stefania Mondello, Sara Bonato, Mirella Meregalli, Yvan Torrente, Stefania Corti, Giacomo P. Comi, Maurizio Moggio, Monica Sciacco Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Purkinje cell COX deficiency and mtDNA depletion in an animal model of spinocerebellar ataxia type 1

Journal Neurological Research 2018;96:1576–1585. **I.F.: 2.662**

Stefania Banfi, Giuseppe D'Antona, Chiara Ruocco, Mirella Meregalli, Marzia Belicchi, Pamela Bella, Silvia Erratico, Elisa Donato, Fabio Rossi, Francesco Bifari, Caterina Lonati, Stefano Campaner, Enzo Nisoli & Yvan Torrente Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology

and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

SCIENTIFIC REPORTS

(2018) 8:14659.

I.F.: 4.122

Chiara Villa, Marcello Campione, Beatriz Santiago-González, Francesco Alessandrini, Silvia Erratico, Ileana Zucca, Maria Grazia Bruzzone, Laura Forzenigo, Paolo Malatesta, Michele Mauri, Elena Trombetta, Sergio Brovelli, Yvan Torrente, Francesco Meinardi, and Angelo Monguzzi
Self-Assembled pH-Sensitive Fluoromagnetic Nanotubes as Archetype System for Multimodal Imaging of Brain Cancer

Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Advanced Functional Materials 2018, 1707582 **I.F.: 13.325**

ELENCO CONGRESSI 2018

1. Organizzatore e Co-Chairman Convegno “IX Meeting Stem Cell Research Italy” – 21-23 Giugno 2018 Università degli Studi di Milano
2. Comunicazione scientifica su riviste non censite (Oral presentation)
"Myoexosomes cargo triggers muscle regeneration and provides molecular cues for alternative exon skipping therapy in muscular dystrophy"
A. Brambilla, C. Villa, M. Meregalli, G. Marchetti, Y. Torrente
“IX Meeting Stem Cell Research Italy” – 21-23 Giugno 2018 Università degli Studi di Milano
3. Comunicazione scientifica su riviste non censite (Poster presentation)
“Fibrosis rescue improves cardiac function in dystrophin-deficient mice and Duchenne patient-specific cardiomyocytes by immunoproteasome modulation”
P. Bella, A. Farini, A. Gowran, C. Sitzia, A. Scopece, E. Castiglioni, D. Rovina, P. Nigro, F. Fortunato, G.P. Comi, G. Milano, G. Pompilio, Y. Torrente.
“IX Meeting Stem Cell Research Italy” – 21-23 Giugno 2018 Università degli Studi di Milano
4. Comunicazione scientifica su riviste non censite (Oral presentation, Invited speaker) Fibrosis rescue improves cardiac function in dystrophin-deficient mice and Duchenne patient-specific cardiomyocytes by immunoproteasome modulation.
P. Bella, A. Farini, A. Gowran, C. Sitzia, A. Scopece, E. Castiglioni, D. Rovina, P. Nigro, F. Fortunato, G.P. Comi, G. Milano, G. Pompilio, Y. Torrente.
IIM Meeting 2018, Pathogenesis and therapies of neuromuscular diseases. Assisi, 11-14 Ottobre 2018
5. Comunicazione scientifica su riviste non censite (Oral presentation, Invited speaker) Myoexosomes cargo triggers muscle regeneration and provides molecular cues for next-generation therapy in muscular dystrophy.
A. Brambilla, C. Villa, M. Meregalli, G. Marchetti, Y. Torrente.
IIM Meeting 2018, Pathogenesis and therapies of neuromuscular diseases. Assisi, 11-14 Ottobre 2018
6. Comunicazione scientifica su riviste non censite (Oral presentation, Invited speaker) Convegno “SCIENZA E SOCIETÀ’: Può esistere scienza senza etica?” organizzato da Fondazione Cariplo

per la “Open night. A tu per tu con la ricerca”. Museo Nazionale Scienza e Tecnologia Leonardo da Vinci, Milano. 28 Settembre 2018 Y. Torrente

7. Comunicazione scientifica su riviste non censite (Oral presentation, Invited speaker) Role of immune proteasome in Duchenne muscular dystrophy. Y. Torrente
Inflammation and Immunity in Duchenne Meeting. Washington DC, 12. December 12-13, 2018

ELENCO DEI PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI ED ANCORA IN CORSO

Titolo progetto: “Creazione di un’infrastruttura multiregionale (Italian Regenerative Medicine infrastructure IRMI) per lo sviluppo delle terapie avanzate finalizzate alla rigenerazione di organi e tessuti”

Ente finanziatore: Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca (MIUR)

Ruolo nel Progetto: Co-PI

Finanziamento: 207.845 euro

Titolo progetto: “Characterization of intestinal inflammation and microbiota richness in mdx mice as keys to modulate the pathogenesis of DMD”

Ente finanziatore: Duchenne Parent Project NL

Ruolo nel Progetto: Collaboratore

Finanziamento: 24.820 euro

Titolo progetto: “Gene therapy for alpha-dystroglycan muscular dystrophy (MDC1C). Trattamento delle distrofie congenite da difetto di glicosilazione dell’alfa-distroglicano mediante l’uso autologo di piastrine”

Ente finanziatore: Fondazione Opsi Onlus

Ruolo nel Progetto: PI

Finanziamento: 68.200 euro

Titolo progetto: “Validazione del sistema di editing genetico in modelli cellulari di atassia di Friedreich” (CURATASSIA prosieguo)

Enti finanziatori: Associazione “Ogni Giorno” - per Emma ONLUS, Associazione “Per il sorriso di Ilaria di Montebruno” ONLUS

Ruolo nel Progetto: PI

Finanziamento: 74.000 euro

Titolo progetto : “Combinazione del sistema di editing genetico con proteine e nanoparticelle per la cura dell’atassia di Friedreich (CURATASSIA)”

Enti finanziatori: Associazione “Ogni Giorno” - per Emma ONLUS, Associazione “Per il sorriso di Ilaria di Montebruno” ONLUS

Ruolo nel Progetto: PI

Finanziamento: 100.000 euro

Titolo progetto : “Multimodal nanotracking for exosome-based therapy in DMD” (Rif. RF-2016-02362263)

Ente finanziatore: Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata 2016, Linea di ricerca: “Theory-enhancing”)

Ruolo nel Progetto: PI

Finanziamento: 245.000 euro

Elenco collaborazioni internazionali e nazionali del laboratorio cellule staminali

Dott. Yvan Torrente

- **Luis Garcia**, UPMC Um76, Inserm U974, CNRS UMR7215, Institut de Myologie, Paris, France
- **Camillo Ricordi**, Director of the Diabetes Research Institute (DRI) and the Cell Transplant Center, University of Miami (UM), Miami, Florida
- **Giulio Cossu**, Institute of Inflammation and repair, University of Manchester, Manchester, UK
- **Fulvio Mavilio**, Scientific Director of Genethon, Evry, France
- **Pura Muñoz Cánoves**, ICREA Research Professor and Cell Biology Professor at the Department of Experimental and Life Sciences, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain
- **Jacques Tremblay**, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada
- **Joao da Silva Bizarro**, AADM/UNAERP Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil
- **Humberto Cerrel Bazo**, direttore Dipartimento Medicina riabilitativa AUSL Piacenza
- **Adolfo Lopez de Munain Arregui**, Grupo Nerogenética, Hospital Donostia-Unidad Experimental San Sebastian, Espana
- **Kay Davies**, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK
- **Maurilio Sampaolesi**, Stem Cell Research Institute, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium, Human Anatomy Section, University of Pavia, Pavia, Italy, Interuniversity Institute of Myology (IIM), Italy
- **Gillian Butler-Brown and Vincent Mouly**, Institut de Myologie, Institut national de la sante' et de la recherche me' dicale, and L'Universite' Pierre et Marie Curie Paris, Paris, France
- **Giuseppe Perale**, I.B.I. S/A, Svizzera, Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta" Sezione Chimica Fisica Applicata, Politecnico di Milano, Milano
- **Roberto Maggi**, Professore universitario di seconda fascia Fisiologia, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano
- **Mario Pellegrino**, Prof. Associato presso il Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa
- **Daniele Cusi**, Professore di Nefrologia, Università degli Studi di Milano
- **Cristina Barlassina**, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Milano
- **Anna Spada**, U.O. di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
- **Irene Cettin**, Direttore UO Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Direttore Centro di Ricerche Fetalì Giorgio Pardi, Università degli Studi di Milano - Polo Universitario Ospedale L.Sacco di Milano
- **Paola Rossi**, Professore universitario per il settore scientifico disciplinare BIO09 (Fisiologia Generale) presso il Dipartimento di Scienze Fisiologiche e Farmacologiche cellulari e molecolari- Sezione di Fisiologia dell'Università di Pavia.

- **Angelo Poletti**, Biologia Applicata, Università degli Studi di Milano, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano
- **Silvio Biciato**, bioinformatics unit, Faculty of Biosciences and Biotechnologies, University of Modena and Reggio Emilia
- **Enrico Tagliafico**, clinical Biochemistry, University of Modena and Reggio Emilia
- **Sergio Abrignani**, direttore del National Institute of Molecular Genetics (INGM), Milan, Italy
- **Silvano Bosari**, direttore UOC Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano
- **Carlo Agostoni**, Direttore della Clinica Pediatrica II dell'Università degli Studi, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
- **Lorenza Lazzari e Rosaria Giordano**, Cell Factory Center for Transfusion Medicine, Cell Therapy and Criobiology, Department of Regenerative Medicine, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
- **Agostino Cortelezzi**, direttore UOC Ematologia I e Centro Trapianti Midollo, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico
- **Giuseppe D'Antona**, Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy LUSAMMR, Laboratory for Motor Activities in Rare Diseases, Sport Medicine, Centre Voghera, Voghera, Italy
- **Enzo Nisoli**, Center for Study and Research on Obesity, Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy;
- **Dario Parazzoli**, Imaging Facility IFOM Foundation – The FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation, Milan, Italy
- **Stefano Campaner**, Center for Genomic Science of IIT@SEMM; Istituto Italiano di Tecnologia (IIT); Milan, Italy
- **Francesco Nicassio**, Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, IFOM-IEO Campus
- **Luciano Conti**, Laboratory of Stem Cell Biology, CiBio, Università di Trento
- **Alessandro Quattrone**, Director of CiBio, University of Trento
- **Elena Cattaneo**, Department of Biosciences and Centre for Stem cell Research, Università degli Studi di Milano
- **Giovanna Cantarella**, Dirigente Medico Otorinolaringoiatra e Foniatra, Padiglione Monteggia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
- **Mauro Pluderi e Nadia Grimoldi**, UO Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
- **Paolo Vezzoni**, Dirigente di Ricerca e Responsabile dell'Unità Operativa di Supporto (UOS) dell'Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (IRGB) del CNR.
- **Marina Bouchè**, Unit of Histology, and IIM, Sapienza University, DAHFMO, Rome, Italy
- **Davide Gabellini**, Dulbecco Telethon Institute and Division of Regenerative Medicine, San Raffaele Scientific Institute, Milan
- **Franco Rustichelli**, Dipartimento di Scienze Cliniche e Odontostomatologiche, Sezione di Biochimica, Biologia e Fisica, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy

- **Silvia Della Bella**, Lab of Clinical and Experimental Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI), Italy, Department of Medical Biotechnologies and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy
- **Aldo Pagano**, Department of Experimental Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Genoa, Italy
- **Francesco Meinardi**, Professore di Fisica della Materia, l'Università di Milano Bicocca
- **Jose F Rodriguez-Matas**, Associate professor, LabS (www.labsmech.polimi.it) Chemistry, Materials and Chemical Engineering Department "Giulio Natta" Politecnico di Milano, Italy
- **Giorgio Roberto Merlo**, Dipartimento di Biotechnologie Molecolari e Scienze per la salute-Università di Torino
- **Giorgio Pajardi**, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Direttore U.O.C. di Chirurgia e Riabilitazione della Mano Ospedale S. Giuseppe Milano, Gruppo MultiMedica IRCCS
- **Dr Yuri D'Alessandra** – Unità di Immunologia e genomica funzionale, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milan, Italy
- **Prof. Stefano Biressi** – Centro di Biologia Integrata – CIBIO, Università degli Studi di Trento
- **Prof. Lorenzo Bello** - Neurochirurgia Oncologica, Humanitas, Milano
- **Prof. Alberto Priori** - U.O.C. Neurologia, Ospedale San Paolo, Milano
- **Prof. Pietro Mauri** – Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR-ITB), Milano
- **Prof.ssa M.G. Bruzzone** – UOC Neuroradiologia, Istituto Neurologico Besta, Milan, Italy
- **Prof. Simone Guglielmetti** - Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, Università degli Studi di Milano, Milano
- **Prof. Umberto Galderisi** – Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
- **D.ssa Barbara Cassani** – Istituto di Genetica e Biomedicina (IRGB), National Research Council (CNR) Milano
- **Prof. Sabrina Sacconi** – Nice University Hospital, Nice, France

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

U.O. NEUROLOGIA – STROKE UNIT LABORATORIO DI NEUROSCIENZE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO IRCCS ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO

Responsabile

Prof. Dott. Vincenzo Silani

U.O. Neurologia-Stroke Unit:

Dott.ssa Laura Adobbati

Dirigente I° Livello – Stroke Unit
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Luca Maderna

Dirigente I° Livello - Neurofisiologia
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Stefano Messina

Dirigente I° Livello - Neurologia
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Andrea Ciammola

Dirigente I° Livello - Neurologia
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Barbara Corrà

Dirigente I° Livello – Stroke Unit
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Nicola Ticozzi

Ricercatore Universitario RTDB Neurologia
Università degli Studi di Milano
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott.ssa Claudia Morelli

Dirigente I° Livello – Neurologia
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Luca Campana

Neurologo, Contrattista in Convenzione
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Riccardo Doronzo

Neurologo, Consulente in Convenzione
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott.ssa Carolina Lombardi

Dirigente I° Livello - Centro Sonno
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott.ssa Paola Mattaliano

Dirigente I° Livello - Centro Sonno
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Alberto Doretto

Neurologo, Consulente in Convenzione
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Federico Verde

Neurologo, Consulente in Convenzione
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Davide Sangalli

Neurologo, Consulente in Convenzione
IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Dott. Ignacio Juan Keller Sarmiento

Specializzando in Neurologia
Università degli Studi di Milano

	IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Eleonora Colombo	Specializzanda in Neurologia Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott. Jacopo Pasquini	Specializzando in Neurologia Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott. Alessio Maranzano	Specializzando in Neurologia Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott. Gianluca Demirtzidis	Tecnico di Neurofisiologia Coordinatore Trial Clinici IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Barbara Poletti	Dirigente I° Livello - Psicologia IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Annalisa Lafronza	Psicologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott. Laura Carelli	Psicologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Federica Solca	Psicologa, Assegnista di ricerca Post doc -Tipo A Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Alessandra Gnesa	Psicologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Roberta Fratoni	Psicologa, Consulente in Convenzione IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Marta Costantini	Psicologa, Consulente in Convenzione IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Silvia Torre	Psicologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott. Paolo Banfi	Pneumologo, Consulente in Convenzione IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Barbara Riccardi	Tecnico neurofisiologa IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Francesca Gregorini	Tecnico neurofisiologa IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Patrizia Nelli	Segreteria Scientifica U.O. Neurologia IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Laboratorio Sperimentale di Ricerche di Neuroscienze

Dott.ssa Antonia Ratti	Professore Associato Genetica Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Lidia Cova	Biologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Isabella Fogh	Biologa Genetista, Contratto di Consulenza IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Patrizia Bossolasco	Biologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Claudia Colombrita	Biologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Cinzia Tiloca	Biotechnologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Valentina Gumina	Biologa, Dottoranda in Medicina Molecolare e Traslazionale - Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Annamaria Maraschi	Biologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Silvia Peverelli	Biologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Donatella Bardelli	Biologa, Contrattista a Progetto IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott.ssa Clara Volpe	Medico, Dottoranda in Medicina Molecolare e Traslazionale Università degli Studi di Milano IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Rapporti di collaborazione:

Nazionali:

Prof. Nereo Bresolin, Prof. Giacomo Comi Prof. Stefania Corti, Prof. Elio Scarpini, Dott. Maurizio Moggio, Dott.ssa Daniela Galimberti, Dott. Roberto Del Bo	“Centro Dino Ferrari”
Dott.ssa Cinzia Gellera, Dott. Franco Taroni, Prof. Giuseppe Lauria, Dott.ssa Giacomina Rossi,	IRCCS Istituto C. Besta, Milano

Dott. Fabrizio Tagliavini	
Dott.ssa Lorenza Lazzari	IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico
Dott. Fabio Blandini, Dr. Cristina Cereda	IRCCS Istituto Mondino, Pavia
Dott. Christian Lunetta, Dott.ssa Valeria Sansone	Centro Clinico Nemo
Prof. Luca Persani	Dipartimento di Endocrinologia IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Laboratorio di Citogenetica	Prof.ssa Palma Finelli, Dott.ssa Daniela Giardino, IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Dott. Luigi Sironi, Dott. A.E. Rigamonti	Dipartimento di Farmacologia Università di Milano - CEND
Prof. Fabio Triulzi Dott. Alessandro Sillani Dott.ssa Clara Sina	IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico
Prof. Massimo Filippi Dott.ssa Federica Agosta Prof. Giancarlo Comi	Neuroimaging Research Unit and Department of Neurology, Institute of Experimental Neurology,
Prof. Andrea Falini	Division of Neuroscience and Department of Neuroradiology, Vita-Salute University and San Raffaele Scientific Institute, Milan
Dottor Emanuele Buratti	Laboratory of Molecular Pathology International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste
Prof. Angelo Poletti	Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, CEND, Università degli Studi di Milano
Dottor Francesco Bifari	Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
Dott. Marco Feligioni	Centro EBRI, Roma
Prof. Emanuele Borgonovo Dott. ssa Raffaella Piccarreta	Dipartimento di Scienze Decisionali Università Commerciale "L. Bocconi"
<u>Internazionali:</u>	
Prof. Robert H. Brown, Prof. John Landers	University of Massachusetts Medical School, Department of Neurology Worcester, MA, USA

Prof. Albert Ludolph	Università di Ulm, Germania Dipartimento di Neurologia
Prof. Ammar Al-Chalabi Prof. Christopher Shaw Prof. John Powell	King's College, London Dipartimento di Neurologia
Prof. Leonard Petrucelli	Mayo Clinic, Florida, USA Department of Neurology
Prof. Markus Weber	Dipartimento di Neurologia Università di St. Gallen, Svizzera
Prof. Dale J. Lange	Department of Neurology New York – USA
Prof. Hiroshi Mitsumoto	Department of Neurology Eleanor and Lou Gehrig MDA/ALS Research Center Columbia University Medical Center New York - USA
Prof. Merit E. Cudkowicz	Neuromuscular Division Neurology Massachusetts General Hospital Boston - USA
Prof. Stanley H. Appel	Department of Neurology Methodist Neurological Institute Chair Houston –USA
Prof. Sharon Abrahams	Euan Mac Donald Centre for Motor Neurone Disease Research University of Edinburgh - UK

La Sede Distaccata del Centro "Dino Ferrari" presso la U.O. di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze dell' Università degli Studi di Milano - IRCCS Istituto Auxologico Italiano ha prodotto nel 2018 un numero rilevante di contributi scientifici volti a definire i meccanismi patogenetici responsabili delle diverse patologie neurodegenerative e cerebrovascolari con attenta traslazione tra la clinica ed il laboratorio.

Le diverse patologie neurodegenerative - Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e Malattie del Motoneurone, Demenza Frontotemporale (FTD), Malattia di Alzheimer (AD) e altre Demenze, Malattia di Parkinson (PD) e parkinsonismi, Malattia di Huntington (HD) - sono state considerate mediante Centri dedicati alla valutazione clinica, raccolta di biomarcatori ed elaborazione di innovative strategie terapeutiche.

Parallelamente alla intensa attività clinica e di ricerca è proseguita la formazione di giovani medici, MD/PhD, biologi/biotecnologi che sono stati anche inviati per soggiorno in Laboratori sia in Nord America che in Europa. E', inoltre, proseguita, anche la formazione di giovani psicologi/neuropsicologi.

La crescita degli investimenti in apparecchiature dedicate in particolare alla genetica ed alla biologia molecolare ha dato rilievo alla collezione di materiale biologico ed ha permesso di continuare l'operato del Consorzio SLAGEN con un lavoro sinergico tra 10 diverse Istituzioni Italiane: il Centro "Dino Ferrari" continua a rappresentare un interlocutore internazionalmente riconosciuto per casistiche di pazienti affetti da diverse malattie neurodegenerative, di cui SLA/FTD in particolare. L'IRCCS Istituto Auxologico Italiano è entrato a far parte degli ERN europei con riferimento alla patologia motoneuronale e neuromuscolare (ERN-MND). Il Centro SLA dell' IRCCS Istituto Auxologico Italiano è ammesso a far parte del Northeast ALS Consortium (USA), avviando una stretta collaborazione con diversi Centri Nord-Americani dedicati alle malattie del motoneurone ed alla SLA in particolare.

Il Centro ha aderito all'Italian Frontotemporal Dementia Network (FTD Group – SINDEM).

È proseguita sotto la direzione della U.O. di Neurologia l'attività della moderna Stroke Unit coordinata dalla Dott. Laura Adobbati, fornita di 6 letti di cui 4 con monitoraggio fisso che ha comportato l'acquisizione e la formazione di nuovo personale specializzato, medico e infermieristico. È stata avviata una intensa attività clinica con monitoraggio di diversi parametri funzionali e studio del sonno in pazienti ricoverati per ictus acuto, in stretta collaborazione con la U.O. di Cardiologia diretta dal Prof. Gianfranco Parati. La collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze della IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore – Università di Milano ha permesso di completare con successo molteplici procedure di trombolisi intraarteriosa con limitata incidenza di effetti collaterali, contando sulla consulenza neurochirurgica della medesima istituzione. L'utilizzo della RM 3 Tesla ha permesso di sviluppare adeguatamente diversi studi relativi alla patologia neurodegenerativa e cerebrovascolare. L'aprirsi degli interessi alla patologia cerebrovascolare ha fornito nuovi spunti di ricerca intersecati alla patologia neurodegenerativa: è maturato, infatti, un largo interesse per l'angiopatia amiloidotica primitiva dei vasi cerebrali.

Nel 2018 è stato ulteriormente sviluppato il Servizio di Neurofisiologia coordinato dal Dott. Luca Maderna, con studio Doppler del nervo periferico integrato all' EMG/ENG classico, con ulteriore definizione di una moderna tecnica per la determinazione del numero di motoneuroni fisiologicamente attivi (MUNE) e con studio della patologia nel sonno, mediante proficua interazione con la U.O. di Cardiologia diretta dal Prof. Gianfranco Parati. Nel 2018 l'IRCCS Istituto Auxologico Italiano ha continuato l'attività ambulatoriale di Via Procaccini, rivolto alla clientela internazionale ed asiatica in particolare che fa riferimento all'Istituzione per un pronto inquadramento diagnostico e terapeutico. In particolare, l'area extrapiramidale e le cefalee sono state implementate con ambulatori dedicati.

Nel 2018 è stato ulteriormente sviluppato il Servizio di Neuropsicologia e Psicologia Clinica coordinato dalla Dott.ssa Barbara Poletti, dove a fianco all'intensa attività clinica rivolta allo screening, alla diagnosi differenziale ed alla riabilitazione dell'impairment cognitivo e delle Demenze, nonché del sostegno psicologico ai pazienti affetti da patologia neurodegenerativa e dei

loro caregiver, si sono ulteriormente approfondite alcune linee di ricerca che hanno visto la messa a punto e l'implementazione di innovativi test cognitivi indaganti in particolare le alterazioni frontali nei pazienti affetti da SLA tramite innovative metodiche atte a bypassare le limitazioni verbo-motorie che caratterizzano la suddetta patologia, quale l'Eye Tracking (ET). Inoltre, è stato ulteriormente sviluppato l'impiego, nella valutazione longitudinale dei pazienti SLA, della versione italiana dell'Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), strumento gold standard per l'assessment cognitivo-comportamentale dello spettro fronto-temporale nella SLA, sviluppata negli anni scorsi in collaborazione con la Prof.ssa Sharon Abrahams dell'Università di Edinburgh. Sono stati poi implementati percorsi multidisciplinari per la valutazione ed il trattamento sia della cefalea che dell'insonnia, quest'ultima in collaborazione con il Centro di Medicina del Sonno, diretto dalla Dott.ssa. Carolina Lombardi. La formazione di équipe multidisciplinari è stata perseguita ed è tutt'ora oggetto di sviluppo per diverse patologie al fine di implementare i percorsi di diagnosi e cura delle stesse. Infine sono stati sviluppati studi di ricerca dei pazienti affetti da patologia neurodegenerativa mediante l'utilizzo della RM 3 Tesla.

Un moderno ed umano approccio alle più temibili malattie neurodegenerative rappresenta, infatti, l'obiettivo perseguito dalla U.O. di Neurologia di cui il Centro "Dino Ferrari" è parte operante, vicino alla matrice storica della IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore di Milano dove è originariamente nato.

Il momento riabilitativo ha molto occupato l'attenzione del Centro "Dino Ferrari" che ha collaborato a disegnare le fasi successive alla diagnosi nelle diverse patologie, proponendo studi clinici ed innovativi approcci riabilitativi, in sintonia con gli organismi Sanitari Regionali anche per l'analisi dei costi.

La Sede Distaccata del Centro "Dino Ferrari" ha ulteriormente ottimizzato gli investimenti in ricerca presso il Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche di Cusano Milanino dove ha locazione il Laboratorio di Neuroscienze. L'acquisizione dell'apparecchiatura Illumina, piattaforma per l'analisi più approfondita di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in relazione alle patologie neurodegenerative di cui il Centro "Dino Ferrari" per tradizione si occupa, ha permesso di sviluppare ulteriormente il progetto di associazione genica tipo "genome wide" (GWAS) per la definizione di geni di suscettibilità nella SLA sporadica con l'importante contributo del Consorzio SLAGEN per la raccolta dei campioni di DNA e una sincronia di ricerca presso i diversi Centri Italiani. La diagnostica molecolare è stata ulteriormente arricchita potendo fornire oggi un pannello diagnostico completo per le malattie del motoneurone (SLA), le Demenze (FTD e la Malattia di Alzheimer), per i disturbi extrapiramidali (Malattia Parkinson): le malattie con amplificazione come la SLA legata al gene C9orf72 vengono separatamente sequenziate. Relativamente alla SLA/FTD, lo studio dell'esoma di un numero rilevante di pazienti affetti da SLA/FTD con componente familiare ha permesso di identificare due nuovi geni causativi nell'ambito di una vasta collaborazione internazionale: *KIF5A* (Nicolas et al., 2018).

I rapporti con diversi ricercatori del Centro "Dino Ferrari" sono stati molto attivi con l'avanzamento di comuni progetti. In particolare, lo studio relativo alla caratterizzazione istochimica ed immunoistochimica di prelievi biotici di nervo e di muscolo di pazienti affetti da diversa patologia neuromuscolare (Prof. Maurizio Moggio) con analisi biochimica o molecolare in casi selettivi (Prof. Nereo Bresolin, Prof. Giacomo Comi, Prof. Stefania Corti).

Nel 2018, inoltre, il Centro "Dino Ferrari" ha mantenuto la funzione direttiva nell'ambito dell'European ALS Consortium (ENCALS), organizzazione Europea dedicata allo sviluppo delle problematiche inerenti le malattie del motoneurone (il Prof. V. Silani ne è stato Chairman). Diversi Teaching Course sono stati organizzati nell'ambito della European Academy of Neurology (EAN): il Prof. Silani è stato riconfermato co-chairman del l'EAN Subspecialty Scientific panel ALS and Frontotemporal Dementia (Dicembre 2015 - presente).

Il Centro "Dino Ferrari" è inoltre rappresentato in diverse Commissioni della Regione Lombardia avendo attivamente partecipato alla elaborazione di diverse linee guida relative alla SLA, Malattia Neuromuscolari, Extrapiramidali e Demenza. Nel 2018 continua a svolgere parte attiva nel

Consorzio Italiano della Demenza a Corpi di Lewy e nel Consorzio Italo-Tedesco per la FTD. Di notevole impatto è stato il ruolo riconosciuto nell' European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases o EURO-NMD (2017). Il Prof. Silani è Referente SINDEM per la Piattaforma Italiana per le Malattie Neurodegenerative (ItalPlaNeD).

La migliore espressione dell'attività svolta dalla Sede Distaccata del Centro "Dino Ferrari" sta nell'ulteriore consenso internazionale raggiunto nel 2018 anche per un rilevante numero di ricercatori (no. 3) che stanno svolgendo o hanno completato periodi formativi in qualificati Laboratori in Europa o nel Nord-America con cui il Centro "Dino Ferrari" ha scambi collaborativi di elevato livello. In particolare, la Dr.ssa Isabella Fogh si è occupata dello studio di geni modificatori regolanti la SLA sporadica. Nel 2018 ha studiato una popolazione europea di pazienti sporadici SLA portatori dell'espansione patologica G4C2 nel gene C9orf72. In collaborazione con il Professor John Powell e Professor Chris Shaw presso il Dipartimento di Clinical e Basic Neuroscience al King's College London, ha analizzato dati genotipici di tutto il genoma (GWAS) in un gran numero di pazienti Europei e nord Americani raccolti da consortia internazionali quali SLAGEN, ALSGEN e Project MinE.

Il Dott. Federico Verde, Specializzando in Neurologia, ha concluso nel 2018 un periodo formativo di ricerca della durata di un anno con acquisizione di diversi risultati scientifici tra cui in particolare la capacità di determinare nel siero concentrazioni di Neurofilamento per la diagnosi delle malattie del motoneurone.

L' IRCCS Istituto Auxologico Italiano è entrato a fare parte della Rete Italiana dei NeuroIRCCS ed il Prof. V. Silani ha spesso coadiuvato il Direttore Scientifico Prof. Gianfranco Parati nella esplicazione dei diversi compiti istituzionali, rappresentando l' IRCCS in diverse occasioni. E' divenuto Referente istituzionale nella Rete dei NeuroIRCCS.

Il Prof. Vincenzo Silani è parte all' editorial Board di European Neurology, ALS/FTD, American Journal of Neurodegenerative Diseases e di Annals of Transplantation Research.

PRINCIPALI ARGOMENTI DI RICERCA

IDENTIFICAZIONE DI NUOVI FATTORI DI RISCHIO GENETICI ASSOCIATI ALLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA MEDIANTE NEXT-GENERATION SEQUENCING

(Progetto IRisALS, finanziato dal Ministero della Salute, Bando Giovani Ricercatori – P.I. Dott. Nicola Ticozzi)

Nell'ambito del progetto IrisALS, concluso nel 2018, il Centro ha collaborato al sequenziamento dell'esoma/genoma di una coorte di circa 1500 pazienti affetti da SLA famigliare e sporadica, al fine di identificare varianti rare associate alla suscettibilità per la malattia, utilizzando diverse strategie di analisi (*rare-variant burden analysis*, RVB; analisi manuale delle varianti identificate mediante NGS). Tale approccio ha prodotto i seguenti risultati:

a) Identificazione di varianti di suscettibilità per la SLA nel gene NEK1.

Sono stati selezionati per l'analisi RVB gli esomi di 1.022 pazienti affetti da SLA di diversa origine geografica (Italia - progetto IRisALS, Irlanda, Spagna, UK, USA, Paesi Bassi, Canada, Belgio, Germania, Turchia e Australia) e 7.315 controlli presenti in database pubblici. Il successo di un'analisi RVB dipende strettamente dai parametri analitici stabiliti a priori, con particolare riferimento alla MAF ed alla predizione di patogenicità in silico delle varianti rare. Sebbene l'adozione di molteplici strategie analitiche possa sembrare a prima vista ideale, questo approccio determina un inaccettabile incremento della soglia di significatività statistica dopo correzione per test multipli. Al fine di superare questo limite, abbiamo effettuato 308 analisi RVB diverse utilizzando 44 filtri funzionali e 7 cut-off di MAF in 72 pazienti portatori di mutazioni patogenetiche in geni causativi per SLA (controlli positivi) rispetto alla popolazione di controllo. La massima sensibilità è stata ottenuta utilizzando un cut-off di $MAF < 0.001$ e tre filtri funzionali

(varianti nonsense, siti di splicing e score FATHMM). Utilizzando questi parametri, l'associazione di quattro geni (SOD1, TARDBP, UBQLN2 e FUS) con la SLA risultava significativa all'analisi exome-wide ($p=2.5 \times 10^{-6}$ dopo correzione di Bonferroni) mentre un trend verso la significatività è stato osservato per altri tre geni (TUBA4A, TBK1, VCP). L'estensione di questi parametri a tutto l'esoma nell'intera coorte ha evidenziato una nuova associazione statisticamente significativa con il gene NEK1 (12/1.022 SLA vs 14/7.315 controlli; OR=8.2, $p=1.7 \times 10^{-6}$), codificante per una serina/treonina chinasi [NIMA (never in mitosis gene-A)-related kinase]. L'associazione di NEK1 con la SLA risulta significativa con la maggior parte dei modelli RVB testati, in particolare per le mutazioni che inducono perdita di funzione (loss of function, LOF). Nonostante l'evidente significatività statistica tra SLA e NEK1, abbiamo ritenuto indispensabile validare questo risultato mediante approcci analitici alternativi e/o replica in coorti indipendenti di pazienti SLA. A tale fine, abbiamo studiato mediante mappatura di autozigosi pazienti SLA apparentemente non imparentati tra loro, ma provenienti da isolati geografici. In particolare, in quattro pazienti originari dei Paesi Bassi sono state osservate in regioni di autozigosi quattro varianti candidate, una delle quali era una mutazione p.R261H in NEK1. La genotipizzazione di una coorte indipendente costituita da 6.172 pazienti SLA e 4.417 controlli ha rivelato un'associazione statisticamente significativa tra p.R261H e suscettibilità per SLA (OR=2.4, $p=1.2 \times 10^{-7}$). Anche per le varianti LOF lo studio di replica su una coorte di 2.303 pazienti SLA e 1.059 controlli ha confermato un'associazione statisticamente significativa con la malattia (OR=22.2, $p=1.5 \times 10^{-4}$). Una metanalisi delle coorti originarie e di replica è altamente significativa (OR=8.8, $p=3.4 \times 10^{-8}$). Complessivamente, il nostro studio ha dimostrato che le mutazioni in NEK1 rappresentano un fattore di rischio significativo per la SLA. Varianti rare sono presenti in >3% dei pazienti affetti da SLA, mentre mutazioni LOF sono presenti in 1.2% dei casi e nello 0.2% dei controlli. L'identificazione di NEK1 è di particolare interesse in quanto esso codifica per una proteina coinvolta in molteplici processi biologici neuronali, tra i quali la ciliogenesi, la crescita assonale e dendritica, la stabilità del citoscheletro, la permeabilità delle membrane mitocondriali e la riparazione del DNA. I risultati del nostro studio sono stati pubblicati sulla rivista Nature Genetics (Kenna et al., 2016).

b) Identificazione di varianti di suscettibilità per la SLA nel gene KIF5A.

Considerati i risultati positivi ottenuti applicando la metodologia descritta per NEK1, abbiamo ripetuto lo studio RVB sulla stessa coorte SLA, incrementando il dataset di controllo fino a comprendere 19.494 esomi/genomi di individui sani e restringendo l'analisi alle varianti LOF. Tale approccio ha confermato l'associazione precedentemente descritta con i geni TBK1 e NEK1 e ha rivelato una nuova associazione statisticamente significativa a con il gene KIF5A (8/1138 SLA vs 3/19.494 controlli; OR=41.16, $p=3.8 \times 10^{-9}$). Come per NEK1, anche in questo caso abbiamo ritenuto indispensabile validare il risultato mediante approcci analitici alternativi e/o replica in coorti indipendenti di pazienti SLA. Per tale ragione abbiamo condotto un'ampia metanalisi di studi GWAS comprendente 20.806 pazienti SLA e 59.804 controlli sani, rilevando un'associazione significativa a livello genome-wide con il polimorfismo rs113247976 (OR=1.38, $p=6.4 \times 10^{-10}$), corrispondente ad una mutazione p.P986L nel gene KIF5A. Tali associazioni sono state ulteriormente confermate in due coorti di pazienti indipendenti: la variante p.P986L è stata genotipizzata in 4.159 SLA e 18.650 controlli (OR=1.42, $p=3.82 \times 10^{-4}$), mentre il sequenziamento diretto di 9.046 pazienti SLA ha evidenziato due mutazioni LOF aggiuntive. E' stato inoltre possibile effettuare un'analisi genotipo-fenotipo nei pazienti SLA portatori di mutazioni LOF in KIF5A; tali pazienti presentano caratteristicamente un esordio di malattia molto più precoce rispetto al resto della coorte (<40 anni) e un decorso relativamente benigno (sopravvivenza media >10 anni). KIF5A codifica per una proteina appartenente alla famiglia delle kinesine, responsabili del trasporto assonale anterogrado, costituita da un dominio motore N-terminale e da un dominio C-terminale per il legame con le proteine cargo. E' di particolare interesse notare come tutte le mutazioni LOF da noi individuate nei pazienti SLA siano concentrate in quest'ultimo dominio, mentre mutazioni missenso nella regione N-terminale sono associate ad altre patologie

neurodegenerative (CMT2A e SPG10). Nel complesso il nostro studio ha dimostrato un ruolo causativo per le mutazioni in KIF5A nella SLA, rafforzando le ipotesi formulate da studi precedenti che le alterazioni del citoscheletro rappresentino un fattore determinante nella patogenesi della malattia. I risultati della ricerca sono stati pubblicati sulla rivista Neuron (Nicolas et al., 2018).

c) Identificazione di varianti di suscettibilità per la SLA nel gene ANXA11.

Come menzionato precedentemente, abbiamo deciso di effettuare oltre ad un'analisi caso-controllo RVB anche un'analisi manuale delle varianti potenzialmente patogenetiche. A questo scopo, abbiamo studiato una coorte di 694 pazienti affetti da SLA (di cui 143 sequenziati nell'ambito del progetto IRisALS) e selezionato manualmente come possibili candidate tutte le nuove varianti ricorrenti in più famiglie SLA. Uno di questi SNP, la variante p.D40G nel gene ANXA11 è stata individuata in tre pazienti SLA non imparentati tra loro (due casi inglesi e uno italiano) e successivamente validata in una coorte indipendente di esomi SLA inglesi. Complessivamente, abbiamo osservato 6 mutazioni missenso nel gene ANXA11 in 12 pazienti affetti da SLA (1.9%); tali mutazioni sono assenti in >60.000 esomi di controllo presenti in database pubblici e risultano tutte in una sostituzione aminoacidica deleteria per la funzione proteica secondo i software in silico polyphen-2 e SIFT. Inoltre, in tre famiglie multigenerazionali è stata osservata una segregazione delle mutazioni con la malattia. L'analisi neuropatologica del tessuto nervoso di un paziente portatore della mutazione p.D40G ha rivelato una considerevole perdita neuronale nelle corna anteriori del midollo spinale, con inclusioni citoplasmatiche (NCI) TDP43-positive nelle cellule sopravvissute. L'analisi immunoistochimica ha inoltre mostrato la presenza di NCI positivi per ANXA11 nel paziente mutato, ma non nei controlli o in pazienti SLA senza mutazioni. Tale reperto suggerisce una perdita di solubilità da parte della proteina mutata. Infine, l'analisi di immunofluorescenza dimostra che TDP43 e ANXA11 non co-localizzano all'interno delle stesse inclusioni. Al fine di comprendere il significato funzionale delle varianti nel gene ANXA11, abbiamo intrapreso una serie di studi cellulari delle mutazioni identificate. Abbiamo generato costrutti della proteina wild-type e mutata legati ad emoagglutina (HA) o GFP e li abbiamo over-espressi in colture di motoneuroni primari (PMN) di topo e linee cellulari HEK-293 e SH-SY5Y. In PMN la proteina wild-type mostra un pattern di distribuzione diffuso al nucleo ed al citoplasma, mentre il costrutto contenente la mutazione p.R235Q sembra indurre aggregazione in foci citoplasmatici. Lo stesso costrutto dimostra un'elevata propensione a formare aggregati ubiquitina- e p62-positivi nelle linee cellulari HEK293 ed un'aumentata tossicità nelle linee cellulari SH-SY5Y. Infine, nei nostri modelli, il costrutto ANXA11-R235Q-GFP co-localizza con ANXA11-WT-HA in aggregati citoplasmatici, indicando come ANXA11 mutante possa co-precipitare la proteina wild-type e suggerendo così un possibile meccanismo di dominanza negativa per le mutazioni di ANXA11. Il gene ANXA11 codifica per una proteina calcio-dipendente ubiquitariamente espressa. Tale proteina si lega primariamente ai fosfolipidi di membrana, regolando i meccanismi di esocitosi/endocitosi e partecipando a diversi processi biologici quali l'apoptosi, l'infiammazione e il trasporto vescicolare. Ulteriori esperimenti di biologia molecolare da noi condotti hanno dimostrato un effetto delle mutazioni sui livelli della proteina legante il calcio calciciclina, suggerendo come alterazioni dell'omeostasi del calcio cellulare possano contribuire alla patogenesi della SLA. I risultati della ricerca sono stati pubblicati sulla rivista Science Translational Medicine (Smith et al., 2016).

GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY (GWAS) OF GENETIC MODIFIERS IN SPORADIC AMYOTROPHIC LATERAL SCEROSIS AND C9orf72 CARRIERS

Nonostante l'aspettativa media di vita non superi i tre anni, il 5% dei pazienti SLA può vivere più di una decade. Allo scopo di studiare tale variabilità, abbiamo cercato possibili geni modificatori associati al sub-phenotype survival. Nel 2015-16, la Dr. Fogh ha raccolto dati clinici di circa 6000 pazienti Europei e Nord Americani, i dati genotipici originali presenti sulle piattaforme GWAS sono stati amplificati tramite analisi di imputazione genome wide. Oltre 7 milioni di SNPs sono

stati poi analizzati per associazione con il survival utilizzando un metodo statistico innovativo quale la Cox Proportional Hazard regression (CPH) analysis su scala genomica (ProbABEL program). Tale metodo ha permesso di studiare ogni singolo polimorfismo come fattore rischio di morte indipendente, portando all'identificazione di un nuovo gene, *CAMTA1*, associato ad una ridotta sopravvivenza di circa 4 mesi. Tali risultati sono stati pubblicati sulla rivista JAMA Neurology (Fogh et al.2016).

Nel 2017 la Dr. Fogh ha studiato geni modificatori che regolano l'età di insorgenza e il tempo di sopravvivenza in pazienti sporadici SLA portatori dell'espansione patologica G4C2 nel gene C9orf72. Dati genotipici e clinici erano disponibili per 371 carriers di origine europea con fenotipo SLA e SLA-FTD (~30%) forniti dai nostri collaboratori del Project MinE e dello SLAGEN Consortia. Tramite il metodo di genome wide CPH sopra descritto e di regressione lineare sono stati analizzati rispettivamente per associazione con survival ed età di insorgenza più di 7 milioni di varianti geniche. Il locus 6p2.1 è risultato significativamente associato ($P < 5 \times 10^{-8}$) all'età di esordio nei C9orf72 carriers ma non nei pazienti SLA negativi per tale mutazione. I carriers con il genotipo rischio CG correlano con un anticipo di 9 anni dell'età di esordio. L'identificazione di questo gene potrebbe consentire studi di follow up clinici con farmaci mirati che potrebbero ritardare l'esordio del fenotipo SLA. Questi risultati preliminari sono stati presentati al 28th MND Association Symposium 2017 a Boston nel Dicembre 2017 ed hanno ottenuto ulteriori finanziamenti dalla MOTOR NEURONE DISEASE ASSOCIATION UK (MND Association) (Project 9/828) per uno studio di follow up. Il nuovo progetto internazionale prevede la raccolta di una coorte allargata a più di 1,000 C9orf72 carriers ed includerà anche pazienti affetti da sola FTD o portatori pre-sintomatici. Dati genotipici e campioni di DNA verranno forniti dai nostri collaboratori di diversi Consortia quali Project MinE, SLAGEN, ITALGEN, CORIELL Institute e GENFI. La Dr. Fogh investigherà geni modificatori associati a diversi sub-fenotipi quali lo status cognitivo/comportamentale o la velocità di progressione della malattia del moto neurone e fronto-temporale.

STUDIO DI ASSOCIAZIONE DI VARIANTI GENICHE PRESENTI SUL CROMOSOMA X

Insieme con età e storia familiare, il genere maschile è considerato uno dei maggiori fattori rischio per l'insorgenza della SLA con una prevalenza di 1.6:1 entro le prime 5 decadi di vita. Tale prevalenza diminuisce con l'invecchiamento suggerendo nelle donne un possibile ruolo protettivo degli estrogeni nel periodo pre-menopausa. In accordo con tali dati clinici, nel 2015-16 la Dr.ssa Fogh aveva studiato il contributo al fenotipo SLA delle varianti geniche sul cromosoma X analizzando una coorte internazionale di 6000 casi e 7000 controlli. Dopo amplificazione delle varianti X-linked mediante analisi di imputazione X-wide, diversi test di associazione sono stati eseguiti utilizzando programmi specifici per le analisi X-WIDE come XWAS v1.0 e GWAMA. Nessun locus è risultato associato significativamente ($P\text{-value} < 5 \times 10^{-8}$) alla suscettibilità della SLA. In seguito a questi dati preliminari, la direzione del consorzio Project MinE ha ora proposto alla Dr.Fogh di completare lo studio del cromosoma X su una coorte allargata che include dati di nuovi pazienti raccolti dai vari consorzi europei e che comprende più di 33,000 individui (~13,000 casi e 20,000 controlli). Lo studio prevede l'identificazione di geni rischio e/o modificatori X-linked associati alla SLA sporadica. Possibili geni candidati verranno poi analizzati per la presenza di varianti causative rare utilizzando la burden analysis (in progress). L'accesso ai dati di next generation sequencing (NGS) di più di 8,000 pazienti SLA fornito da Project MinE permetterà di verificare la presenza di ulteriori varianti rare nei geni candidati.

iPSC: UN MODELLO PER LO STUDIO DELLE INTERAZIONI TRA CELLULE NEURALI NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le cellule pluripotenti indotte (iPSCs) sono ad oggi il modello sperimentale maggiormente utilizzato per studi funzionali *in vitro*, in particolare per le malattie neurodegenerative nelle quali

non è possibile ottenere cellule neuronali primarie da paziente. Le iPSCs sono infatti in grado di differenziare in qualsiasi tipo di cellula dell'organismo e le loro potenzialità sono limitate solamente dalla disponibilità di un adeguato protocollo di differenziamento. Posso inoltre replicarsi infinitamente al pari delle cellule embrionali. Nel nostro laboratorio sono stati ottimizzati sia la riprogrammazione da sangue periferico e da fibroblasti di iPSCs, che due protocolli per l'ottenimento di motoneuroni (particolarmente utili nello studio della SLA) e neuroni corticali. Durante il 2018 è proseguita l'attività di raccolta e riprogrammazione di campioni di sangue periferico e fibroblasti cutanei sia di donatori che di pazienti affetti da SLA incrementando quindi i campioni presenti nella banca iPSCs. Dopo aver confrontato motoneuroni differenziati in iPSCs dal sangue periferico di un paziente SLA portatore di una mutazione TDP-43 con quelle di un donatore sano (Stem Cell Research 2018), è in corso uno studio comparativo tra di iPSCs riprogrammate da sangue periferico e da fibroblasti dello stesso paziente portatore di una espansione C9ORF72. Diverse caratteristiche legate a questa mutazione vengono valutate in motoneuroni differenziati da entrambe le iPSCs. Sebbene il modello delle iPSCs si sia dimostrato un valido strumento per lo studio in vitro di cellule umane neuronali sane o patologiche, crescendo in adesione, rappresentano un modello cellulare bi-dimensionale con alcune limitazioni. Gli organoidi cerebrali derivanti da iPSCs, sono invece in grado di mimare fedelmente il neuro-sviluppo endogeno essendo strutture tridimensionali in grado di riprodurre accuratamente le interazioni tra diverse cellule neuronali. Le cellule dell'organoide acquisiscono spontaneamente l'identità dai diversi distretti tissutali del cervello. Esistono numerosi protocolli per l'ottenimento di organoidi cerebrali da iPSCs che richiedono varia strumentazione. Lancaster et. al riportano una metodologia in parte sovrapponibile con il differenziamento motoneuronale già in atto nel nostro laboratorio. Sono al momento in fase iniziale allestimenti di organoidi da iPSCs di donatori sani e pazienti per la messa a punto della metodica. Sono inoltre in corso tre collaborazioni con gruppi diversi. Con l'istituto di Farmacologia dell'Università di Milano è stata testata una miscela in grado di modulare il differenziamento e la crescita cellulare su due linee di iPSCs da donatori sani e motoneuroni derivanti. In merito a due collaborazioni con l'Istituto C. Besta ed il Laboratorio di Citogenetica dell'Istituto Auxologico, sono state riprogrammate cellule da sangue periferico di pazienti affetti da FTD e Smith-Magenis ed in entrambi i casi sono stati differenziati neuroni corticali. La caratterizzazione dei neuroni ottenuti è in corso allo scopo di studiare alcuni meccanismi sottostanti le patologie.

MECCANISMI PATOGENICI DI SLA: GRANULI DA STRESS e RISPOSTA ALLO STRESS OSSIDATIVO IN FIBROBLASTI E IN MOTONEURONI DIFFERENZIATI DA CELLULE iPS DI PAZIENTI SLA

(Progetto TRANSALS, finanziato da Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica, Regione Lombardia - Prof. V. Silani)

Colture primarie di fibroblasti ottenuti da paziente rappresentano un buon modello periferico di malattia così come motoneuroni differenziati da cellule iPS in seguito a riprogrammazione dei fibroblasti stessi. Un'ipotesi patogenetica sostenuta da molte evidenze sperimentali circa la formazione nel citoplasma degli aggregati patologici di TDP-43 nei tessuti cerebrali affetti da SLA consiste nella precoce formazione di stress granules in seguito a insulti cellulari di varia natura che poi degenererebbero in inclusioni proteiche. La risposta allo stress mediante formazione di Stress granules comporta un temporaneo arresto della traduzione ed è solitamente studiata in condizioni di insulto acuto sub-letale in vitro, non rispecchiando la situazione di stress cronico, tipico di una malattia neurodegenerativa. Abbiamo quindi ottimizzato in vitro una condizione di stress cronico prolungato mediante esposizione a sodio arsenite utilizzando colture primarie di fibroblasti disponibili nella nostra Biobanca e comprendenti 3 diverse linee di fibroblasti SLA con mutazione nel gene TARDBP (p.A382T), 3 con mutazione nel gene C9orf72 e 3 linee derivate da individui sani di controllo. Sono state testate molte condizioni abbassando la concentrazione di Arsenite (<50µM) e allungando il tempo di esposizione (fino a 30 ore rispetto alla tipica condizione di

insulto sub-letale di 30 minuti con arsenite 0.5mM). I nostri risultati indicano che tutte le linee rispondono allo stress ossidativo da arsenite cronico formando granuli da stress in modo diverso tra cellule SLA e cellule controllo, con le cellule SLA che rispondono meno all'insulto, formando meno granuli. Un'analisi quantitativa con ImageJ ha mostrato che la dimensione dei granuli non varia però come distribuzione tra le diverse linee, mentre i granuli sono mediamente più grandi in seguito ad insulto cronico rispetto ad insulto acuto. Inoltre la proteina TDP-43 co-localizza coi granuli da stress in modo specifico solo in condizione di stress cronico, contrariamente a quanto da noi osservato in linee commerciali in seguito ad insulto acuto (Colombrita et al, 2009), suggerendo che le linee primarie di fibroblasti mettono in atto risposte allo stress diverse rispetto a modelli cellulari immortalizzati. Abbiamo, quindi, esteso i nostri studi a cellule motoneuronali umane derivate da cellule iPS per testare l'ipotesi patogenica che la formazione di stress granules possa avvenire anche in cellule neuronali. Avendo il nostro laboratorio riprogrammato molte linee di fibroblasti SLA in cellule staminali iPS (vedi sotto) e avendo ottimizzato un efficiente protocollo di differenziamento motoneuronale, abbiamo riprodotto le condizioni di insulto ossidativo da arsenite sia acute che croniche, ottimizzando le condizioni di trattamento su questo modello. I nostri dati dimostrano che anche in motoneuroni umani differenziati in vitro da iPSC i granuli da stress si formano anche in condizioni di stress cronico, in associazione all'aumento di proteina TDP-43 fosforilata e del marcatore di autofagia p62, che però non co-localizzano con i granuli da stress. Stiamo ora valutando e quantificando la risposta di altri marcatori da stress legati al sistema ubiquitina/proteosoma/autofagia nei due modelli e nelle due diverse condizioni di insulto. I risultati da noi ottenuti utilizzando sia colture primarie di fibroblasti di pazienti SLA che motoneuroni derivati da iPSC SLA supportano l'ipotesi patogenica che i granuli da stress possano rappresentare il primo step nella formazione degli aggregati patologici di TDP-43 osservabili nei tessuti cerebrali SLA.

STUDIO DELLA METILAZIONE DEL GENE C9ORF72 COME FATTORE MODIFICATORE DEL FENOTIPO CLINICO e DEI MARCATORI NEUROPATOLOGICI IN MODELLI CELLULARI SLA/FTD

(Progetto Ministero della Salute, Ricerca Finalizzata - Prof. V. Silani)

Nel sangue di pazienti SLA/FTD con mutazione del gene *C9orf72* è frequente la metilazione del promotore (30%) in associazione ad una ridotta espressione delle varie isoforme geniche. Anche nei tessuti cerebrali dei pazienti con espansione in *C9orf72* la presenza di metilazione del promotore associa con una ridotta presenza di marcatori neuropatologici tipici (foci di RNA *C9orf72* espanso e dipeptidi ripetuti RAN), suggerendo un ruolo neuroprotettivo della metilazione del gene mutato con possibile azione modificatrice del fenotipo. Dall'analisi della nostra coorte di pazienti SLA mutati in *C9orf72* (n=76) abbiamo confermato che la metilazione del promotore del gene (26 siti CpG + 7 siti CpG shore) è presente nel 35% dei casi mutati rispetto al 3% dei casi SLA non mutati e controlli sani. L'analisi dell'espressione genica ha mostrato una riduzione (trascritto totale e delle 3 isoforme specifiche) nei pazienti *C9orf72*-mutati rispetto ai pazienti non mutati e la tendenza ad un'ulteriore riduzione nei pazienti *C9orf72* metilati anche se non statisticamente significativa. L'analisi di associazione tra metilazione e specifiche caratteristiche cliniche di malattia (età e sito d'esordio, durata di malattia) non sembra essere significativa nella nostra coorte. Abbiamo anche determinato su buona parte della coorte l'entità dell'espansione delle sequenze ripetute di *C9orf72* tramite analisi di Southern blot per poter effettuare un'analisi di associazione anche con questo parametro. Poiché la metilazione è una modificazione epigenetica tessuto-specifica, abbiamo esteso la nostra analisi di metilazione del promotore di *C9orf72* anche a cellule iPSC ottenute dopo riprogrammazione da fibroblasti di pazienti SLA mutati per testare se anche in questi modelli cellulari la metilazione agisce da fattore modificatore. In particolare abbiamo considerato e analizzato la formazione di foci patologici di RNA espanso mediante FISH e l'espressione genica sia in cellule iPSC che in motoneuroni da essi differenziati. Abbiamo analizzato tre diverse linee

cellulari da pazienti mutati i cui fibroblasti mostravano o non mostravano metilazione del promotore di *C9orf72*. I nostri dati preliminari indicano che la metilazione può variare durante la riprogrammazione, ma poi rimanere invariata durante il differenziamento. Inoltre il grado di metilazione sembra correlare inversamente col numero di foci in 2 pazienti su 3 per cui stiamo valutando anche il grado di espansione della ripetizione espansa ed estendendo l'analisi ad altre linee iPSC e iPSC-motoneuroni mutati *C9orf72*.

LA MODIFICAZIONE POST-TRADUZIONALE DI SUMOILAZIONE DELLA PROTEINA TDP-43 NELLA SLA

(Progetto SUMALS, finanziato da Agenzia di ricerca AriSLA –Prof.ssa A.Ratti)

La proteina TDP-43 rappresenta il marcatore neuropatologico della SLA familiare e sporadica nonché di alcune forme di FTD ed è soggetta a diverse modificazioni post-traduzionali, quali fosforilazione e acetilazione, che ne possono influenzare la stabilità e la propensione all'aggregazione in condizione di malattia. La SUMOilazione, molto simile all'ubiquitinazione e con ruoli regolatori nel trasporto nucleo-citoplasma e nel modificare l'attività/interazione delle proteine bersaglio, non è mai stata descritta per TDP-43. Nel nostro studio abbiamo dimostrato che TDP-43 può essere fisiologicamente SUMOilata sia in cellule non-neuronali (HEK293) che neuronali (neuroblastoma umano) a livello del dominio N-terminale dove è stato predetto il sito di SUMOilazione K136. Poiché tale sito mappa nel dominio RRM1 responsabile del riconoscimento degli RNA bersaglio, abbiamo valutato come la SUMOilazione di TDP-43 è in grado di modificare la sua attività di splicing. Utilizzando la proteina ricobinante mutata TDP-43 K136R abbiamo saggiato diversi eventi di splicing su geni bersaglio noti con diverse sequenze consenso di riconoscimento (*POLDIP3*, *CFTR*, *STAG2*, *MAD*, *TNIK*), evidenziando una ridotta attività di splicing della proteina mutata rispetto alla wild-type, ma non per tutti i geni saggiati. L'analisi di predizione 3D non sembra indicare che la sostituzione aminoacidica K136R possa alterare la struttura proteica e la capacità di binding alle sequenze bersaglio, ma potrebbe modificarne l'affinità di legame, spiegando quindi i dati ottenuti per i vari geni analizzati. Lo studio di SUMOilazione è stato esteso a modelli cellulari iPSC da pazienti SLA differenziati a motoneurone dove è già descritto essere presente un alterato trasporto nucleo-citoplasma, processo in cui la SUMOilazione gioca un importante ruolo. Abbiamo, quindi, disegnato e sintetizzato due peptidi in grado di indurre e ridurre la SUMOilazione e li testeremo in tali modelli allo scopo di modulare positivamente o negativamente l'import nucleare di TDP-43 quale potenziale approccio farmacologico.

RUOLO DI FATTORI GENETICI ASSOCIATI ALLA SLA E FTD IN ALTRE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Molte ricerche hanno ormai chiarito l'esistenza di una sovrapposizione clinica e genetica tra diverse malattie neurodegenerative, suggerendo il coinvolgimento di meccanismi molecolari e patologici convergenti. In questa prospettiva, il nostro laboratorio ha condotto due studi volti ad indagare il ruolo di due dei principali geni causativi della SLA e dell'FTD, *C9orf72* e *TARDBP*, nella patogenesi della Sclerosi Multipla e dei Parkinsonismi degenerativi.

a) Ruolo del gene C9orf72 nella Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva

Nei pazienti SLA e/o FTD con espansioni patologiche nel gene *C9orf72* è stata evidenziata la presenza di quadri atipici di presentazione, caratterizzati prevalentemente da disturbi psicotici, disordini ossessivo-compulsivi e segni di parkinsonismo. Inoltre, in uno studio inglese è stata osservata un'alta incidenza di portatori dell'espansione di *C9orf72* in pazienti con concomitante SLA e Sclerosi Multipla (SM), suggerendo una possibile correlazione con questa patologia. Su questo presupposto, due ulteriori studi hanno indagato il ruolo di *C9orf72* in coorti di pazienti affetti prevalentemente dalla forma più comune di SM, quella recidivante-remittente (85%), non confermando, tuttavia, alcuna associazione genetica. In collaborazione con il Dipartimento di

Neurologia dell' Istituto Scientifico Universitario San Raffaele di Milano, il nostro Laboratorio ha analizzato il gene *C9orf72* in una coorte di 189 pazienti affetti dalla variante primariamente progressiva della sclerosi multipla (PPMS), in quanto rappresenta una forma rara che colpisce il 10-15% delle persone con SM e differisce dalla forma più comune per la presenza di una componente più degenerativa e meno infiammatoria. La nostra analisi genetica non ha evidenziato la presenza di espansioni patologiche (>30 unità) di *C9orf72* nella casistica analizzata, mostrando un range di ripetizioni compreso tra le 2-28 unità nei casi e 2-17 nei controlli (n=211). Abbiamo però riscontrato una frequenza più alta di alleli intermedi (con un numero di 20-30 ripetizioni) nei casi PPMS rispetto ai controlli (2,1% vs 0%, $p<0.05$). Pertanto il nostro studio ha confermato che l'espansione del gene *C9orf72* non sembra associata alla Sclerosi Multipla nelle sue diverse forme cliniche, ma suggerisce il possibile ruolo degli alleli intermedi come fattori di rischio per lo sviluppo della PPMS. I risultati del nostro lavoro sono stati pubblicati sulla rivista *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (Tiloca et al., 2018).

b) Mutazioni del gene TARDBP nella Malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi atipici

Lo studio, condotto in collaborazione con il “Centro per la Malattia di Parkinson e i disturbi del Movimento” degli Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano, è stato eseguito su un'ampia coorte costituita da 735 pazienti affetti da Malattia di Parkinson (354 casi familiari e 381 casi sporadici) e da 143 pazienti con Parkinsonismi atipici (Degenerazione Cortico-Basale, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Atrofia Multisistemica). L'analisi molecolare del gene *TARDBP* è stata condotta mediante sequenziamento diretto dell'esone 6, “hot spot” mutazionale con oltre 50 varianti missenso finora identificate nella SLA e nell'FTD. I risultati di questo studio hanno rilevato la presenza di quattro diverse mutazioni (p.G294V; p.G295S; p.N267S, p.S393L) in 4/735 (0,54%) pazienti PD, di cui tre casi sporadici e un caso familiare. Inoltre, la variante p.N267S è stata identificata anche in un paziente affetto da degenerazione cortico-basale e in un paziente con paralisi sopranucleare progressiva, con una frequenza mutazionale di circa 1,4% nei parkinsonismi atipici. Le varianti identificate sono state in precedenza riportate come mutazioni patogenetiche nella SLA, risultano assenti in oltre 1710 controlli italiani precedentemente analizzati e sono riportate come molto rare nei database internazionali di soggetti controllo. I risultati ottenuti dal nostro screening genetico sembrano quindi confermare che mutazioni a carico del gene *TARDBP*, sebbene prevalentemente associate a SLA ed FTD, possano determinare uno spettro più ampio di fenotipi clinici che comprendono la Malattia di Parkinson e i Parkinsonismi atipici. Si conferma quindi un ruolo importante della proteina TDP-43 nel processo neurodegenerativo, come già ipotizzato dalla presenza di aggregati proteici contenenti questa proteina in tessuti autoptici di diversi disordini neurodegenerativi.

NEUROTRACK. STUDIO DELLA DIFFUSIONE E PREDIZIONE DELLA PROGRESSIONE DEL PROCESSO NEURODEGENERATIVO ATTRAVERSO LA STRUTTURA DEL CONNECTOME CEREBRALE

La nostra UO ha avviato nel 2018 insieme alle Unità di Neurologia dell'Ospedale San Raffaele, dell'Istituto Neurologico Carlo Besta e dell'Ospedale San Gerardo di Monza uno studio di risonanza magnetica volto alla investigazione delle modalità di progressione delle patologie neurodegenerative, e in particolare della degenerazione frontotemporale e della sclerosi laterale amiotrofica, all'interno del cervello tramite l'analisi del “connectome” cerebrale.

Le malattie neurodegenerative sono caratterizzate dall'accumulo di aggregati proteici insolubili, specifici per ogni malattia, nel sistema nervoso centrale. Una caratteristica comune di tali malattie è che le alterazioni patologiche si accumulano nel tempo seguendo un pattern spaziale stereotipato, che contribuisce all'esordio e alla progressione della sintomatologia clinica. Si ipotizza che la propagazione delle alterazioni patologiche all'interno del sistema nervoso centrale avvenga con un meccanismo “prion-like” basato sulla alterazione, da parte di proteine patologiche, delle proteine

vicine e sulla loro trasmissione intercellulare attraverso le connessioni della sostanza bianca. La teoria dei grafi applicata ai dati di risonanza magnetica (RM) fornisce uno strumento in grado di descrivere le interconnessioni di attività e/o struttura del cervello a livello di sistema (definito “connectome” cerebrale). In base a questa teoria, il network cerebrale è concepito come un insieme di nodi, che corrispondono a regioni anatomiche diverse, e di legami, che corrispondono alle connessioni funzionali o strutturali tra le diverse regioni. Le metodiche RM permettono di ottenere informazioni relative alla distanza tra i vari nodi cerebrali e alla forza (strutturale o funzionale) delle connessioni tra nodi. La ricerca nell’ambito dei network cerebrali è potenzialmente in grado di contribuire alla comprensione della patofisiologia delle malattie neurodegenerative e di rivelare i profili di connettività associati a outcome clinici differenti.

L’obiettivo principale dello studio è esplorare i meccanismi di neurodegenerazione associati alle diverse sindromi dello spettro FTLT e alla SLA, nell’ipotesi che il processo neurodegenerativo sia guidato dall’architettura strutturale del “connectome” cerebrale. Più specificamente, lo studio mira a: 1. Caratterizzare la progressione della degenerazione dei network cerebrali nelle forme sporadiche di malattia attraverso lo studio delle variazioni longitudinali a carico del connectome strutturale e funzionale applicando l’analisi dei grafi ai dati di RM di diffusione e funzionale; 2. Utilizzare la struttura del connectome cerebrale all’esordio e modelli matematici per predire la progressione spaziale e temporale del processo neurodegenerativo; 3. Definire i pattern di progressione spaziale e temporale del processo neurodegenerativo specificamente associati a diverse eziologie genetiche di FTD e SLA (*C9orf72*, *GRN*, *MAPT*, *TARDBP*) attraverso lo studio delle variazioni longitudinali a carico del connectome strutturale e funzionale in pazienti affetti da forme genetiche e soggetti asintomatici portatori di tali mutazioni.

La nostra UO partecipa allo studio fornendo 30 pazienti affetti da SLA sporadica, 10 pazienti affetti da FTD sporadica (fenotipi clinici bvFTD, svPPA, nvPPA), 15 paziente affetti da FTD/SLA genetica (portatori di mutazioni a carico dei geni *C9orf72*, *GRN*, *MAPT*, *TARDBP*) e 10 membri di famiglie portatrici dimutazioni di tali geni. I soggetti vengono sottoposti a visite ogni 6 mesi per un massimo di 5 visite. In ogni visita vengono effettuate, oltre alla valutazione neurologica, una valutazione neuropsicologica estensiva e un esame di RM 3T comprensivo di sequenze pesate in diffusione, RM funzionale a riposo e RM strutturale. Nella visita basale vengono anche effettuati prelievo per analisi genetica e puntura lombare per analisi liquorale con studio dei biomarcatori delle forme di demenza degenerativa.

STUDIO DI BIOMARCATORI LIQUORALI E SIERICI PER LA DIFFERENZIAZIONE TRA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA E SCLEROSI LATERALE PRIMARIA

Nel 2018 è stato avviato dalla nostra UO uno studio mirato alla identificazione di biomarcatori nei fluidi biologici per la differenziazione della forma di malattia del motoneurone caratterizzata da patologia del solo primo motoneurone (sclerosi laterale primaria, PLS) dalla più comune forma di malattia del motoneurone, ovvero la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), che colpisce sia il primo sia il secondo motoneurone. La distinzione tra le due forme è rilevante soprattutto in termini prognostici, in quanto la PLS ha un decorso nettamente più lento rispetto alla SLA, nonché in termini terapeutici, in quanto il farmaco principale che si utilizza nelle malattie del motoneurone, ovvero il riluzolo, è riservato al trattamento della sola sclerosi laterale amiotrofica e non è di provata efficacia nella PLS. Tuttavia tale differenziazione non è sempre agevole dal punto di vista clinico-diagnostico nelle prime fasi della malattia, nelle quali una SLA può mimare clinicamente una PLS non manifestando inizialmente segni clinico-strumentali di patologia del secondo motoneurone. Ad oggi non esistono biomarcatori fluidi in grado di differenziare l’una dall’altra queste due forme di malattia del motoneurone. Il biomarcatore fluido più rilevante nelle malattie del motoneurone è rappresentato dai neurofilamenti nella loro variante leggera e in quella pesante fosforilata. Queste molecole proteiche sono elevate nel liquor e nel siero dei pazienti con malattie del motoneurone rispetto a soggetti sani o a pazienti con altre malattie neurologiche. Non è ad oggi

ben definito se i livelli di neurofilamento differiscano significativamente tra la SLA e la PLS e se consentano una differenziazione utile a fini diagnostici tra le due forme. Evidenze preliminari da studi di proteomica con metodiche di spettrometria di massa indicano che alcune molecole proteiche espressione di fenomeni neuroinfiammatori potrebbero essere differenzialmente regolate a livello liquorale nella SLA rispetto alla PLS. Appartengono a questa categoria la molecola CHIT1, espressa da monociti-macrofagi e/o microglia del SNC, e sue varianti. Nel 2018 è stata avviata nella nostra UO la raccolta di materiale biologico (liquor e siero) di pazienti con SLA (n = 50), PLS (n = 25) e controlli affetti da malattie neurologiche non degenerative, malattie neurodegenerative non motoneuronali e privi di malattie neurologiche (n = 50). Su questo materiale verranno misurati i livelli liquorali di neurofilamento e di CHIT1 ed i livelli sierici di neurofilamento leggero (questi ultimi mediante metodica Simoa, single-molecule array technology) al fine di rilevare eventuali differenze di concentrazione in primis tra pazienti con SLA e con PLS e di analizzare l'eventuale rilevanza di tali differenze a scopo di diagnosi differenziale. Partecipa allo studio il Dipartimento di Neurologia dell'Università di Ulm in Germania, fornendo anch'esso una ampia casistica di pazienti con SLA e PLS e di controlli non affetti da malattie motoneuronali.

SVILUPPO DI UNA NUOVA PIATTAFORMA TECNOLOGICA PER UNA DETTAGLIATA CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA E L'IDENTIFICAZIONE PRECOCE DI BIOMARCATORI EPIGENETICI E BIOMOLECOLARI IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGICHE NEUROLOGICHE E CARDIOVASCOLARI.

La nostra UO ha avuto un ruolo guida nella elaborazione del progetto incentrato sullo sviluppo di nuovi biomarcatori fenotipici e biomolecolari in primis nelle malattie neurodegenerative, che è stato finanziato dal Ministero della Salute con fondi conto capitale relativi all'anno 2018. Il progetto prevede tra l'altro l'acquisizione e l'utilizzo dell'analizzatore SR-X, strumento di immunoassay digitale ("ELISA digitale") basato sulla innovativa tecnologia single molecule array (Simoa). Negli ultimi anni lo studio dei biomarcatori molecolari ha acquisito sempre maggiore rilevanza nell'ambito della ricerca sulle malattie neurologiche in generale e neurodegenerative in particolare. I biomarcatori fluidi nelle malattie neurodegenerative hanno molteplice valenza: 1. Contribuiscono alla chiarificazione dei meccanismi eziopatogenetici di malattia; 2. Possono essere misurati a scopo diagnostico; 3. Possono avere significato prognostico; 4. Possono contribuire alla stratificazione dei pazienti negli studi di coorte, in particolare nei trial clinici relativi a farmaci sperimentali; 5. Possono fornire indicazioni sul "target engagement" e la risposta terapeutica nei trial farmacologici stessi. Tradizionalmente lo studio dei biomarcatori nelle malattie neurologiche è stato incentrato sul liquido cerebrospinale, in ragione della contiguità anatomica di questo fluido biologico con il tessuto affetto in queste condizioni. Tuttavia negli ultimi anni il progresso delle tecnologie di proteomica, ed in particolare lo sviluppo della tecnologia Simoa, ha consentito, grazie ad un aumento della sensibilità delle metodiche di misurazione, di rilevare molecole presenti in concentrazioni inferiori ai limiti di rilevazione delle precedenti tecnologie. È divenuto quindi possibile misurare molecole di provenienza liquorale anche nel sangue periferico (siero o plasma), dove esse sono presenti in concentrazioni nettamente inferiori. Parallelamente, diventano dosabili su liquor alcune molecole di rilevanza fisiopatologica precedentemente non dosabili a causa delle loro basse concentrazioni. L'analizzatore SR-X con tecnologia Simoa acquisito dalla nostra UO verrà utilizzato per la misurazione delle concentrazioni di biomarcatori nei liquidi biologici di pazienti affetti da malattie neurodegenerative. Le molecole da misurare possono essere rappresentate da biomarcatori di comprovata validità in ambito clinico, da molecole candidate al ruolo di biomarcatore clinico sulla base di evidenze fornite da studi preclinici, e da molecole per le quali evidenze sperimentali suggeriscono una rilevanza fisiopatologica nelle malattie in oggetto, la quale può venire supportata dalla misurazione delle relative concentrazioni in diverse condizioni sperimentali e patologiche. Gli obiettivi dell'utilizzo della strumentazione Simoa sono la validazione, in ampie casistiche di pazienti, di biomarcatori proposti da studi precedenti per le

malattie in oggetto, l'individuazione di nuovi biomarcatori e l'approfondimento dei meccanismi biologici di malattia.

RETE NEUROIRCCS ed OTTIMIZZAZIONE/ARMONIZZAZIONE DI SEQUENZE RM IN STUDI MULTICENTRICI

Nel 2018 la nostra U.O. ha preso parte, nell'ambito di una collaborazione con la Neuroradiologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale maggiore Policlinico ed unitamente ad altri 21 IRCCS, al progetto "Criteri per l'ottimizzazione e l'armonizzazione di sequenze RM nell'ambito di studi multicentrici di neuro-imaging ad alto campo", promosso dal ministero della Salute. Scopo del progetto è lo sviluppo di metodi, linee guida e standardizzazione per l'acquisizione, elaborazione e condivisione di protocolli di imaging di risonanza magnetica multi-parametrici specifici per le patologie identificate tra i diversi IRCCS della rete, al fine di aumentare il potere diagnostico e prognostico dei parametri quantitativi ottenuti dalle varie tecniche. L'Istituto Auxologico è capofila per il gruppo di lavoro inerente le malattie del motoneurone ed ha partecipato alle riunioni della Rete..

STUDIO IN RM 3 TESLA DI DEPOSITI DI FERRO NELLA CORTECCIA MOTORIA DI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIA MOTONEURONALE (SLA)

Nel corso del 2018 è stato concluso il progetto di ricerca corrente dal titolo "Studio dei depositi di ferro nella corteccia motoria di pazienti affetti da MND mediante risonanza magnetica cerebrale 3 Tesla", volto a valutare mediante la sequenza SWI (Susceptibility-Weighted Imaging) in risonanza magnetica ad alto campo (3T), l'entità e la distribuzione di sostanze paramagnetiche nella corteccia motoria nei pazienti affetti da malattia del motoneurone sia rispetto a soggetti sani sia rispetto ad altri pazienti, affetti da altre malattie neurodegenerative. In particolare, scopo dello studio è stato quello di definire un eventuale marcatore radiologico di malattia e la correlazione tra eventuale pattern dei depositi paramagnetici e fenotipo di malattia. Al momento, sono stati arruolati nello studio complessivamente 113 soggetti (pazienti affetti da malattia del motoneurone e soggetti di controllo).

VALUTAZIONE LONGITUDINALE COGNITIVO-COMPORTAMENTALE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA TRAMITE L'UTILIZZO DELL'EDINBURGH COGNITIVE AND BEHAVIOURAL ALS SCREEN – ECAS

Scopo dello studio è stato quello di indagare gli aspetti cognitivo-comportamentali nella loro evoluzione longitudinale in un gruppo di pazienti affetti da SLA. Come ulteriori sotto-obiettivi, in questo ambito si segnalano:

- l'indagine della somministrabilità dell'ECAS nella longitudinalità rispetto a strumenti di valutazione cognitiva standardizzati e tradizionalmente impiegati nell'indagine del funzionamento cognitivo globale e dell'efficienza frontale nella SLA;
- l'analisi delle correlazioni presenti tra gli indici cognitivi, comportamentali e psicologici rilevati mediante la batteria somministrata ed i dati clinici e di genetica, al fine di identificare peculiari pattern genotipo-fenotipo, utili per meglio caratterizzare i profili clinici presenti nella patologia e, pertanto, fornire ulteriori evidenze di natura diagnostica e prognostica.

Sono stati oggetto di una recente pubblicazione (Poletti et al., 2018) i risultati del lavoro inerente la valutazione longitudinale tramite ECAS di una popolazione di pazienti affetti da SLA. 168 pazienti sono stati testati al baseline (T0); di questi, 48 hanno eseguito una valutazione tramite ECAS dopo 6 mesi (T1); 18 pazienti hanno eseguito il follow-up anche a 12 mesi (T2) e 5 pazienti sono stati rivalutati anche a 24 mesi (T3). Oltre all'ECAS, sono stati somministrati due test cognitivi indaganti l'efficienza frontale (FAB) e il funzionamento cognitivo globale (MoCA) e due scale psico-emotive volte ad indagare la presenza di sintomatologia depressiva (BDI) e ansiosa (STAI/Y). Il questionario per l'indagine delle alterazioni comportamentali FBI è stato

somministrato ai caregiver. I risultati hanno evidenziato un'assenza di deterioramento cognitivo tra i vari follow-up. Sebbene nessun cambiamento sia stato rilevato tra baseline e T1, è stato registrato un miglioramento delle performance ottenute ai punteggi ECAS Totale, SLA Non-specifici e Memoria nel sottogruppo di pazienti (N=18) che ha eseguito le tre valutazioni a T0, T1 e T2. L'apatia/inerzia è risultata essere il sintomo comportamentale più frequente nella popolazione in esame; tuttavia, non è stato rilevato alcun peggioramento nel tempo dei punteggi ottenuti al questionario indagante le alterazioni comportamentali. Infine, anche dopo 12-24 mesi, la totalità dei pazienti testati è apparsa in grado di completare l'ECAS, mentre FAB e MoCA sono risultati completabili solo in parte nella longitudinalità. In conclusione, il significativo miglioramento di alcuni punteggi ottenuti all'ECAS nel corso del tempo supporta la presenza di un possibile 'effetto pratica', in particolare nel dominio della memoria, evidenziando così la necessità di tenere conto di tale effetto nelle valutazioni longitudinali, attraverso l'arruolamento di gruppi di controllo sani o lo sviluppo di versioni parallele del test. Questo lavoro ha rappresentato il primo studio di follow-up tramite ECAS su una popolazione italiana di pazienti SLA e conferma la fattibilità dell'ECAS in pazienti con crescenti disabilità fisiche.

IMPATTO DEGLI ASPETTI PSICO-EMOTIVI NELLA VALUTAZIONE COGNITIVA DELLE FUNZIONI ESECUTIVE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

L'associazione osservata in letteratura e nella pratica clinica tra sintomi depressivi e prestazioni cognitive non è stata mai pienamente indagata e chiarita in pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica. L'impiego di misure cognitive spesso non in grado di adattarsi alla disabilità verbomotoria che caratterizza questa patologia ha portato a conclusioni eterogenee e ad oggi non conclusive su questa tematica. Nel 2018, la dott.ssa Poletti e collaboratori hanno pubblicato un lavoro il cui scopo era di valutare la relazione tra deficit cognitivi e sintomi ansioso-depressivi attraverso l'utilizzo della batteria Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen – ECAS, appositamente sviluppata per la valutazione cognitivo-comportamentale dei pazienti SLA. Sono stati arruolati 168 pazienti SLA (114 maschi, 54 femmine), a cui sono stati somministrati due strumenti standard di screening cognitivo (FAB, MoCA) e l'ECAS, che valuta diversi domini cognitivi, tra cui funzioni cognitive specificamente coinvolte nella SLA (Funzioni SLA-specifiche: funzioni esecutive, fluenza verbale e linguaggio) e domini cognitivi non specifici della patologia (Funzioni SLA-Non specifiche: memoria e abilità visuo-spaziali). Sono stati, altresì, somministrati due questionari psicologici per la depressione e l'ansia (BDI, STAI/Y). I risultati hanno sottolineato una correlazione negativa tra l'assessment della sintomatologia depressiva e l'ECAS, maggiormente significativa per quanto riguarda il sottodominio delle funzioni esecutive. In particolare, i sottopunteggi ottenuti ai test di 'completamento di frasi' e 'cognizione sociale' sono apparsi negativamente associati ai livelli di depressione misurati dal punteggio totale ottenuto alla BDI e dal sottopunteggio della BDI indagante i sintomi somatico-prestazionali. Al contrario, non sono state osservate correlazioni significative tra il livello di depressione e le funzioni cognitive misurate dagli strumenti tradizionali di screening per l'efficienza frontale (FAB) e la cognitività globale (MoCA). Infine, non sono state osservate correlazioni significative tra ansia di stato o di tratto e performance cognitiva all'ECAS. L'associazione osservata tra depressione e funzioni esecutive suggerisce la necessità di un attento screening e di specifici percorsi terapeutici per gli aspetti depressivi, al fine di evitare una sovrastima del coinvolgimento cognitivo e possibilmente migliorare prestazioni cognitive nella SLA. Questo lavoro rappresenta il primo studio incentrato sull'indagine della relazione tra componenti cognitivi e psicologiche nei pazienti SLA mediante ECAS, che rappresenta l'attuale strumento gold standard per la valutazione cognitivo-comportamentale nella SLA.

SVILUPPO DI UN NUOVO TEST COGNITIVO PER L'INDAGINE DELLE FUNZIONI ESECUTIVE NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA TRAMITE UTILIZZO DI EYE-TRACKING: L'ARROWS AND COLORS COGNITIVE TEST (ACCT)

La presenza di deficit esecutivi nei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è ad oggi un dato condiviso in letteratura; tuttavia, appare attualmente difficoltoso ottenere misure standardizzate per l'indagine delle alterazioni cognitive a causa della progressiva disabilità fisica presentata dai pazienti lungo il decorso di malattia. Nel 2018 è stato pubblicato dalla dott.ssa Poletti e collaboratori un lavoro che presenta i dati clinici relativi a un test di flessibilità cognitiva, sviluppato ex novo dagli Autori, somministrato per mezzo della tecnologia Eye-Tracking (ET), al fine di bypassare le limitazioni verbo-motorie presentate dai pazienti. 21 pazienti affetti da SLA e 21 soggetti sani paragonabili per età e titolo di studio ai pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione cognitiva somministrata tramite ET, che comprendeva il suddetto test di flessibilità cognitiva (Arrows and Colors Cognitive Test - ACCT) e altre misure di funzionalità cognitiva somministrate tramite oculomotozione. Sono stati altresì somministrati un test standard di screening dell'efficienza frontale (FAB) e una breve batteria per l'indagine del funzionamento cognitivo globale (MoCA), unitamente ad un assessment degli aspetti psico-emotivi (BDI; STAI/Y). I risultati hanno dimostrato una buona capacità del nuovo test ACCT nel discriminare con successo tra pazienti e controlli sani, con particolare riferimento ai tempi di esecuzione nei diversi sottotest. Un'analisi qualitativa eseguita sulla distribuzione degli errori nel gruppo dei pazienti ha evidenziato una minore prevalenza di errori di tipo perseverativo, rispetto ad altri tipi di errore. Sono state, inoltre, rilevate correlazioni significative tra l'ACCT e altre misure di coinvolgimento frontale basate su somministrazione tramite ET, coinvolgenti diversi sottodomini dell'efficienza frontale. Ulteriori correlazioni, seppur meno significative, state osservate tra l'ACCT e i test cognitivi standard 'carta e matita' somministrati.

IMPLEMENTAZIONE DELLE FORME PARALLELE DI UNO STRUMENTO DI VALUTAZIONE COGNITIVO-COMPORTAMENTALE NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: L'EDINBURGH COGNITIVE AND BEHAVIOURAL ALS SCREEN – ECAS

Nel corso del 2018 è iniziato lo sviluppo delle forme parallele della versione italiana dell'ECAS, al fine di consentire una valutazione ripetuta nel tempo delle funzioni cognitive nei pazienti affetti da SLA e per monitorare accuratamente la progressione degli aspetti cognitivo-comportamentali durante il decorso della malattia. Nello specifico, lo studio iniziato nel 2018 e a tutt'oggi in corso si propone di sviluppare due versioni alternative della versione italiana dell'ECAS-A (ECAS-B e ECAS-C), indagarne la comparabilità rispetto alla versione originale ECAS-A e valutare se le forme parallele dell'ECAS possano ridurre l'effetto pratica durante la somministrazione in serie rispetto alla somministrazione ripetuta dell'ECAS originale. Sarà arruolato prospetticamente un gruppo di soggetti sani, comparabili per età, sesso e scolarità ai soggetti inclusi nel precedente studio di validazione della versione italiana dell'ECAS-A. Verranno, inoltre, inclusi nello studio i dati ECAS dei soggetti sani precedentemente pubblicati (N = 248). I partecipanti verranno reclutati da un gruppo di volontari e tra i familiari non consanguinei dei pazienti SLA noti presso l'U.O. di Neurologia dell'Ospedale San Luca. Verranno esclusi soggetti con storia di malattia neurologica/psichiatrica attuale o passata, difficoltà di lettura/scrittura e parenti consanguinei di persone affette da SLA. Tutti i partecipanti forniranno il consenso informato scritto. I partecipanti saranno reclutati in sei gruppi consecutivi in tre fasi di studio. Nella fase 1, od oggi conclusa, è stata generata una gamma di stimoli alternativi per produrre le due forme parallele dell'ECAS (ECAS-B; ECAS-C); tali stimoli verranno somministrati a un campione di partecipanti per determinare in generale l'equivalenza delle prestazioni tra i set corrispondenti di stimoli. Nella fase 2, l'ECAS-B e l'ECAS-C verranno somministrati a due gruppi di soggetti reclutati in modo prospettico, corrispondenti per età, sesso e scolarità ai controlli sani, i cui dati sono stati precedentemente utilizzati per stabilire i valori normativi per l'ECAS-A. Nella fase 3, un altro gruppo di partecipanti sarà assegnato in modo casuale a una delle due condizioni: somministrazione dell'ECAS-A per tre volte consecutivamente (A-A-A) o somministrazione delle forme parallele dell'ECAS (A-B-C). Poiché in letteratura gli effetti della pratica sono risultati sensibili ad intervalli di ripetizione brevi e

per massimizzare la possibilità di rilevare tali effetti, ai partecipanti verrà somministrato ripetutamente l'ECAS (A-A-A o A-B-C) durante la stessa seduta. La valutazione testale della fase 3 durerà circa 50 minuti per ciascun partecipante, in modo da limitare la possibilità di affaticamento.

DISFAGIA in HD

La Malattia di Huntington (MH - MIM ID #143100), è una patologia neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante causata dall'espansione di una tripletta CAG nel gene IT-15. La malattia ha una prevalenza di 5-10/100.000 persone ed esordio nella vita adulta (35-40 anni). Le caratteristiche cliniche della MH includono sintomi motori, alterazioni cognitive e disturbi psichiatrici principalmente legati alla disfunzione ed alla perdita dei neuroni dei gangli della base. La MH ha un decorso lentamente progressivo che porta al decesso dopo 15-20 anni, generalmente causato da polmonite *ab ingestis* a seguito della disfunzione della muscolatura bulbare. La disfagia in corso di Malattia di Huntington è ancora poco caratterizzata. Infatti, sebbene la pratica clinica sembrerebbe suggerire che difficoltà deglutitorie si presentino anche in fase relativamente precoce, l'entità e la frequenza in relazione allo stadio di malattia ed alla terapia farmacologica in atto non sono ancora state studiate in maniera accurata.

Lo studio, in collaborazione con il Reparto di Foniatria dell' Ospedale L. Sacco (Prof. A. Schindler) si propone di: 1) valutare l'incidenza del disturbo disfagico in pazienti affetti da Malattia di Huntington a diversi stadi di malattia; 2) identificare quali disordini motori, cognitivi e/o comportamentali correlino con specifiche alterazioni della dinamica deglutitoria; 3) individuazione di interventi riabilitativi e compensativi in MH e valutazione di efficacia tramite re-testing a 6 mesi. Nel corso del 2017-2018 sono stati studiati più di 35 pazienti affetti da Malattia di Huntington e 25 controlli con valutazioni clinica e strumentali (fibrolaringoscopia) della disfagia.

L' attività del Centro "Dino Ferrari" si è articolata nel 2018 con seguenti Centri:

CENTRO SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Nell'anno 2018, circa 300 pazienti affetti da patologia motoneuronale (prevalentemente SLA) sono stati esaminati nel Centro SLA. Alla valutazione clinica sono state accostate diverse indagini ed iniziative terapeutiche:

- ricerca di mutazioni nei geni ad oggi associati a SLA mediante utilizzo di metodologia next-generation sequencing (NGS) con la messa a punto di un pannello genico da noi disegnato (tecnologia Illumina) comprendente 24 geni causativi di SLA: ALS2, ANG, CHMP2B, DCTN1, FUS, GRN, HNRNPA1, HNRNPA2B1, MAPT, MATR3, NEK1, OPTN, PFN1, SETX, SOD1, SPAST, SPG11, SQSTM1, TARDBP, TBK1, TUBA4A, UBQLN2, VAPB, VCP. La presenza di sequenze ripetute espanse nel gene C9orf72 è stata valutata a parte rispetto al pannello NGS mediante metodiche diverse (Fragment length analysis in fluorescenza e Repet-primed PCR). Il pannello NGS da noi utilizzato comprende anche geni causativi di altre malattie neurodegenerative in stretta sovrapposizione clinico-molecolare tra loro (Demenza frontotemporale, Malattia di Alzheimer, Amiloidosi cerebrale, Malattia di Parkinson), consentendo un più ampio e completo inquadramento diagnostico dei pazienti;
- sviluppo di nuovi parametri neurofisiologici per definizione del numero residuo di Unità Motorie (MUNE) ed analisi neurofisiologica della funzionalità diaframmatici per porre indicazione alla NIV;
- analisi delle caratteristiche nutrizionali con studio della PEG, BMI, etc, in collaborazione con l'Unità di Endocrinologia dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano;
- valutazione neuropsicologica longitudinale dei pazienti affetti da SLA mediante valutazioni seriate nel tempo al fine di evidenziare la presenza e l'evoluitività di specifici deficit cognitivi e/o comportamentali, tramite la somministrazione dello strumento di screening

ECAS, messo a punto e validato nella sua versione italiana dal Servizio di Neuropsicologia e psicologia Clinica (Poletti et al., 2016);

- partecipazione a nuovi trial terapeutici per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (Masitinib, Tirasemtiv, etc).

Il Centro "Dino Ferrari" ha partecipato a diverse iniziative nazionali ed internazionali per l'ottimizzazione delle cure palliative, la definizione dei costi della malattia, l'educazione dei medici e paramedici in stretto rapporto con l' AISLA (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), la definizione dei criteri di invalidità in collaborazione con la Regione Lombardia. Il Centro "Dino Ferrari" è implicato nel Gruppo di Studio Malattie del Motoneurone della Società Italiana di Neurologia - SIN e nell' European ALS Consortium (ENCALS) e, più recentemente, nel Northeast ALS Consortium. Il Prof. Silani è membro del Website Management Committee della World Federation of Neurology in rapporto alla ALS/MND.

Nell'ambito dell' ALS European Consortium il Prof. Silani ha tenuto vari Teaching Courses: nell'ambito della nascente EAN il Prof. V. Silani è stato rinominato (2016-) referente per il gruppo Malattie del Motoneurone e Demenza Frontotemporale con il Prof. Albert Ludolph.

CENTRO MALATTIE EXTRAPIRAMIDALI

Nel corso dell'anno 2018, oltre 400 nuovi pazienti circa affetti da diversi disordini extrapiramidali del movimento (Morbo di Parkinson, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Atrofia Multisistemica e Degenerazione Cortico-Basale, Corea di Huntington, ect.) sono stati esaminati e trattati presso il "Centro Disturbi del Movimento" che ha eseguito circa 1.500 visite ambulatoriali. È stata creata una stretta collaborazione con l'Associazione Parkinson Milano di cui il Prof. V. Silani fa parte del Comitato Scientifico creando un interscambio scientifico e di pazienti. È stata creata una équipe multispecialistica per la presa in carico del paziente. Il Centro è riconosciuto nell'ambito del NECTAR (Network for European CNS Transplantation and Regeneration) dedicato alle malattie extrapiramidali. Dal 2005 è presente un Centro dedicato alla Malattia di Huntington con creazione di una équipe plurispecialistica formata da neurologi, psichiatri, neuropsicologi, logopedisti e fisioterapisti nell'intento di fornire un approccio interdisciplinare al paziente, garantendo così un supporto ed un riferimento costante nel tempo che è stato esteso anche ai familiari. Nell'ambito della Malattia di Huntington l'assenza di una cura risolutiva della malattia comporta un particolare impatto emotivo nel soggetto che ancora asintomatico decide di testarsi per la mutazione. Ciò impone un continuo supporto psicologico al paziente durante tutto il lungo processo che porta alla diagnosi pre-clinica. Per questo è stato sviluppato ed applicato un protocollo di test predittivo nella Malattia di Huntington secondo le linee guida dell'International Huntington Association e della Federazione Mondiale di Neurologia. Nel corso del 2018 sono state seguite varie famiglie affette da Malattia di Huntington e seguiti cinque pazienti nell'iter del test predittivo.. Alla valutazione clinica sono state accostate diverse indagini ed iniziative terapeutiche quali lo studio del sonno nei pazienti affetti da M. di Huntington in collaborazione con il Centro del Sonno (Dott.ssa Carolina Lombardi). Particolare attenzione è oggi dedicata alla cura della disfagia ed accanto alle complicanze polmonari principale causa di morte dei pazienti. Il Dott. Andrea Ciammola ha dato particolare impulso a questa iniziativa unitamente alla équipe multidisciplinare dedicata.

CENTRO per i DISTURBI COGNITIVI e le DEMENZE (CDCD)

Nell'anno 2018 si è registrato un ulteriore aumento del numero di pazienti che si sono rivolti al nostro Centro per una valutazione neuropsicologica. Sono state effettuate oltre 7.000 prestazioni neuropsicologiche e psicodiagnostiche per pazienti degenti in regime di ricovero ordinario o in Day Hospital, nonché 1.000 colloqui psicologici clinici in pazienti affetti da molteplici forme di coinvolgimento cognitivo quali Mild Cognitive Impairment (MCI), Malattia di Alzheimer, Demenza Fronto-Temporale, Demenza con Corpi di Lewy, Parkinson-Demenza, Malattia di

Huntington, Paralisi Sopranucleare Progressiva e Degenerazione Cortico-Basale. Oltre all'ambulatorio neuropsicologico convenzionato S.S.N. è operativo un ambulatorio di Valutazione Multidimensionale dei Disturbi Cognitivi condotto congiuntamente da neurologo e neuropsicologo nell'ottica di fornire al paziente affetto da patologia cognitiva un'approccio multidisciplinare che tenga conto delle molteplici problematiche che spesso ne caratterizzano il decorso clinico. Particolare attenzione è stata posta alla valutazione neuropsicologica longitudinale dei pazienti affetti da patologia motoneuronale (SLA, PLS) esaminati nel Centro SLA. Sono stati organizzati diversi eventi formativi ECM in merito all'inquadramento dei disturbi cognitivi, agli aspetti di diagnosi differenziale e gestione dei disturbi psico-emotivi delle malattie neurodegenerative.

Il Centro per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) afferente alla U.O. di Neurologia dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano, di cui è responsabile il Prof. V. Silani, è riconosciuto dalla Regione Lombardia ed inserito nell'elenco dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nel 2018 è entrato inoltre nella rete degli Istituti Virtuali dedicati alle Demenze nonché nella Piattaforma italiana per le malattie neurodegenerative (ITALPLANED).

CENTRO DI MEDICINA DEL SONNO

È continuata nel corso del 2018 l'attività del Centro di Medicina del Sonno presso l'IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Ospedale San Luca, diretto dal Prof. G.F. Parati e dal Prof. V. Silani e coordinato dalla dott.ssa Lombardi.

Nello 2018 sono state eseguite circa oltre 900 visite ambulatoriali e polisonnografie portatili, 200 video polisonnografie in laboratorio di medicina del sonno, 60 monitoraggi polisonnografici prolungati (24 ore) e 20 actigrafie.

Le patologie osservate nel centro, vista anche l'ispirazione volutamente multidisciplinare, riguardano ad ampio spettro le malattie cardiovascolari associate a disturbi respiratori durante il sonno (ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, stroke) e tutte le patologie neurologiche coinvolgenti il sonno, comprendendo quindi i disturbi del respiro in corso di sonno (Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno – OSAS -, Sindrome delle Apnee Centrali, Ipoventilazione Centrale, alterazioni del pattern ventilatorio nelle patologie neuromuscolari), le ipersonnie (narcolessia, ipersonnie secondarie a malattie neurodegenerative), le parasonnie REM e NREM (disturbo comportamentale della fase REM, sonnambulismo, bruxismo ecc), le epilessie ad estrinsecazione prevalentemente notturna (Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy) i disturbi del movimento in corso di sonno (Sindrome delle Gambe senza Risposo) e tutte le forme di insonnia.

Oltre alle attività assistenziali, il Centro cura un'ampia sfera di ricerca.

STROKE UNIT

Nel 2018 l'attività della Stroke Unit a direzione neurologica si è ulteriormente consolidata con ottimizzazione della moderna struttura che offre 6 letti di cui 4 completamente monitorizzati con possibilità di inquadramento del paziente affetto da evento cerebrovascolare acuto. L'attività direttiva della Dott.ssa Laura Adobbati, coordinatrice, e dalla Dott.ssa Barbara Corrà con il Dott. Davide Sangalli è stata particolarmente efficace, avendo portato gli standards dell'attività della Stroke Unit a livello competitivo sia dal punto di vista medico che organizzativo. Il paziente che accede al Pronto Soccorso in tempo utile viene rapidamente inquadrato e può essere sottoposto nei casi indicati a trombolisi intravenosa, intrarteriosa o posizionamento di stent in rapida sequenza anche per la attiva collaborazione con la U.O. di Neuroradiologia e Neurochirurgia dell' IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore di Milano. Oltre 50 trombolisi intravenose sono state eseguite nel 2018 con successo e senza complicanze. Un numero rilevante di trombolisi intrarteriose sono state completate con successo e senza rilevanti effetti collaterali.

La stretta collaborazione con la UO di Cardiologia diretta dal prof. Gianfranco Parati garantisce un attento monitoraggio cardiologico con una ottimizzazione del monitoraggio clinico per la migliore impostazione terapeutica e lo studio del sonno è stato completato con la collaborazione del Centro

del Sonno (dott.ssa Carolina Lombardi) e della consulenza pneumologica (Dott. Paolo Banfi ed èquipe).

Una collaborazione è attivamente in corso con l' U.O.di Neurochirurgia della Fondazione Ospedale Maggiore di Milano (Consulente Prof. Marco Locatelli) e con la U.O. di Neuroradiologia del medesimo Istituto anche per lo sviluppo della RM 3 Tesla acquisita dell' Istituzione.

Il percorso riabilitativo del paziente post-ictus è assicurato da due U.O. di Riabilitazione nella Istituzione. Oltre all' allestimento del database, diversi studi sono stati impostati tra i quali quello del sonno e delle apnee ostruttive in stretta relazione con l' evento ischemico e la ricerca genetica nelle forme familiari. In stretta collaborazione con le altre Stroke Unit di Milano e con la Regione Lombardia, la Stroke Unit collabora a diversi studi programmatici regionali offrendo la propria disponibilità e competenza. Particolare attenzione è rivolta alla patologia cerebrovascolare rare per mitocondriopatie, per esempio, che vengono attivamente studiate con esecuzione di biopsie muscolari e ricerca di mutazioni in collaborazione con il Centro "Dino Ferrari" dell' IRCCS Ospedale Maggiore di Milano.

Le potenzialità diagnostiche e d'intervento della Stroke Unit in acuto sono ad ora ottimizzate dalla pronta disponibilità di una RM 1.5 e RM 3 Tesla e da un'attività di ricerca volta ulteriormente ad ottimizzare la diagnosi precoce dell' evento ischemico nella prospettiva della più adeguata terapia.

Produzione Scientifica anno 2018

Hamid Hamzeiy H., Savaş D. Tunca C., Nesli Ece Şen N.E., Eken A.G., Şahbaz I., Calini D., Tiloca C., Ticozzi N., Ratti A., Silani V., Başak A.N.

Elevated Global DNA Methylation Is Not Exclusive to Amyotrophic Lateral Sclerosis and Is Observed in Spinocerebellar Ataxia Types 1 and 2.

Neurodegener Dis 18, 38-48, 2018. DOI: 10.1159/000486201;

Mancini F., Di Fonzo A., Lazzeri G., Borellini L., Silani V., Lacerenza M., Comi C.

Real life evaluation of safinamide effectiveness in Parkinson's disease.

Neurol Sci 2018 Feb 13. doi: 10.1007/s10072-018-3272-y;

Corrado L., Tiloca C., Locci C., Bagarotti A., Hamzeiy H., Colombrita C., De Marchi F., Barizzzone N., Cotella D., Ticozzi N., Mazzini L., Basak A.N., Ratti A., Silani V., D'Alfonso S. *Characterization of the c9orf72 Gc-rich low complexity sequence in two cohorts of Italian and Turkish ALS cases.*

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.

doi:10.1080/21678421.2018.1440407;

Mandrioli J, Ferri L, Fasano A, Zucchi E, Fini N, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD, Scialo C, Sorarù G, Trojsi F, Conte A, Falzone YM, Tortelli R, Russo M, Sansone VA, Mora G, Silani V, Volanti P, Caponnetto C, Querin G, Monsurrò MR, Sabatelli M, Chiò A, Riva N, Logroscino G, Messina S, Calvo A.

Cardiovascular diseases may play a negative role in the prognosis of ALS.

Eur J Neurol. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/ene.13620;

Verde F., Steinacker P., Oeckl P., Weishaupt J., Rosenbohm A., Silani V., Ludolph A.C., Otto M. *Chromogranin A levels in the cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis.*

Neurobiol Aging 2018 Feb 27;67:21-22. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.017;

Nicolas A., Kenna K.P., Renton A.E, Ticozzi N., Faghri F., Chia R. , Dominov J.A., Kenna B.J., Nalls M.A., Keagle P., Rivera A.M., van Rheenen W., Murphy N.A., van Vugt J.J.F.A., Geiger J.T., Van der Spek R.A., Pliner H.A., Shankaracharya, Smith B.N., Marangi G., Topp S.D., Abramzon Y., Gkazi A.S., Eicher J.D., Kenna A., ITALSGEN Consortium, Mora G., Calvo A.,

Mazzini L., Riva N., Mandrioli J., Caponnetto C., Battistini S., Volanti P., La Bella V., Conforti F.L., Borghero G., Messina S., Simone I.L., Trojsi F., Salvi F., Logullo F.O., D'Alfonso S., Corrado L., Capasso M., Ferrucci L., Genomic Translation for ALS Care (GTAC) Consortium, de Araujo Martins Moreno C., Kamalakaran S., Goldstein D.B., The ALS Sequencing Consortium, Gitler A.D., Harris T., Myers R.M., NYGC ALS Consortium, Phatnani H., Musunuri R.L., Evani U.S., Abhyankar A., Zody M.C., Answer ALS Foundation, Kaye J., Finkbeiner S., Wyman S., LeNail A., Lima L., Fraenkel E., Svendsen C.N., Thompson L.M., Van Eyk J.E., Berry J.D., Miller T.M., Kolb S.J., Cudkowicz M., Baxi E., Clinical Research in ALS and Related Disorders for Therapeutic Development (CReATe) Consortium, Benatar M., Taylor J.P., Rampersaud E., Wu G., Wu J., SLAGEN Consortium, Lauria G., Verde F., Fogh I., Tiloca C., Comi G.P., Sorarù G., Cereda C., French ALS Consortium, Corcia P., Laaksovirta H., Myllykangas L., Jansson L., Valori M., Ealing J., Hamdallah H., Rollinson S., Pickering-Brown S., Orrell R.W., Sidle K.C., Malaspina A., Hardy J., Singleton A.B., Johnson J.O., Arepalli S., Sapp P.C., McKenna Y. D., Polak M., Asress S., Al-Sarraj S., King A., Troakes C., Vance C., de Belleruche J., Baas F., LMA ten Asbroek A., Muñoz-Blanco J.L., Hernandez D.G., Ding J., Gibbs J.R., Sonja W. Scholz S.W., Floeter M.K., Campbell R.H., Landi F., Bowser R., Pulst S.M., Ravits J.M., MacGowan D.J.L., Kirby J., Pioro E., Pamphlett R., Broach J., Gerhard G., Dunckley T.L., Brady C.B., Kowall N.W., Troncoso J.C., Le Ber I., Mouzat K., Serge Lumbroso S., Heiman-Patterson T.D., Kamel F., Van Den Bosch L., Baloh R.H., Strom T.M., Meitinger T., Shatunov A., Van Eijk K.R., Mamede de Carvalho^{116,117}, Maarten Kooyman¹¹⁸, Bas Middelkoop¹¹⁹, Matthieu Moisse^{120,121}, Russell L. McLaughlin¹²², Michael A. Van Es¹³, Weber M., Boylan K.B., Van Blitterswijk M., Rademakers R., Morrison K.E.O., Basak A.N., Mora J.S., Drory V.E., Shaw P.J., Turner M.R., Talbot K., Hardiman O., Williams K.L., Fifita J.A., Nicholson G.A., Blair I.P., Rouleau G.A., Esteban-Pérez J., García-Redondo A., Al Chalabi A., Project MinE ALS Sequencing Consortium, Rogaeva E., Zinman L., Ostrow L., Maragakis N.J., Rothstein J.D., Simmons Z., Cooper-Knock J., Brice A., Goutman S.A., Feldman E.L., Gibson S.B., Taroni F., Ratti A., Gellera C., Van Damme P., Robberecht W., Fratta P., Sabatelli M., Lunetta C., Ludolph A.C., Andersen P.M., Weishaupt J.H., Camu W., Trojanowski J.Q., Van Deerlin V.M., Brown, R.H. Jr., van den Berg L.H., Veldink J.H., Harms M.B., Glass J.D., Stone D.J., Tienari P., Silani V., Chiò A., Shaw A.E., Traynor B.J., Landers J.E.

Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene.

Neuron 2018 Mar 21. doi.org/10-1016/j.neuron.2018.02.027;

Mattaliano P., Lombardi C., Sangalli D., Faini A., Corrà B., Adobbati L., Branzi G., Mariani D., Silani V., Parati G.

Impact of obstructive sleep apnea on cardiac organ damage in patients with acute ischemic stroke.

J Hypertens. 2018 Mar 22. doi: 10.1097/HJH.0000000000001697;

Carelli L., Solca F., Faini A., Madotto F., Lafronza A., Monti A., Zago S., Doretto A., Ciammola A., Ticozzi N., Silani V., Poletti B.

The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population.

Front. Psychol 05 April 2018. doi.org/10-3389/fpsyg.2018.00450;

Heiman-Patterson T.D., cudkowicz M.E., De Carvalho M., Genge A., Hardiman O., Jackson C.E., Lechtzin N., mitsumoto H., Silani V., Andrews J.A., Chen D., Kulke s., Rudnicki S.A., Van Den Berg L.H.

Understanding the use of NIV in ALS: results of an International ALS specialist survey.

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2018 Apr 16:1-11. doi: 10.1080/21678421.2018.1457058;

Casana R., Malloggi C., Otero A. Jr., Tolva V., Bulbulia R., Halliday A., Silani V.

Is diabetes a marker of higher risk after carotid revascularizatio? Experience from a single centre.

Diab Vasc Dis Res. 2018 Apr 1;1479164118769530. doi: 10.1177/1479164118769530;

Bossolasco P., Sassone F., Gumina V., Peverelli S., Garzo M., Silani V.

Motor neuron differentiation in iPSCs obtained from peripheral blood of a mutant TARDBP ALS patient.

Stem Cell Res 30, 61-68, 2018. doi: 10.1016/j.scr.2018.05.009;

Poletti B., Solca F., Carelli L., Faini A., Madotto F., Lafronza A., Monti A., Zago S., Ciammola A., Ratti A., Ticozzi N., Abrahams S., Silani V.

Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS).

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2018, May 26:1-9. doi: 10.1080/2167 8421.2018.1473443;

de Majo M., Topp S.D., Smith B.N., Nishimura A.L., Chen H.J., Soragia-Gkazi A., Miller J., Wong C.H., Vance C., Baas F., ten Asbroek A.L.M.A., Kenna K.P., Ticozzi N., Nestor P.J., Redondo A.G., Esteban-Pérez J., Tiloca C., Verde F., Duga S., Morrison K.E., Shaw P.J.¹¹, Kirby J., Turner M.R., Talbot K., Hardiman O., JGlass J.D., de Belleruche J., Gellera C., Ratti A., Al-Chalabi A., Brown R.H. Jr, Silani V., Landers J.E., Shaw C.E.

Missense and nonsense TBK1 mutations can both cause loss of kinase function.

Neurobiol Aging, 2018 Jun 25. pii: S0197-4580(18)30219-7. doi: 10.1016/j.aging.2018.06.007;

Poletti B., Carelli L., Faini A., Solca F., Meriggi P., Lafronza A., Ciringione L., Pedrolì E., Ticozzi N., Ciammola A., Cipresso P., Riva G., Silani V. The Arrow and Colors Cognitive test (ACCT): A new verbal-motor free cognitive measure for executive functions in ALS. *PLoS One*. 2018 Aug 9;13(8):e0200953. doi: 10.1371/journal.pone.0200953;

Tiloca C., Sorosina M., Esposito F., Peroni S., Colombrita C., Ticozzi N., Ratti A., Martinelli-Boneschi F., Silani V.

No C9orf72 repeat expansion in patients with primary progressive multiple sclerosis.

Mult Scler Relat Disord 25, 192-195, 2018;

Verde F., Steinacker P., Weishaupt J.H., Kassubek J., Ockl P., Halbgenauer S., Tümani H., von Arnim C.A.F., Dorst J., Feneberg E., Mayer B., Müller H.-P., Gorges M., Rosenbohm A., Volk A.E., Silani V., Ludolph A.L., Otto M.

Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018 Oct 11. pii: jnnp-2018-318704. doi: 10.1136/jnnp-2018-318704;

Casana R, Malloggi C, Tolva VS, Odero A Jr, Bulbulia R, Halliday A, Silani V. Does Metabolic Syndrome influence short- and long-term durability of carotid endarterectomy and stenting? *Diabetes Metab Res Rev*. 35, e3084, 2019;

Tiloca C., Sorosina M., Esposito F., Peroni S., Colombrita C., Ticozzi N., Ratti A., Martinelli-Boneschi F., Silani V.

Response to the commentary “The effect of C9orf72 intermediate repeat expansions in neurodegenerative and autoimmune diseases” by Biasotto G and Zanella I.

Mult Scler Relat Disord. 2018 Oct 14;27:79-80. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.007;

Poletti B., Carelli L., Solca F., Pezzati R., Faini A., Ticozzi N., Mitsumoto H., Silani V.

Sexuality and intimacy in ALS: systematic literature review and future perspectives.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-319684;

Castelnovo V, Caminiti SP, Riva N, Magnani G, Silani V, Perani D.

Heterogeneous brain FDG-PET metabolic patterns in patients with C9orf72 mutation.
Neurol Sci 2018 Dec 15. doi: 10.1007/s10072-018-3685-7. [Epub ahead of print]

Perez Carrion M, Pischedda F, Biosa A, Russo I, Straniero L, Civiero L, Guida M, Gloeckner CJ, Ticozzi N, Tiloca C, Mariani C, Pezzoli G, Duga S, Pichler I, Pan L, Landers JE, Greggio E, Hess MW, Goldwurm S, Piccoli G.

The LRRK2 Variant E193K Prevents Mitochondrial Fission Upon MPP+ Treatment by Altering LRRK2 Binding to DRP1.

Front Mol Neurosci. 2018 Feb 28;11:64. doi: 10.3389/fnmol.2018.00064. eCollection 2018.

TOTALE I.F. : 88.00

INIZIATIVE DIDATTICHE ISTITUZIONALI

Charcotiadi : i giovedì dell'aggiornamento

- Clinico
- Laboratorio di Neuroscienze
- Clinico/Laboratorio
- Lezioni magistrali di diversi ospiti

I mercoledì dell'aggiornamento del Laboratorio di Neuroscienze

- Discussione dei dati di laboratorio relativi ai differenti gruppi di ricerca

I mercoledì del gruppo di lavoro SLA/FTD

- Aggiornamenti sulle Linee Guida
- Novità cliniche e terapeutiche
- Sperimentazioni nazionali ed internazionali

Partecipazione Editorial Board Internazionali

- Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Neuron Disorders
- European Neurology
- American Journal of Neurodegenerative Diseases
- Annals of Transplantation Research

Stage all' estero di ricercatori:

- Dott.ssa Isabella Fogh - Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience King's College London, UK
- Dott.ssa Valentina Gumina - UMass Medical School, Worcester, Massachusetts, USA
- Dott.ssa Clara Volpi – University of Ulm, Germany

Ricercatori stabilmente all' estero

- Dott. Niccolò Mencacci – Feinberg School of Medicine - Northwestern University - Chicago, USA
- Dott.ssa Claudia Fallini – UMass Medical School, Worcester, Massachusetts, USA

**SEDE DISTACCATA DEL CENTRO “DINO FERRARI” PRESSO IL
LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE, CITOGNETICA,
ANALISI BIOCHIMICO-CLINICHE, BIOINFORMATICA- IRCCS E.
MEDEA**

Responsabile Dott. M.T.Bassi

Personale strutturato:

Dott Maria Teresa Bassi- Biologo

Dott. Maria Clara Bonaglia- Biologo

Dott. Rachele Cagliani- Biologo

Dott. Andrea Citterio- Biotecnologo

Dott. Andrea Daga- Biologo

Dott. Diego Forni-Biotecnologo

Dott Roberto Giorda - Biologo

Dott. Marco Pozzi- Biotecnologo

Ing Uberto Pozzoli – Bioingegnere

Dott. Elena Panzeri- Biotecnologo

Dott. Manuela Sironi - Biologo

Dott. Chiara Vantaggiato - Biologo

Personale laureato Borsista-contrattista:

Dott. Sara Bertuzzo, Biologo -Collaboratore IRCCS E Medea

Dott Alessandra Mozzi, Biologa Collaboratore IRCCS E.Medea

Dott. Chiara Pontremoli, Biologa –Universita’ di Milano

Dott. Aldo Montagna-Biotecnologo

Dott. Barbara Napoli- Farmacista

Personale tecnico strutturato

Cinzia Baschiroto - tecnico di laboratorio IRCCS E. Medea

Giulietta Gottardi - tecnico di laboratorio IRCCS E. Medea

Paola Pozzi - tecnico di laboratorio IRCCS E. Medea

Chiara Mapelli- tecnico di laboratorio IRCCS E. Medea

L'attività di ricerca nell'ambito del progetto su paraparesi spastiche e malattie del motoneurone è proseguita nell'anno 2018 con l'identificazione di nuove mutazioni in forme particolarmente rare e poco rappresentate di paraparesi spastiche quali SPG21, SPG76 e SPG51.

Contemporaneamente abbiamo proseguito lo studio degli effetti di mutazioni in spastizina e spatacsina in cellule (fibroblasti e linfoblasti) di pazienti con mutazioni missenso e troncanti nel gene, precedentemente identificate nel laboratorio. Le cellule derivate da pazienti SPG11 e SPG15 sono caratterizzate da difetti di autofagocitosi con accumulo di autofagosomi. Le proteine Spastizina e Spatacsina sono entrambe coinvolte nel processo di formazione dei lisosomi dagli autofagosomi e le loro mutazioni sono associate ad una minore formazione di lisosomi con conseguente minore degradazione degli autofagosomi e con il loro accumulo. Abbiamo dimostrato che Spastizina e Spatacsina interagiscono con Rab5 e Rab11, due proteine leganti il GTP che regolano la fusione e la maturazione degli endosomi e la fusione endosomi-autofagosomi. Le mutazioni di Spastizina alterano le interazioni delle proteine Rab, il loro stato di attivazione ed determinano una minore fusione tra endosomi e autofagosomi con l'accumulo di autofagosomi immaturi. Abbiamo cercato di ottenere il rescue del difetto di autofagocitosi osservato in cellule SPG11 e SPG15 utilizzando diverse strategie per modulare l'attività lisosomale, l'autofagocitosi e la fusione tra endosomi e autofagosomi.

Abbiamo inoltre caratterizzato un altro aspetto della degenerazione indotta in queste cellule. Difetti di autofagocitosi sono infatti associati a neurodegenerazione delle cellule nervose. Abbiamo quindi deciso di generare linee stabili di cellule P19 silenziate per Spg15 e Spg11 e di analizzarne il differenziamento neuronale. Se verranno evidenziati difetti di differenziamento e neurodegenerazione, ogni strategia con cui sarà possibile ottenere un rescue del difetto dell'autofagocitosi nei fibroblasti portanti le mutazioni di SPG15 e SPG11, verrà utilizzata per revertire il processo neurodegenerativo nelle cellule neuronali. Nel primo anno di attività abbiamo generato le linee stabili silenziate per Spg15 e ne abbiamo caratterizzato il differenziamento neuronale.

Nell'ambito della ricerca relativa ai disordine del neurosviluppo si è continuata l'attività di ricerca sulla Sindrome da delezione 22q13, nota anche come Sindrome di Phelan McDermid (PMS, MIM 606232). La PMS è una malattia del neurosviluppo causata dalla perdita (delezione) o interruzione della regione terminale del cromosoma 22 contenente il gene SHANK3, che codifica per una proteina sinaptica strutturale. Il quadro clinico, che include la manifestazione o meno di sintomi di tipo autistico e epilessia, è molto variabile anche tra pazienti con delezione della stessa taglia, ma la ragione per questo fenomeno è finora sconosciuta. E' perciò probabile che altri fattori genetici, in aggiunta alla aploinsufficienza di SHANK3, abbiano un ruolo in questa variabilità. Il quadro clinico della sindrome inoltre evolve a seconda dell'età dei pazienti e l'approfondimento di questa evoluzione sarà fondamentale per determinare il trattamento appropriato. L'attività di ricerca, in corso presso l'IRCCS E. Medea, riguarda perciò uno studio clinico-genetico su un'ampia coorte di 80 pazienti italiani con PMS di età che spazia dall'infanzia all'età adulta e prevede: a) un follow-up sistematico attraverso un approccio clinico inter-disciplinare, incluso lo studio del funzionamento cerebrale mediante studi elettroencefalografici (EEG) e di risonanza magnetica (MRI 3 Tesla), b) la definizione delle basi genetiche molecolari mediante NGS per individuare varianti genetiche clinicamente rilevanti, sia a livello della copia rimanente del gene SHANK3 che nella porzione codificante degli altri geni della regione 22q13 coinvolta nella delezione ed eventualmente, in presenza di evidenze cliniche peculiari, nel resto dell'esoma; c) uno studio mirato su una popolazione di soggetti adulti di età compresa fra i 18-50 anni attraverso una valutazione comportamentale sistematica e raccolta della storia clinica. Da ultimo è stato recentemente intrapreso uno studio per comprendere se alterazioni della struttura tridimensionale del genoma è in qualche modo implicata nella patogenesi di questa sindrome.

L'attività della sezione di bioinformatica si sta concentrando da alcuni anni sull'applicazione di approcci innovativi per analizzare i dati di variabilità genetica nell'uomo. Tali approcci prevedono l'utilizzo di strumenti di genetica di popolazione per identificare geni o regioni geniche che sono stati sottoposti a selezione naturale, partendo dal presupposto che le forze selettive agiscono su un locus specifico appunto perché tale locus contiene una variante polimorfica funzionale e che tali forze lasciano un "segno" che può essere utilizzato per identificare le varianti selezionate. È noto che, durante la storia evolutiva dell'uomo, pathways specifici fondamentali per la sopravvivenza sono stati soggetti a pressione selettiva, ed è per questo che abbiamo applicato le metodiche di genetica di popolazione a geni di interesse biomedico quali, ad esempio, geni coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa, nel pathway della coagulazione e fibrinolisi, nella regolazione metabolica. Abbiamo inoltre studiato i geni coinvolti nella risposta immune e nell'autoimmunità. Abbiamo inoltre messo a punto un approccio complementare che prevede l'analisi evolutiva a livello inter-specifico (tra mammiferi o tra primati) al fine di identificare siti o regioni di particolare importanza dal punto di vista funzionale. Da questa tipologia di studi è nato un progetto volto a studiare i conflitti genetici. Un conflitto genetico si verifica quando elementi genetici diversi sono in conflitto tra loro. Conflitti genetici si possono verificare sia tra genomi diversi (ad esempio tra il genoma di un virus e il genoma dell'ospite che il virus infetta) oppure tra elementi genetici dello stesso genoma (ad esempio il DNA centromerico e le proteine che si legano ad esso). I conflitti genetici, tipicamente, determinano cicli perpetui di adattamento e contro-adattamento. Alcuni conflitti genetici sono estremamente rilevanti dal punto di vista biomedico. Un chiaro esempio è quello delle infezioni, in cui si verifica una sorta di "corsa alle armi" tra patogeno e ospite. Un altro esempio è rappresentato dagli elementi trasponibili endogeni, che replicano come parassiti nei genomi dei loro ospiti e possono causare malattie genetiche (ad esempio interrompendo una sequenza genica) o contribuire alla patogenesi di malattie del sistema nervoso. Altri conflitti genetici sono causati da elementi che determinano distorsione alla segregazione meiotica (es DNA centromerico e telomerico) e possono causare anomalie cromosomiche di numero o struttura. Infine si ritiene che l'imprinting genetico si sia evoluto a causa di un conflitto tra il genoma materno e quello paterno. Approcci basati su analisi evolutive offrono una strategia ideale per lo studio dei conflitti genetici.

Per quanto riguarda l'azione di supporto all'attività di sequenziamento NGS, sfruttando le competenze e gli strumenti messi a punto nel corso degli anni (in particolare la libreria GeCo++), è stato possibile implementare software di analisi particolarmente avanzati. Particolare cura è stata posta nella configurazione di una infrastruttura hardware/software in grado di garantire, oltre alla suddetta flessibilità nelle analisi, la possibilità di mettere a disposizione dei diversi gruppi strumenti accessibili attraverso interfacce web relativamente semplici nell'utilizzo e che non richiedano conoscenze informatiche troppo avanzate. L'idea è quella di costruire una sistema che possa integrare informazioni di diversa natura (database di annotazioni, dati clinici, software per l'analisi funzionale) per rispondere in modo il più possibile intuitivo ai quesiti posti da ogni esperimento. I software a disposizione consentono di analizzare i dati da diversi punti di vista: l'analisi dell'effetto di una variante su di un trascritto viene effettuata valutandone la sua posizione, l'effetto sul prodotto proteico, sullo splicing e sull'espressione. Ciascuna di queste tipologie di analisi richiede l'accesso a database di annotazioni, motivi regolatori, fattori di trascrizione, nonché l'impiego di software specifici. Per un impiego efficace è necessario dunque avere a disposizione un sistema informatico in grado di correre diversi software contemporaneamente, garantendo l'accesso alle fonti di dati e integrando poi i risultati in tabelle di semplice lettura e consultazione. I progetti di ricerca del nostro laboratorio, quasi sempre di natura genome-wide, ci hanno consentito non solo di mettere a punto algoritmi specifici per i diversi aspetti di queste analisi ma anche di sviluppare il software proprio tenendo conto delle esigenze di flessibilità e integrazione citate sopra. In particolare la libreria GeCo++, che è stata sviluppata nel nostro laboratorio come supporto a progetti di ricerca genome wide. Ha trovato una efficace applicazione nei problemi posti dal sequenziamento NGS e, in

particolare dall'analisi terziaria dei risultati. In altre parole l'aver pensato in termini genome wide fin dal momento della prima versione del genoma umano, ci consente ora di affrontare le problematiche NGS in modo efficiente sia in termini di tempi di realizzazione degli strumenti di analisi che di risorse necessarie. Nel progetto, ancora in corso, sono già stati sviluppati metodi per individuare caratteristiche fenotipiche o processi biologici che siano associati a una frequenza statisticamente inattesa di varianti multiple che abbiano un effetto sull'espressione di un gruppo di geni coinvolti.

Elenco delle Ricerche sviluppate nel corso del 2018 presso il laboratorio di biologia molecolare citogenetica e bioinformatica:

- 1) Caratterizzazione dei meccanismi patogenetici coinvolti in forme recessive di paraparesi spastica ereditaria ad insorgenza precoce
- 2) Associazione tra riarrangiamenti genomici costituzionali e disabilità del neurosviluppo
- 3) Approccio di Next Generation Sequencing nello studio delle meningoencefaliti: identificazione di agenti eziologici e di geni predisponenti
- 4) Fattibilità di un approccio genomico alla diagnosi dell'ASD
- 5) Meccanismi di Autofagia del Reticolo Endoplasmatico nella Paraplegia Spastica Ereditaria e modulazione farmacologica in modelli di Drosophila
- 6) Analisi evolutiva di tratti fenotipici complessi per l'identificazione di varianti causative
- 7) Predittività di varianti whole-genome nell'outcome terapeutico nelle patologie Neurodegenerative
- 8) Approcci di farmacologia traslazionale per lo studio dei meccanismi di effetti avversi o imprevisti di farmaci, tramite l'utilizzo di dati clinici, database, letteratura e collaborazioni con ricerca di base

Progetti attivi nel 2018

-Lipid metabolism in the hereditary spastic paraplegia: genes, biomarkers, and models for therapy (NEUROLIPID)- (2014-2018) ERARE JTC

-Role of DRP1 and mitochondrial dynamics in neuronal and muscular disorders: molecular mechanisms and therapeutics implications (2014-2018) prog. GR-2011-02350544 (Ministero della salute)

-Neurological Perspectives On Motor Deficit In Autism Spectrum Disorders- prog. GR-2011-02348929 (Ministero della salute)

Collaborazioni

Prof C. Becchio – IIT Genova

Dott. FM Santorelli- Fondazione Stella Maris, Pisa

Dott IAN HARDING, Monash Institute of Cognitive and Clinical Neurosciences, Monash University, Melbourne, Australia

Prof Dallapiccola- IRCCS Bambino Gesù Roma

Prof E. I Rugarli- Institute for Genetics CECAD Research Center
University of Cologne Joseph-Stelzmann-Str. 26 50931 Köln Germany

Prof Luca De Gioia - Department of Biotechnology and Biosciences, University of Milan-Bicocca, 20126 Milan, Italy.

Prof. Mario Clerici -Department of Physiopathology and Transplantation, University of Milan, 20090 Milan, Italy. and Don C. Gnocchi Foundation ONLUS, IRCCS, 20148 Milan, Italy.

Edward J Hollox - Department of Genetics, University of Leicester, Leicester LE2 1TE, UK

Prof Giuseppe Bianchi - Nephrology and Dialysis Unit, San Raffaele Scientific Institute, University Vita Salute San Raffaele, Milan, Ita

Nasser M. Al-Daghri - Biomarker research program, Biochemistry Department, College of Science, King Saud University, Riyadh 11451, Kingdom of Saudi Arabia (KSA) and Prince Mutaib Chair for Biomarkers of Osteoporosis, Biochemistry Department, College of science, King Saud University, Riyadh, KSA

Dott. Franca Guerini - Don C. Gnocchi Foundation ONLUS, IRCCS, 20100 Milan, Italy

Dott. Mara Biasin - Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, 20157 Milan, Italy

Prof. Roberto de Franchis - IBD Unit, Chair of Gastroenterology, Luigi Sacco University Hospital, 20157 Milan

Dott. Sergio Lo Caputo - S. Maria Annunziata Hospital, 50122 Florence, Italy

Dott. Rosanna Asselta - Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy.

Dott. Juan Antonio Pineda - Infectious Diseases and Microbiology Clinical Unit. Valme Hospital, Seville, Spain

Dott. Antonio Rivero-Juarez - Maimonides Institut for Biomedical Research (IMIBIC)-Reina Sofia University Hospital-University of Cordoba, Spain

Dott. Antonio Caruz - Immunogenetics Unit, Department of Experimental Biology, University of Jaen, Jaen, Spain

Dott. Manuel Comabella - Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Barcelona, Spain

Dott. Matteo Fumagalli - UCL Genetics Institute, Department of Genetics, Evolution and Environment, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, United Kingdom

Dott. Matteo Cereda - Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology (IEO), 20139 Milan, Italy

Prof. Jernej Ule - Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London WC1N 3BG, UK

Estratto pubblicazioni

Bersano Anna, Bedini Gloria, Markus Hugh Stephen, Vitali Paolo, Colli-Tibaldi Enrico, Taroni Franco, Gellera Cinzia, Baratta Silvia, Mosca Lorena, Carrera Paola, Ferrari Maurizio, Cereda Cristina, Grieco Gaetano, Lanfranconi Silvia, Mazzucchelli Franca, Zarcone Davide, De Lodovici Maria Luisa, Bono Giorgio, Boncoraglio Giorgio B, Parati Eugenio A, Calloni Maria Vittoria, Perrone Patrizia, Bordo Bianca Maria, Motto Cristina, Agostoni Elio, Pezzini Alessandro, Padovani Alessandro, Micieli Giuseppe, Cavallini Anna, Molini Graziella, Sasanelli Francesco, Sessa Maria, Comi Giancarlo, Checcarelli Nicoletta, Carmerlingo Massimo, Corato Manuel, Marcheselli Simona, Fusi Laura, Grampa Giampiero, Uccellini Davide, Beretta Simone, Ferrarese Carlo, Incorvaia Barbara, Tadeo Carlo Sebastiano, Adobbati Laura, Silani Vincenzo, Faragò Giuseppe, Trobia Nadia, Grond-Ginsbach Caspar, Candelise Livia, on behalf of Lombardia GENS Group (Bassi Maria Teresa).

The Role of Clinical and Neuroimaging Feature in the diagnosis of cadasil.

Journal of Neurology 2018; 265(12):2934-2943. doi: 10.1007/s00415-018-9072-8

Bonaglia Maria Clara, Kurtas Nehir, Errichiello Edoardo, Bertuzzo Sara, Beri Silvana, Mehrjouy Mana, Provenzano Aldesia, Vergani Debora, Pecile Vanna, Novara Francesca, Reho Paolo, Di Giacomo Marilena Carmela, Discepoli Giancarlo, Giorda Roberto, Aldred Micheala A, Barros Santos-Reboucas Cintia, Perreira Goncalves Andressa, Abuelo Diane, Giglio Sabrina, Ricca Ivana, Franchi Fabrizia, Patsalis Philippos, Sismani Carolina, Mori Maria Angeles, Nevado Julian, Tommerup Niels, Zuffardi Orsetta.

De Novo Unbalanced Translocations have a Complex History/Aetiology.

Human Genetics 2018; 137(10):817-829. doi: 10.1007/s00439-018-1941-9

Carnovale Carla, Mazhar Faizan, Scibelli Sara, Gentili Marta, Arzenton Elena, Moretti Ugo, Leoni Olivia, Pozzi Marco, Peeters Gabrielle, Clementi Emilio, Medaglia Massimo, Radice Sonia.

Central Nervous System-Active drug abused and overdose in children: A Worldwide Exploratory study using the who pharmacovigilance database.

European Journal of Pediatrics 2018, in press. doi: 10.1007/s00431-018-3281-0

Carnovale Carla, Mazhar Faizan, Pozzi Marco, Gentili Marta, Clementi Emilio, Radice Sonia.

A characterization and disproportionality analysis of medication error related adverse events reported to the faers database.

Expert Opinion on Drug Safety 2018; 17(12):1161-1169. doi:10.1080/14740338.2018.1550069

Carnovale Carla, Pozzi Marco, Dassano Alice, D'Addio Francesca, Gentili Marta, Magni Carlo, Clementi Emilio, Radice Sonia, Fiorina Paolo. *The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glycometabolic control in diabetic patients: A systematic review and meta-Analysis.*

Acta Diabetologica 2018, in press. doi: 10.1007/s00592-018-1257-1

Carnovale Carla, Pozzi Marco, Mazhar Faizan, Mosini Giulia, Gentili Marta, Peeters Gabrielle, Clementi Emilio, Radice Sonia.

Interactions between antiepileptic and antibiotic drugs: a systematic review and meta-analysis with dosing implications.

Clinical Pharmacokinetics 2018, in press. doi: 10.1007/s40262-018-0720-z

Carnovale Carla, Raschi Emanuel, Leonardi Luca, Moretti Ugo, De Ponti Fabrizio, Gentili Marta, Pozzi Marco, Clementi Emilio, Poluzzi Elisabetta, Radice Sonia.

No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and vigibase.

Expert Review of Vaccines 2018;17(4):363-381. doi: 10.1080/14760584.2018.1442718

Corti Claudia, Pergolizzi Francesca, Vanzin Laura, Cargasacchi Giulia, Villa Laura, Pozzi Marco, Molteni Massimo.

Acceptance and commitment Therapy-Oriented Parent-Training for Parents of Children with autism.

Journal of Child and Family Studies 2018; 27(9):2887-2900. doi: 10.1007/s10826-018-1123-3

Coutelier Marie, Hammer Monia B, Stevanin Giovanni, Monin Marie-Lorraine, Davoine Claire-Sophie, Mochel Fanny, Labauge Pierre, Ewencyk Claire, Ding Jinhui, Gibbs Raphael, Hannequin Didier, Melki Judith, Toutain Annick, Laugel Vincent, Forlani Sylvie, Charles Perrine, Broussolle Emmanuel, Thobois Stephane, Afenjar Alexandra, Anheim Mathieu, Calvas Patrick, Castelnovo Giovanni, De Broucker Thomas, Vidaihet Marie, Moulignier Antoine, Ghnassia Robert T, Tallaksen Chantal, Mignot Cyril, Goizet Cyril, Le Ber Isabelle, Ollagnon-Roman Elisabeth, Pouget Jean, Brice Alexis, Singleton Andrew, Durr Alexandra, Spastic Paraplegia & Ataxia Network (Bassi Maria Teresa, Vavla Marinela)

Efficacy of Exome-Targeted capture sequencing to detect mutations In known cerebellar ataxia genes

JAMA. Neurology 2018;75(5):591-599.

doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5121

Forni Diego, Pontremoli Chiara, Pozzoli Uberto, Clerici Mario, Cagliani Rachele, Sironi Manuela. *Ancient evolution of Mammarenaviruses: Adaptation via Changes in the L Protein and no evidence for Host-Virus Co-Divergence.*

Genome Biology and Evolution 2018; 10(3):863-874. doi: 10.1093/gbe/evy050

Forni Diego, Cagliani Rachele, Pontremoli Chiara, Pozzoli Uberto, Vertemara Jacopo, De Gioia Luca, Clerici Mario, Sironi Manuela.

Evolutionary analysis provides insight into the origin and adaptation of Hcv.

Frontiers in Microbiology 2018;9: 854. doi: 10.3389/fmicb.2018.00854

Forni Diego, Pontremoli Chiara, Cagliani Rachele, Pozzoli Uberto, Clerici Mario, Sironi Manuela. *Multiple selected changes may modulate the molecular interaction between laverania Rh5 and primate basigin.*

mBio 2018; 9(3): e00476-18. doi: 10.1128/mbio.00476-18

Forni Diego, Cagliani Rachele, Clerici Mario, Sironi Manuela.

Origin and dispersal of hepatitis e virus.

Emerging Microbes & Infections 2018;7(1):11. doi: 10.1038/s41426-017-0009-6

Fumagalli Monica, Provenzi Livio, De Carli Pietro, Dessimone Francesca, Sirgiovanni Ida, Giorda Roberto, Cinnante Claudia, Squarcina Letizia, Pozzoli Uberto, Triulzi Fabio, Brambilla Paolo, Borgatti Renato, Mosca Fabio, Montirosso Rosario.

From early stress to 12-month development in very preterm infants: preliminary findings on epigenetic mechanism and brain growth.

Plos One 2018; 13(1):e0190602. doi:10.1371/journal.pone.0190602

Kurtas Nehir, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Erricchiello Edoardo, Zucca Claudio, Maghini Cristina, D'Angelo Maria Grazia, Beri Silvana, Giorda Roberto, Bertuzzo Sara, Delledonne Massimo, Xumerle Luciano, Rossato Marzia, Zuffardi Orsetta, Bonaglia Maria Clara.

Chromothripsis and ring chromosome 22: a paradigm of genomic complexity in the phelan-mcdermid Syndrome (22q13 Deletion Syndrome).

Journal of Medical Genetics 2018; 55(4):269-277. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-10525

Kurtas Nehir, Xumerle Luciano, Giussani Ursula, Pansa Alessandra, Cardarelli Laura, Bertini Veronica, Valetto Angelo, Liehr Thomas, Bonaglia Maria Clara, Erricchiello Edoardo, Delledonne Massimo, Zuffardi Orsetta.

Insertional translocation involving an additional nonchromothriptic chromosome in constitutional chromothripsis: rule or exception?

Molecular Genetics & Genomic Medicine 2018, in press. doi: 10.1002/mgg3.496

Leonardi Matilde, Guido Davide, Quintas Rui, Silvaggi Fabiola, Guastafierro Erika, Martinuzzi Andrea, Chatterji Somnath, Koskinen Seppo, Tobiasz-Adamczyk Beata, Haro Josep Maria, Cabello Maria, Raggi Alberto.

Factors Related To Unemployment In Europe. A Cross-Sectional Study From The Courage Survey In Finland, Poland And Spain.

International Journal of Environmental Research and Public Health 2018; 15(4):E722. doi: 10.3390/ijerph15040722

- Mozzi Alessandra, Forni Diego, Clerici Mario, Cagliani Rachele, Sironi Manuela.
The diversity of mammalian hemoproteins and microbial hemes scavengers is shaped by an arms race for iron piracy.
Frontiers in Immunology 2018; 9:2086. doi: 10.3389/fimmu.2018.02086
- Mozzi Alessandra, Pontremoli Chiara, Sironi Manuela.
Genetic susceptibility to infectious diseases: current status and future perspectives from genome-wide approaches.
Infection, Genetics and Evolution 2018; 66:286-307. doi: 10.1016/j.meegid.2017.09.028
- Palumbo Orazio, Accadia Maria, Palumbo Pietro, Leone Maria Pia, Scorrano Antonio, Palladino Teresa, Stallone Raffaella, Bonaglia Maria Clara, Carella Massimo.
Refinement of the critical 7p22.1 deletion region: haploinsufficiency of actb is the cause of the 7p22.1 microdeletion-related developmental disorders.
European Journal of Medical Genetics 2018; 61(5):248-252. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.12.008
- Pautasso Sara, Galitska Ganna, Dell'Oste Valentina, Biolatti Matteo, Cagliani Rachele, Forni Diego, De Andrea Marco, Gariglio Marisa, Sironi Manuela, Landolfo Santo.
Evasion strategy of human cytomegalovirus to escape interferon-beta-induced apobec3g editing activity.
Journal of Virology 2018; 92(19):e01224-18. doi: 10.1128/JVI.01224-18
- Perrotta Cristiana, Cervia Davide, Di Renzo Ilaria, Moscheni Claudia, Bassi Maria Teresa, Campana Lara, Martelli Cristina, Catalani Elisabetta, Giovarelli Matteo, Zecchini Silvia, Cozzoli Marco, Capobianco Annalisa, Ottobrini Luisa, Lucignani Giovanni, Rosa Patrizia, Rovere-Querini Patrizia, De Palma Clara, Clementi Emilio.
Nitric oxide generated by tumor-associated macrophages is responsible for cancer resistance to cisplatin and correlated with syntaxin 4 and acid sphingomyelinase inhibition.
Frontiers in Immunology 2018; 9:1186.
doi: 10.3389/fimmu.2018.01186
- Pisano Simone, Pozzi Marco, Catone Gennaro, Scrinzi Giulia, Clementi Emilio, Coppola Giangennaro, Milone Annarita, Bravaccio Carmela, Santosh Paramala, Masi Gabriele.
Putative mechanisms of action and clinical use of lithium in children and adolescents: a critical review.
Current Neuropharmacology 2018; 16, in press. doi: 10.2174/1570159X16666171219142120
- Pontremoli Chiara, Forni Diego, Cagliani Rachele, Sironi Manuela.
Analysis of reptarenavirus genomes indicates different selective forces acting on the S and L segments and recent expansion of common genotypes
Infection, Genetics and Evolution 2018; 64:212-218. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.031
- Pontremoli Chiara, Forni Diego, Cagliani Rachele, Pozzoli Uberto, Clerici Mario, Sironi Manuela.
Evolutionary rates of mammalian telomere-stability genes correlate with karyotype features and female germline expression.
Nucleic Acids Research 2018; 46(14):7153-7168. doi: 10.1093/nar/gky494
- Pozzi Marco, Carnovale Carla, Peeters Gabrielle, Gentili Marta, Antoniazzi Stefania, Radice Sonia, Clementi Emilio, Nobile Maria.
Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for adhd: a Meta-Analysis.
Journal of Affective Disorders 2018; 238:161-178. doi:10.1016/j.jad.2018.05.021

Pozzi Marco, Locatelli Federica, Galbiati Sara, Beretta Elena, Carnovale Carla, Clementi Emilio, Strazzer Sandra.

Relationships between enteral nutrition facts and urinary stones in a cohort Of Pediatric Patients In Rehabilitation From Severe Acquired Brain Injury.

Clinical Nutrition 2018, in press. doi: 10.1016/j.cinu.2018.05.005

Pozzi Marco, Pisano Simone, Marano Giuseppe, Carnovale Carla, Bravaccio Carmela, Rafaniello Concetta, Capuano Annalisa, Rossi Francesco, Rizzo Renata, Bernardini Renato, Nobile Maria, Molteni Massimo, Clementi Emilio, Biganzoli Elia, Radice Sonia.

weight-change trajectories of pediatric outpatients treated with risperidone or aripiprazole in a naturalistic setting

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2018;

in press. doi:10.1089/cap.2018.0092

Provenzi Livio, De Carli Pietro, Fumagalli Monica, Giorda Roberto, Casavant Sharon, Beri Silvana, Citterio Andrea, D'Agata Amy, Morandi Francesco, Mosca Fabio, Borgatti Renato, Montirosso Rosario

*Very preterm birth is associated with *plagl1* gene hypomethylation at birth and discharge.*

Epigenomics 2018; 10(8):1121-1130. doi: 10.2217/epi-2017-0123

Provenzi Livio, Giorda Roberto, Fumagalli Monica, Pozzoli Uberto, Morandi Francesco, Scotto di Minico Giunia, Mosca Fabio, Borgatti Renato, Montirosso Rosario.

Pain exposure associates with telomere length erosion in very preterm infants.

Psychoneuroendocrinology 2018; 89:113-119. doi: 10.1016/j.psyheuen.2018.01.009

Riva Valentina, Cantiani Chiara, Benasich April A., Molteni Massimo, Piazza Caterina, Giorda Roberto, Dionne Ginette, Marino Cecilia.

*From *cntnap2* to early expressive language in infancy: the mediation role of rapid auditory processing.*

Cerebral Cortex 2018; 28:2100-2108. doi: 10.1093/cercor/bhx115

Riva Valentina, Mozzi Alessandra, Forni Diego, Trezzi Vittoria, Giorda Roberto, Riva Stefania, Villa Marco, Sironi Manuela, Cagliani Rachele, Mascheretti Sara.

*The influence of *dcdc2* risk genetic variants on reading: testing main and haplotypic effects.*

Neuropsychologia 2018, in press. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.021

Romaniello Romina, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Fry Andrew E, Bassi Maria Teresa, Rees Mark I, Borgatti Renato, Pilz Daniela T, Cushion Thomas D.

Tubulin genes and malformations of cortical development.

European Journal of Medical Genetics 2018; 61(12): 744-754. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.07.012

Sadeghi Neda, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, D'Angelo Maria Grazia, Thomas Cibu, Irfanoglu M. Okan, Hutchinson Elizabeth B., Nayak Amritha, Modi Pooja, Bassi Maria Teresa, Pierpaoli Carlo. *Tensor-based morphometry using scalar and directional information of diffusion tensor mri data (Dtbm): application To Hereditary Spastic Paraplegia.*

Human Brain Mapping 2018; 39(12):4643-4651. doi:10.1002/hbm.24278

Scheggia Diego, Mastrogiacomo Rosa, Mereu Maddalena, Sannino Sara, Straub Richard E., Armando Marco, Managò Francesca, Guadagna Simone, Piras Fabrizio, Zhang Fengyu, Kleinman Joel E, Hyde Thomas M, Kaalund Sanne S, Pontillo Maria, Orso Genny, Caltagirone Carlo, Borrelli Emiliana, De Luca Maria A., Vicari Stefano, Weinberger Daniel R, Spalletta Gianfranco, Papaleo Francesco. *Variantions in *dysbindin-1* are associated with cognitive response to antipsychotic drug treatment.*

Nature Communications 2018;9(1):2265. doi: 10.1038/s41467-018-04711-w

Simone Marta, Trabacca Antonio, Panzeri Elena, Losito Luciana, Citterio Andrea, Bassi Maria Teresa. *Kif5a and als2 variants in a family with hereditary spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis.*

Frontiers in Neurology 2018;9:1078. doi: 10.3389/fneur.2018.01078

Sironi Manuela, Forni Diego, Clerici Mario, Cagliani Rachele.

Genetic conflicts with plasmodium parasites and functional constraints shape the evolution of erythrocyte cytoskeletal proteins.

Scientific Reports 2018; 8(1):14682. doi: 10.1038/s41598-018-33049-y

Strobbe Daniela, Caporali Leonardo, Iommarini Luisa, Maresca Alessandra, Montopoli Monica, Martinuzzi Andrea, Achilli Alessandro, Olivieri Anna, Torroni Antonio, Carelli Valerio, Ghelli Anna. *Haplogroup J Mitogenomes are the most sensitive to the pesticide rotenone: relevance for human diseases.*

Neurobiology of Disease 2018;114 :129-139. doi:10.1016/j.nbd.2018.02.010

Trevisan Tatiana, Pendin Diana, Montagna Aldo, Bova Sergio, Ghelli Anna, Daga Andrea. *Manipulation of mitochondria dynamics reveals separate roles for form and function in mitochondria distribution.*

Cell Reports 2018; 23(6):1742-1753. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.017

Vanzin Laura, Colombo Paola, Valli Angela, Mauri Valentina, Busti Ceccarelli Silvia, Pozzi Marco, Molteni Massimo, Nobile Maria.

The effectiveness of coping power program for Adhd: An Observational Outcome Study.

Journal of Child and Family Studies 2018; 27(11):3554-3563. doi: 10.1007/s10826-018-1207-0

Vetro Annalisa, Godin Didier, Lesende Ivan, Limongelli Ivan, Ranzani Guglielmina Nadia, Novara Francesca, Bonaglia Maria Clara, Rinaldi Berardo, Franchi Fabrizia, Manolakos Emmanouil, Leonardo Fortunato, Scarano Francesca, Scarano Gioacchino, Costantino Lucy, Tedeschi Silvana, Giglio Sabrina, Zuffardi Orsetta.

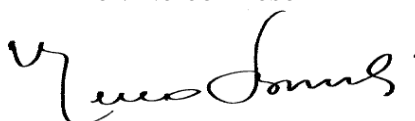
Diagnostic application of a capture based Ngs test for the concurrent detection of variants in sequence and copy number as well as Loh.

Clinical Genetics 2018; 93(3):545-556. doi: 10.1111/cge.13060

“Centro Dino Ferrari”

Il Coordinatore Scientifico

Prof. Nereo Bresolin



ELENCO LAVORI SCIENTIFICI 2018

Mauri E, Dilella R, Boccazzi A, Ronchi D, Piga D, Triulzi F, Gagliardi D, Brusa R, Faravelli I, Bresolin N, Magri F, Corti S, Comi GP.

Subclinical Leber's hereditary optic neuropathy with pediatric acute spinal cord onset: more than meets the eye.

BMC Neurol. 2018 Dec 27;18(1):220. doi: 10.1186/s12883-018-1227-9. PMID: 30591017
I.F. 2.17

Abati E, Faravelli I, Magri F, Govoni A, Velardo D, Gagliardi D, Mauri E, Brusa R, Bresolin N, Fabio G, Comi GP, Carrabba M, Corti S.

Central Nervous System Involvement in Common Variable Immunodeficiency: A Case of Acute Unilateral Optic Neuritis in a 26-Year-Old Italian Patient.

Front Neurol. 2018 Nov 30;9:1031. doi: 10.3389/fneur.2018.01031. eCollection 2018.
PMID: 30555409
I.F. 3.50

Farini A, Gowran A, Bella P, Sitzia C, Scopece A, Castiglioni E, Rovina D, Nigro P, Villa C, Fortunato F, Comi GP, Milano G, Pompilio G, Torrente Y.

Fibrosis Rescue Improves Cardiac Function in Dystrophin-Deficient Mice and Duchenne Patient-Specific Cardiomyocytes by Immunoproteasome Modulation.

Am J Pathol. 2018 Nov 16. pii: S0002-9440(18)30370-5. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.010. [Epub ahead of print] PMID: 30448404
I.F. 4.06

Sottnik JL, Mallareddy V, Chauca-Diaz A, Ritterson Lew C, Owens C, Dancik GM, Pagliarani S, Lucchiari S, Moggio M, Ripolone M, Comi GP, Frierson HF Jr, Clouthier D, Theodorescu D.

Elucidating the role of Agl in bladder carcinogenesis by generation and characterization of genetically engineered mice.

Carcinogenesis. 2018 Nov 7. doi: 10.1093/carcin/bgy139. [Epub ahead of print] PMID: 30403777
I.F. 5.07

Borsani O, Piga D, Costa S, Govoni A, Magri F, Artoni A, Cinnante CM, Fagiolarini G, Ciscato P, Moggio M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Stormorken Syndrome Caused by a p.R304W STIM1 Mutation: The First Italian Patient and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Oct 15;9:859. doi: 10.3389/fneur.2018.00859. eCollection 2018. PMID: 30374325
I.F. 3.50

Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, Picillo E, Fiorillo C, D'Amico A, Maggi L, Ruggiero L, Vercelli L, Magri F, Fattori F, Torella A, Ergoli M, Rubegni A, Fanin M, Musumeci O, Bleecker J, Peverelli L, Moggio M, Mercuri E, Toscano A, Mora M, Santoro L, Mongini T, Bertini E, Bruno C, Minetti C, Comi GP, Santorelli FM, Angelini C, Politano L, Piluso G, Nigro V.

Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients.

Genes (Basel). 2018 Oct 26;9(11). pii: E524. doi: 10.3390/genes9110524. PMID: 30373198
I.F. 3.19

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Samarani M, Aureli M, Faustini G, Bellucci A, Ronchi D, Bordoni A, Garbellini M, Salani S, Fortunato F, Frattini E, Abati E, Bergamini C, Fato R, Tabano S, Miozzo M, Serratto G, Passafaro M, Deleidi M, Silipigni R, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial Dysregulation and Impaired Autophagy in iPSC-Derived Dopaminergic Neurons of Multiple System Atrophy.

Stem Cell Reports. 2018 Nov 13;11(5):1185-1198. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.007. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30344007

I.F. 6.53

Bersano A, Bedini G, Markus HS, Vitali P, Colli-Tibaldi E, Taroni F, Gellera C, Baratta S, Mosca L, Carrera P, Ferrari M, Cereda C, Grieco G, Lanfranconi S, Mazucchelli F, Zarcone D, De Lodovici ML, Bono G, Boncoraglio GB, Parati EA, Calloni MV, Perrone P, Bordo BM, Motto C, Agostoni E, Pezzini A, Padovani A, Micieli G, Cavallini A, Molini G, Sasanelli F, Sessa M, Comi G, Checcarelli N, Carmerlingo M, Corato M, Marcheselli S, Fusi L, Grampa G, Uccellini D, Beretta S, Ferrarese C, Incorvaia B, Tadeo CS, Adobbati L, Silani V, Faragò G, Trobia N, Grond-Ginsbach C, Candelise L; Lombardia GENS-group.

The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL.

J Neurol. 2018 Dec;265(12):2934-2943. doi: 10.1007/s00415-018-9072-8. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311053

I.F. 3.78

Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellecchia MT, Vallelunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A.

Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of Multiple System Atrophy.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Dec;1864(12):3588-3597.doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.018. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30254015

I.F. 5.10

Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P, McIntosh J, Peltz SW; Ataluren Phase 2b Study Group.

The relationship between deficit in digit span and genotype in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy.

Neurology. 2018 Sep 25;91(13):e1215-e1219. doi: 10.1212/WNL.0000000000006245. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30135256

I.F. 8.05

Abati E, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Preconditioning and Cellular Engineering to Increase the Survival of Transplanted Neural Stem Cells for Motor Neuron Disease Therapy.

Mol Neurobiol. 2018 Aug 17. doi: 10.1007/s12035-018-1305-4. [Epub ahead of print] Review. PMID: 30120734

I.F. 5.07

Gagliardi D, Faravelli I, Villa L, Pero G, Cinnante C, Brusa R, Mauri E, Tresoldi L, Magri F, Govoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

Bilateral Cavernous Carotid Aneurysms: Atypical Presentation of a Rare Cause of Mass Effect. A Case Report and a Review of the Literature.

Front Neurol. 2018 Aug 2;9:619. doi: 10.3389/fneur.2018.00619. eCollection 2018. PMID: 30116219
I.F. 3.50

Ripolone M, Lucchini V, Ronchi D, Fagiolari G, Bordoni A, Fortunato F, Mondello S, Bonato S, Meregalli M, Torrente Y, Corti S, Comi GP, Moggio M, Sciacco M.

Purkinje cell COX deficiency and mtDNA depletion in an animal model of spinocerebellar ataxia type 1.

J Neurosci Res. 2018 Sep;96(9):1576-1585. doi: 10.1002/jnr.24263. PMID: 30113722
I.F. 2.66

Pagliarani S, Lucchiari S, Ulzi G, Ripolone M, Violano R, Fortunato F, Bordoni A, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Comi GP.

Glucose-free/high-protein diet improves hepatomegaly and exercise intolerance in glycogen storage disease type III mice.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Oct;1864(10):3407-3417. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.07.031. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076962
I.F. 5.10

Perego MGL, Taiana M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.

R-Loops in Motor Neuron Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s12035-018-1246-y. [Epub ahead of print] Review. PMID: 30047099
I.F. 5.07

Fiorelli EM, Carandini T, Gagliardi D, Bozzano V, Bonzi M, Tobaldini E, Comi GP, Scarpini EA, Montano N, Solbiati M.

Secondary prevention of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis.

Intern Emerg Med. 2018 Dec;13(8):1287-1303. doi: 10.1007/s11739-018-1909-8. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032341
I.F. 2.45

Rizzuti M, Filosa G, Melzi V, Calandriello L, Dioni L, Bollati V, Bresolin N, Comi GP, Barabino S, Nizzardo M, Corti S.

MicroRNA expression analysis identifies a subset of downregulated miRNAs in ALS motor neuron progenitors.

Sci Rep. 2018 Jul 4;8(1):10105. doi: 10.1038/s41598-018-28366-1. PMID: 29973608
I.F. 4.12

Altamura C, Lucchiari S, Sahbani D, Ulzi G, Comi GP, D'Ambrosio P, Petillo R, Politano L, Vercelli L, Mongini T, Dotti MT, Cardani R, Meola G, Lo Monaco M, Matthews E, Hanna MG, Carratù MR, Conte D, Imbrici P, Desaphy JF.

The analysis of myotonia congenita mutations discloses functional clusters of amino acids within the CBS2 domain and the C-terminal peptide of the ClC-1 channel.

Hum Mutat. 2018 Sep;39(9):1273-1283. doi: 10.1002/humu.23581. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29935101
I.F. 5.35

Meseguer S, Panadero J, Navarro-González C, Villarroja M, Boutoual R, Comi GP, Armengod ME.

The MELAS mutation m.3243A>G promotes reactivation of fetal cardiac genes and an epithelial-mesenchymal transition-like program via dysregulation of miRNAs.

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Sep;1864(9 Pt B):3022-3037. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.06.014. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29928977
I.F. 5.10

Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V.

Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease.
Neuromuscul Disord. 2018 Jul;28(7):586-591. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.011. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29880332

I.F. 2.48

Esposito P, Estienne L, Serpieri N, Ronchi D, Comi GP, Moggio M, Peverelli L, Bianzina S, Rampino T.

Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury.

Am J Kidney Dis. 2018 Jun;71(6):A12-A14. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.009. Erratum in: Am J Kidney Dis. 2018 Sep;72(3):468. PMID: 29801551

I.F. 7.12

Brusa R, Magri F, Papadimitriou D, Govoni A, Del Bo R, Ciscato P, Savarese M, Cinnante C, Walter MC, Abicht A, Bulst S, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Nigro V, Comi GP.

A new case of limb girdle muscular dystrophy 2G in a Greek patient, founder effect and review of the literature.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):532-537. doi: 10.1016/j.nmd.2018.04.006. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29759638

I.F. 2.48

Domanin M, Lanfranconi S, Romagnoli S, Runza L, Cortini F, Comi GP, Gabrielli L.

A Rare Cause of Juvenile Stroke: Extracranial Carotid Artery Aneurysm with Venous Complete Reconstruction of the Carotid Bifurcation.

Pediatr Neurosurg. 2018;53(4):275-279. doi: 10.1159/000487089. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29694968

I.F. 0.81

Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, Oggioni GD, Carecchio M, Magistrelli L, Tesei S, Riboldazzi G, Di Fonzo A, Locci C, Trezzi I, Zangaglia R, Cereda C, D'Alfonso S, Magnani C, Comi GP, Bono G, Pacchetti C, Cantello R, Goldwurm S, Comi C.

The Length of SNCA Rep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease.

Front Neurol. 2018 Mar 29;9:213. doi: 10.3389/fneur.2018.00213. eCollection 2018. PMID: 29662465

I.F. 3.50

Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, Ticozzi N, Faghri F, Chia R, Dominov JA, Kenna BJ, Nalls MA, Keagle P, Rivera AM, van Rheenen W, Murphy NA, van Vugt JJFA, Geiger JT, Van der Spek RA, Pliner HA, Shankaracharya, Smith BN, Marangi G, Topp SD, Abramzon Y, Gkazi AS, Eicher JD, Kenna A; ITALSGEN Consortium, Mora G, Calvo A, Mazzini L, Riva N, Mandrioli J, Caponnetto C, Battistini S, Volanti P, La Bella V, Conforti FL, Borghero G, Messina S, Simone IL, Trojsi F, Salvi F, Logullo FO, D'Alfonso S, Corrado L, Capasso M, Ferrucci L; Genomic Translation for

ALS Care (GTAC) Consortium, Moreno CAM, Kamalakaran S, Goldstein DB; ALS Sequencing Consortium, Gitler AD, Harris T, Myers RM; NYGC ALS Consortium, Phatnani H, Musunuri RL, Evani US, Abhyankar A, Zody MC; Answer ALS Foundation, Kaye J, Finkbeiner S, Wyman SK, LeNail A, Lima L, Fraenkel E, Svendsen CN, Thompson LM, Van Eyk JE, Berry JD, Miller TM, Kolb SJ, Cudkowicz M, Baxi E; Clinical Research in ALS and Related Disorders for Therapeutic Development (CReATe) Consortium, Benatar M, Taylor JP, Rampersaud E, Wu G, Wu J; SLAGEN Consortium, Lauria G, Verde F, Fogh I, Tiloca C, Comi GP, Sorarù G, Cereda C; French ALS Consortium, Corcia P, Laaksovirta H, Myllykangas L, Jansson L, Valori M, Ealing J, Hamdalla H, Rollinson S, Pickering-Brown S, Orrell RW, Sidle KC, Malaspina A, Hardy J, Singleton AB, Johnson JO, Arepalli S, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Al-Sarraj S, King A, Troakes C, Vance C, de Belleruche J, Baas F, Ten Asbroek ALMA, Muñoz-Blanco JL, Hernandez DG, Ding J, Gibbs JR, Scholz SW, Floeter MK, Campbell RH, Landi F, Bowser R, Pulst SM, Ravits JM, MacGowan DJL, Kirby J, Pioro EP, Pamphlett R, Broach J, Gerhard G, Dunckley TL, Brady CB, Kowall NW, Troncoso JC, Le Ber I, Mouzat K, Lumbroso S, Heiman-Patterson TD, Kamel F, Van Den Bosch L, Baloh RH, Strom TM, Meitinger T, Shatunov A, Van Eijk KR, de Carvalho M, Kooyman M, Middelkoop B, Moisse M, McLaughlin RL, Van Es MA, Weber M, Boylan KB, Van Blitterswijk M, Rademakers R, Morrison KE, Basak AN, Mora JS, Drory VE, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Hardiman O, Williams KL, Fifita JA, Nicholson GA, Blair IP, Rouleau GA, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Al-Chalabi A; Project MinE ALS Sequencing Consortium, Rogaeva E, Zinman L, Ostrow LW, Maragakis NJ, Rothstein JD, Simmons Z, Cooper-Knock J, Brice A, Goutman SA, Feldman EL, Gibson SB, Taroni F, Ratti A, Gellera C, Van Damme P, Robberecht W, Fratta P, Sabatelli M, Lunetta C, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH, Camu W, Trojanowski JQ, Van Deerlin VM, Brown RH Jr, van den Berg LH, Veldink JH, Harms MB, Glass JD, Stone DJ, Tienari P, Silani V, Chiò A, Shaw CE, Traynor BJ, Landers JE.

Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene.

Neuron. 2018 Mar 21;97(6):1268-1283.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.027. PMID: 29566793
I.F. 14.31

Mantero V, Lucchiari S, Balgera R, Comi GP, Salmaggi A, Rigamonti A.

Novel Lys215Asn mutation in an Italian family with Thomsen myotonia.

Neurol Sci. 2018 Aug;39(8):1491-1492. doi: 10.1007/s10072-018-3311-8. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29546603
I.F. 2.28

Savarese M, Maggi L, Vihola A, Jonson PH, Tasca G, Ruggiero L, Bello L, Magri F, Giugliano T, Torella A, Evilä A, Di Fruscio G, Vanakker O, Gibertini S, Vercelli L, Ruggieri A, Antozzi C, Luque H, Janssens S, Pasanisi MB, Fiorillo C, Raimondi M, Ergoli M, Politano L, Bruno C, Rubegni A, Pane M, Santorelli FM, Minetti C, Angelini C, De Bleecker J, Moggio M, Mongini T, Comi GP, Santoro L, Mercuri E, Pegoraro E, Mora M, Hackman P, Udd B, Nigro V.

Interpreting Genetic Variants in Titin in Patients With Muscle Disorders.

JAMA Neurol. 2018 May 1;75(5):557-565. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4899. PMID: 29435569
I.F. 11.46

Vidal P, Pagliarani S, Colella P, Costa Verdera H, Jauze L, Gjorgjieva M, Puzzo F, Marmier S, Collaud F, Simon Sola M, Charles S, Lucchiari S, van Wittenberghe L, Vignaud A, Gjata B, Richard I, Laforet P, Malfatti E, Mithieux G, Rajas F, Comi GP, Ronzitti G, Mingozzi F.

Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression.

Mol Ther. 2018 Mar 7;26(3):890-901. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.12.019. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29396266
I.F. 7.00

Tamanini S, Comi GP, Corti S.

In Vivo Transient and Partial Cell Reprogramming to Pluripotency as a Therapeutic Tool for Neurodegenerative Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6850-6862. doi: 10.1007/s12035-018-0888-0. Epub 2018 Jan 20. Review. PMID: 29353456
I.F. 5.07

Ramirez A, Crisafulli SG, Rizzuti M, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Nizzardo M.

Investigation of New Morpholino Oligomers to Increase Survival Motor Neuron Protein Levels in Spinal Muscular Atrophy.

Int J Mol Sci. 2018 Jan 6;19(1). pii: E167. doi: 10.3390/ijms19010167. PMID: 29316633
I.F. 3.68

Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilella R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A.

A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN

Parkinsonism Relat Disord. 2018 Mar;48:109-111. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.025. Epub 2017 Dec 27. No abstract available. PMID: 29295770
I.F. 4.72

Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S.

Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy.

Mol Neurobiol. 2018 Aug;55(8):6307-6318. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9. Epub 2018 Jan 2. Review. PMID: 29294245
I.F. 5.07

Goemans N, Mercuri E, Belousova E, Komaki H, Dubrovsky A, McDonald CM, Kraus JE, Loubakos A, Lin Z, Campion G, Wang SX, Campbell C; DEMAND III study group.

A randomized placebo-controlled phase 3 trial of an antisense oligonucleotide, drisapersen, in Duchenne muscular dystrophy.

Neuromuscul Disord. 2018 Jan;28(1):4-15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.10.004. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29203355
I.F. 2.48

Abati E, Corti S.

Pregnancy outcomes in women with spinal muscular atrophy: A review.

J Neurol Sci. 2018 May 15;388:50-60. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.001. Epub 2018 Mar 2. Review. PMID: 29627031
I.F. 2.28

Abati E, Di Fonzo A, Corti S.

In vitro models of multiple system atrophy from primary cells to induced pluripotent stem cells.

J Cell Mol Med. 2018 May;22(5):2536-2546. doi: 10.1111/jcmm.13563. Epub 2018 Mar 4. Review. PMID: 29502349
I.F. 4.30

Parente V, Corti S.

Advances in spinal muscular atrophy therapeutics.

Ther Adv Neurol Disord. 2018 Feb 5;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501. eCollection 2018. Review. PMID: 29434670

I.F. 2.08

Ronchi D, Piga D, Lamberti S, Sciacco M, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Pietro Comi G.

Reply: DGUOK recessive mutations in patients with CPEO, mitochondrial myopathy, parkinsonism and mtDNA deletions.

Brain. 2018 Jan 1;141(1):e4. doi: 10.1093/brain/awx302. No abstract available. PMID: 29228135

I.F. 10.84

Magri F, Vanoli F, Corti S.

miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy.

J Cell Mol Med. 2018 Feb;22(2):755-767. doi: 10.1111/jcmm.13450. Epub 2017 Nov 21. Review. PMID: 29160009

I.F. 4.30

Faravelli I, Corti S.

MicroRNA-Directed Neuronal Reprogramming as a Therapeutic Strategy for Neurological Diseases.

Mol Neurobiol. 2018 May;55(5):4428-4436. doi: 10.1007/s12035-017-0671-7. Epub 2017 Jun 29. Review. PMID: 28664454

I.F. 5.07

Crisafulli SG, Brajkovic S, Cipolat Mis MS, Parente V, Corti S.

Therapeutic Strategies Under Development Targeting Inflammatory Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Mol Neurobiol. 2018 Apr;55(4):2789-2813. doi: 10.1007/s12035-017-0532-4. Epub 2017 Apr 28. Review. PMID: 28455693

I.F. 5.07

Rinchetti P, Rizzuti M, Faravelli I, Corti S.

MicroRNA Metabolism and Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Mol Neurobiol. 2018 Mar;55(3):2617-2630. doi: 10.1007/s12035-017-0537-z. Epub 2017 Apr 18. Review. PMID: 28421535

I.F. 5.07

Parente V, Corti S.

Advances in spinal muscular atrophy therapeutics.

Ther Adv Neurol Disord. 2018 Feb 5;11:1756285618754501. doi: 10.1177/1756285618754501. eCollection 2018. PMID: 29434670

I.F. 2.08

Magri F, Vanoli F, Corti S.

miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy.

J Cell Mol Med. 2018 Feb;22(2):755-767. doi: 10.1111/jcmm.13450. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29160009

I.F. 4.30

Romano G, Holodkov N, Klima R, Grilli F, Guarnaccia C, Nizzardo M, Rizzo F, Garcia R, Feiguin F.

Downregulation of glutamic acid decarboxylase in Drosophila TDP-43-null brains provokes paralysis by affecting the organization of the neuromuscular synapses.
Sci Rep. 2018 Jan 29;8(1):1809. doi: 10.1038/s41598-018-19802-3. PubMed PMID: 29379112. IF: 4.122

Rizzo F, Nizzardo M, Vashisht S, Molteni E, Melzi V, Taiana M, Salani S, Santonicola P, Di Schiavi E, Bucchia M, Bordoni A, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP, Pozzoli U, Corti S.
Key role of SMN/SYNCRIP and RNA-Motif 7 in spinal muscular atrophy: RNA-Seq and motif analysis of human motor neurons.
Brain. 2019 Jan 15. doi: 10.1093/brain/awy330. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30649277.

Ardolino G, Bocci T, Nigro M, Vergari M, Di Fonzo A, Bonato S, Cogiamanian F, Cortese F, Cova I, Barbieri S, Priori A.
Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): A sham-controlled crossover study.
J Spinal Cord Med. 2018 Dec 3:1-8.

Quadri M, Mandemakers W, Grochowska MM, Masius R, Geut H, Fabrizio E, Breedveld GJ, Kuipers D, Minneboo M, Vergouw LJM, Carreras Mascaro A, Yonova-Doing E, Simons E, Zhao T, Di Fonzo AB, Chang HC, Parchi P, Melis M, Correia Guedes L, Criscuolo C, Thomas A, Brouwer RWW, Heijmans D, Ingrassia AMT, Calandra Buonaure G, Rood JP, Capellari S, Rozemuller AJ, Sarchioto M, Fen Chien H, Vanacore N, Olgiati S, Wu-Chou YH, Yeh TH, Boon AJW, Hoogers SE, Ghazvini M, IJpma AS, van IJcken WFJ, Onofri M, Barone P, Nicholl DJ, Puschmann A, De Mari M, Kievit AJ, Barbosa E, De Michele G, Majoor-Krakauer D, van Swieten JC, de Jong FJ, Ferreira JJ, Cossu G, Lu CS, Mecocci G, Cortelli P, van de Berg WDJ, Bonifati V;
LRP10 genetic variants in familial Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a genome-wide linkage and sequencing study.
International Parkinsonism Genetics Network. Lancet Neurol. 2018 Jul;17(7):597-608.

Di Fonzo A, Monfrini E, Erro R.
Genetics of Movement Disorders and the Practicing Clinician; Who and What to Test for?
Current Neurology and Neuroscience Reports (2018) 18: 37.

Colombo G, Frattini E, Ceriani E, Zilocchi M, Del Bo R, Di Fonzo A, Solbiati M.
Syncope and autonomic failure in a middle-aged man.
Intern Emerg Med. 2018 May 15.

Frattini E, Monfrini E, Bitetto G, Ferrari B, Arcudi S, Bresolin N, Saetti MC, Di Fonzo A.
Clinical Reasoning: A 75-year-old man with parkinsonism, mood depression, and weight loss.
Neurology. 2018 Mar 20;90(12):572-575.

Mancini F, Di Fonzo A, Lazzeri G, Borellini L, Silani V, Lacerenza M, Comi C.
Real life evaluation of safinamide effectiveness in Parkinson's disease.
Neurol Sci. 2018 Apr;39(4):733-739.

Mutsaerts HJMM, Petr J, Thomas DL, Vita E, Cash DM, Osch MJPV, Golay X, Groot PFC, Ourselin S, Swieten JV, Laforce R Jr, Tagliavini F, Borroni B, Galimberti D, Rowe JB, Graff C, Pizzini FB, Finger E, Sorbi S, Castelo Branco M, Rohrer JD, Masellis M, MacIntosh BJ; *GENFI* investigators. *Comparison of arterial spin labeling registration strategies in the multi-center GENetic frontotemporal dementia initiative (GENFI).*
Journal of Magnetic Resonance Imaging 2018;47(1):131-40.
IF=3,612

D'Addario C, Palazzo MC, Benatti B, Grancini B, Pucci M, Di Francesco A, Camuri G, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E, Altamura AC, Maccarrone M, Dell'Osso B.

Regulation of gene transcription in bipolar disorders: Role of DNA methylation in the relationship between prodynorphin and brain derived neurotrophic factor.

Progress in Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry 2018;82:314-21.

IF=4,185

Pietroboni AM, Scarioni M, Carandini T, Basilico P, Cadioli M, Giulietti G, Arighi A, Caprioli M, Serra L, Sina C, Fenoglio C, Ghezzi L, Fumagalli GG, De Riz MA, Calvi A, Triulzi F, Bozzali M, Scarpini E, Galimberti D.

CSF β -amyloid and white matter damage: a new perspective on Alzheimer's disease.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2018;89(4):352-7.

IF=7,144

Arighi A, Carandini T, Mercurio M, Carpani G, Pietroboni AM, Fumagalli G, Ghezzi L, Basilico P, Calvi A, Scarioni M, De Riz M, Fenoglio C, Scola E, Triulzi F, Galimberti D, Scarpini E.

Word and Picture Version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT): Is There Any Difference?

Journal of Alzheimer's Disease 2018;61(1):47-52. IF=3,476

Galimberti D, Fumagalli GG, Fenoglio C, Cioffi SMG, Arighi A, Serpente M, Borroni B, Padovani A, Tagliavini F, Masellis M, Tartaglia MC, van Swieten J, Meeter L, Graff C, de Mendonça A, Bocchetta M, Rohrer JD, Scarpini E;

Genetic FTD Initiative (GENFI). Progranulin plasma levels predict the presence of GRN mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: results from the GENFI study.

Neurobiology of Aging 2018;62:245.e9-245.e12.

IF=4,454

Cash DM, Bocchetta M, Thomas DL, Dick KM, van Swieten JC, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Rossor MN,

Ourselin S, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. Patterns of gray matter atrophy in genetic frontotemporal dementia: results from the GENFI study.

Neurobiology of Aging 2018;62:191-6.

IF=4,454

Broce I, Karch CM, Wen N, Fan CC, Wang Y, Tan CH, Kouri N, Ross OA, Höglinger GU, Muller U, Hardy J; International FTD-Genomics Consortium (including Galimberti D), Momeni P, Hess CP, Dillon WP, Miller ZA, Bonham LW, Rabinovici GD, Rosen HJ, Schellenberg GD, Franke A, Karlsson TH, Veldink JH, Ferrari R, Yokoyama JS, Miller BL, Andreassen OA, Dale AM, Desikan RS, Sugrue LP.

Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies.

PLoS Medicine 2018;15(1):e1002487.

IF=11,675

Serpente M, Fenoglio C, Cioffi SMG, Oldoni E, Arcaro M, Arighi A, Fumagalli GG, Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D.

Profiling of Specific Gene Expression Pathways in Peripheral Cells from Prodromal Alzheimer's Disease Patients.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;61(4):1289-94.

IF=3,476

Schneider R, McKeever P, Kim T, Graff C, van Swieten JC, Karydas A, Boxer A, Rosen H, Miller BL, Laforce R Jr, Galimberti D, Masellis M, Borroni B, Zhang Z, Zinman L, Rohrer JD, Tartaglia MC, Robertson J;

Genetic FTD Initiative (GENFI). Downregulation of exosomal miR-204-5p and miR-632 as a biomarker for FTD: a GENFI study.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2018;89(8):851-8.

IF=7,144

Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Rejdak K, Evdoshenko E, Makshakov G, Nazarov V, Lapin S, Midaglia L, Vidal-Jordana A, Drulovic J, García-Merino A, Sánchez-López AJ, Havrdova E, Saiz A, Llufríu S, Alvarez-Lafuente R, Schroeder I, Zettl UK, Galimberti D, Ramió-Torrentà L, Robles R, Quintana E, Hegen H, Deisenhammer F, Río J, Tintoré M, Sánchez A, Montalban X, Comabella M.

Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome.

Brain 2018;141(4):1085-93.

IF=10,848

Calogero AM, Viganò M, Budelli S, Galimberti D, Fenoglio C, Cartelli D, Lazzari L, Lehenkari P, Canesi M, Giordano R, Cappelletti G, Pezzoli G.

Microtubule defects in mesenchymal stromal cells distinguish patients with Progressive Supranuclear Palsy.

Journal of Cellular and Molecular Medicine 2018;22(5):2670-9.

IF=4,302

Meeter LHH, Gendron TF, Sias AC, Jiskoot LC, Russo SP, Donker Kaat L, Papma JM, Panman JL, van der Ende EL, Dopper EG, Franzen S, Graff C, Boxer AL, Rosen HJ, Sanchez-Valle R, Galimberti D, Pijnenburg YAL, Benussi L, Ghidoni R, Borroni B, Laforce R Jr, Del Campo M, Teunissen CE, van Minkelen R, Rojas JC, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Karydas AM, Öijerstedt L, Scarpini E, Binetti G, Padovani A, Cash DM, Dick KM, Bocchetta M, Miller BL, Rohrer JD, Petrucelli L, van Swieten JC, Lee SE.

Poly(GP), neurofilament and grey matter deficits in C9orf72 expansion carriers.

Annals of Clinical Translational Neurology 2018;5(5):583-597.

IF=4,649

Taskesen E, Mishra A, van der Sluis S, Ferrari R; International FTD-Genomics Consortium (including Galimberti D), Veldink JH, van Es MA, Smit AB, Posthuma D, Pijnenburg Y. *Author Correction: Susceptible genes and disease mechanisms identified in frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with Amyotrophic Lateral Sclerosis by DNA-methylation and GWAS.*

Scientific Reports 2018;8(1):7789.

IF=4,122

Dominici R, Finazzi D, Polito L, Oldoni E, Bugari G, Montanelli A, Scarpini E, Galimberti D, Guaita A.

Comparison of β 2-microglobulin serum level between Alzheimer's patients, cognitive healthy and mild cognitive impaired individuals.

Biomarkers 2018; 23:1-6.

IF=1,976

Pottier C, Zhou X, Perkerson RB 3rd, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, Ghidoni R, Benussi L, Binetti G, López de Munain A, Zulaica M, Moreno F, Le Ber I, Pasquier F, Hannequin D, Sánchez-Valle R, Antonell A, Lladó A, Parsons TM, Finch NA, Finger EC, Lippa CF, Huey ED, Neumann

M, Heutink P, Synofzik M, Wilke C, Rissman RA, Slawek J, Sitek E, Johannsen P, Nielsen JE, Ren Y, van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Christopher E, Murray ME, Bieniek KF, Evers BM, Ferrari C, Rollinson S, Richardson A, Scarpini E, Fumagalli GG, Padovani A, Hardy J, Momeni P, Ferrari R, Frangipane F, Maletta R, Anfossi M, Gallo M, Petrucelli L, Suh E, Lopez OL, Wong TH, van Rooij JGJ, Seelaar H, Mead S, Caselli RJ, Reiman EM, Noel Sabbagh M, Kjolby M, Nykjaer A, Karydas AM, Boxer AL, Grinberg LT, Grafman J, Spina S, Oblak A, Mesulam MM, Weintraub S, Geula C, Hodges JR, Piguet O, Brooks WS, Irwin DJ, Trojanowski JQ, Lee EB, Josephs KA, Parisi JE, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Sorbi S, Gearing M, Glass J, Beach TG, Black SE, Masellis M, Rogaeva E, Vonsattel JP, Honig LS, Kofler J, Bruni AC, Snowden J, Mann D, Pickering-Brown S, Diehl-Schmid J, Winkelmann J, Galimberti D, Graff C, Öijerstedt L, Troakes C, Al-Sarraj S, Cruchaga C, Cairns NJ, Rohrer JD, Halliday GM, Kwok JB, van Swieten JC, White CL 3rd, Ghetti B, Murell JR, Mackenzie IRA, Hsiung GR, Borroni B, Rossi G, Tagliavini F, Wszolek ZK, Petersen RC, Bigio EH, Grossman M, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Biernacka JM, Rademakers R.

Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study.

Lancet Neurology 2018;17(6):548-558.

IF=27,144

Bonham LW, Karch CM, Fan CC, Tan C, Geier EG, Wang Y, Wen N, Broce IJ, Li Y, Barkovich MJ, Ferrari R, Hardy J, Momeni P, Höglinger G, Müller U, Hess CP, Sugrue LP, Dillon WP, Schellenberg GD, Miller BL, Andreassen OA, Dale AM, Barkovich AJ, Yokoyama JS, Desikan RS;

International FTD-Genomics Consortium (IFGC); International Parkinson's Disease Genetics Consortium (IPDGC); International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP, including Galimberti D, Scarpini E).

Translational Psychiatry 2018;8(1):73.

IF=4,691

Fenoglio C, Scarpini E, Serpente M, Galimberti D.

Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;62(3):913-932.

IF=3,476

Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E.

Progranulin as a therapeutic target for dementia.

Expert Opinion on Therapeutic Targets 2018;22(7):579-585.

IF=4,598

Fenoglio C, Scarpini E, Galimberti D.

Epigenetic regulatory modifications in genetic and sporadic frontotemporal dementia.

Expert Review of Neurotherapeutics 2018;18(6):469-475.

IF=3,696

Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, Bocchetta M, Dick KM, Cash DM, Harding S, Mercurio M, Fenoglio C, Pietroboni AM, Ghezzi L, van Swieten J, Borroni B, de Mendonça A, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, Sorbi S, Scarpini E, Rohrer JD, Galimberti D;

Genetic FTD Initiative (GENFI). Distinct patterns of brain atrophy in Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) cohort revealed by visual rating scales.

Alzheimers Research & Therapy 2018;10(1):46.

IF=5,015

Mercurio R, Pergoli L, Galimberti D, Favero C, Carugno M, Dalla Valle E, Barretta F, Cortini F, Scarpini E, Bollati VB, Pesatori AC. PICALM

Gene Methylation in Blood of Alzheimer's Disease Patients Is Associated with Cognitive Decline.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;65(1):283-92.

IF=3,476

Sellami L, Bocchetta M, Masellis M, Cash DM, Dick KM, van Swieten J, Borroni B, Galimberti D, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni G, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Warren JD, Rohrer JD, Laforce R;

Genetic FTD Initiative, GENFI. Distinct Neuroanatomical Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in the Three Main Forms of Genetic Frontotemporal Dementia in the GENFI Cohort.

Journal of Alzheimer's Disease 2018;65(1):147-63.

IF=3,476

Zhang M, Ferrari R, Tartaglia MC, Keith J, Surace EI, Wolf U, Sato C, Grinberg M, Liang Y, Xi Z, Dupont K, McGoldrick P, Weichert A, McKeever PM, Schneider R, McCorkindale MD, Manzoni C, Rademakers R, Graff-Radford NR, Dickson DW, Parisi JE, Boeve BF, Petersen RC, Miller BL, Seeley WW, van Swieten JC, van Rooij J, Pijnenburg Y, van der Zee J, Van Broeckhoven C, Le Ber I, Van Deerlin V, Suh E, Rohrer JD, Mead S, Graff C, Öijerstedt L, Pickering-Brown S, Rollinson S, Rossi G, Tagliavini F, Brooks WS, Dobson-Stone C, Halliday GM, Hodges JR, Piguet O, Binetti G, Benussi L, Ghidoni R, Nacmias B, Sorbi S, Bruni AC, Galimberti D, Scarpini E, Rainero I, Rubino E, Clarimon J, Lleó A, Ruiz A, Hernández I, Pastor P, Diez-Fairen M, Borroni B, Pasquier F, Deramecourt V, Lebouvier T, Perneczky R, Diehl-Schmid J, Grafman J, Huey ED, Mayeux R, Nalls MA, Hernandez D, Singleton A, Momeni P, Zeng Z, Hardy J, Robertson J, Zinman L, Rogaeva E;

International FTD-Genomics Consortium (IFGC). A C6orf10/LOC101929163 locus is associated with age of onset in C9orf72 carriers.

Brain 2018; 141(10):2895-907.

IF=10,848

Jiskoot LC, Bocchetta M, Nicholas JM, Cash DM, Thomas D, Modat M, Ourselin S, Rombouts SARB, Dopper EGP, Meeter LH, Panman JL, van Minkelen R, van der Ende EL, Donker Kaat L, Pijnenburg YAL, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe J, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S;

Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI), Papma JM, van Swieten JC, Rohrer JD. Presymptomatic white matter integrity loss in familial frontotemporal dementia in the GENFI cohort: A cross-sectional diffusion tensor imaging study.

Annals of Clinical and Translational Neurology 2018;5(9):1025-1036.

IF=4,649

Fenoglio C, Oldoni E, Serpente M, De Riz MA, Arcaro M, D'Anca M, Pietroboni AM, Calvi A, Lecchi E, Goris A, Mallants K, Dubois B, Comi C, Cantello R, Scarpini E, Galimberti D. *LncRNAs expression profile in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients.*

Journal of Neuroimmunology 2018;324:129-35.

IF=2,655

Heywood WE, Hallqvist J, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Fenoglio C, Scarpini E, Rohrer JD, Galimberti D, Mills K.

CSF pro-orexin and amyloid- β 38 expression in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.

Neurobiol of Aging 2018;72:171-6.

IF=4,454

Di Battista ME, Dell'Acqua C, Baroni L, Fenoglio C, Galimberti D, Gallucci M. *Frontotemporal Dementia Misdiagnosed for Post-Treatment Lyme Disease Syndrome or vice versa? A Treviso Dementia (TREDEM) Registry Case Report.*

Journal of Alzheimers Disease 2018;66(2):445-51.

IF=3,476

Del Campo M, Galimberti D, Elias N, Boonkamp L, Pijnenburg YA, van Swieten JC, Watts K, Paciotti S, Beccari T, Hu W, Teunissen CE.

Novel CSF biomarkers to discriminate FTL D and its pathological subtypes.

Annals of Clinical and Translational Neurology 2018;5(10):1163-75.

IF=4,649

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Electronic address: chris.cotsapas@yale.edu; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (including Galimberti D). Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. **Cell** 2018;175(6):1679-1687.e7.

IF=31,398

Young AL, Marinescu RV, Oxtoby NP, Bocchetta M, Yong K, Firth NC, Cash DM, Thomas DL, Dick KM, Cardoso J, van Swieten J, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Warren JD, Crutch S, Fox NC, Ourselin S, Schott JM, Rohrer JD, Alexander DC; Genetic FTD Initiative (GENFI);

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference.

Nature Communications 2018;9(1):4273.

IF=12,353

Peloso GM, van der Lee SJ; International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP, including Galimberti D), Destefano AL, Seshardi S.

Genetically elevated high-density lipoprotein cholesterol through the cholesteryl ester transfer protein gene does not associate with risk of Alzheimer's disease.

Alzheimers & Dementia (Amst) 2018;10:595-8.

IF= 12,764

Cury C, Durrleman S, Cash DM, Lorenzi M, Nicholas JM, Bocchetta M, van Swieten JC, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Graff C, Tagliavini F, Frisoni GB, Laforce R Jr, Finger E, de Mendonça A, Sorbi S, Ourselin S, Rohrer JD, Modat M; Genetic FTD Initiative, GENFI.

Spatiotemporal analysis for detection of pre-symptomatic shape changes in neurodegenerative diseases: Initial application to the GENFI cohort.

Neuroimage. 2018;188:282-90.

IF=5,426

Westwood S, Baird AL, Hye A, Ashton NJ, Nevado-Holgado AJ, Anand SN, Liu B, Newby D, Bazenet C, Kiddle SJ, Ward M, Newton B, Desai K, Tan Hehir C, Zanette M, Galimberti D, Parnetti L, Lleó A, Baker S, Narayan VA, van der Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE, Visser PJ, Lovestone S.

Plasma Protein Biomarkers for the Prediction of CSF Amyloid and Tau and [18F]-Flutemetamol PET Scan Result.

Front Aging Neurosci 2018 Dec 11;10:409.

IF=3,582

Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F;
EXPAND Clinical Investigators (including Scarpini E). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.

Lancet 2018;391(10127):1263-73.

IF=53,254

Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D;
ASCEND investigators (including Scarpini E). Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension.

Lancet Neurology 2018;17(5):405-15.

IF=27,144

Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, Fallanca F, Vanoli EG, Gianolli L, Iannaccone S, Magnani G, Perani D;
BIOMARKAPD Project (including Scarpini E). FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort.

Neuroimage Clinical 2018;18:167-77.

IF=3,869

Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, Hager K, Andreasen N, Scarpini E, Liu-Seifert H, Case M, Dean RA, Hake A, Sundell K, Poole Hoffmann V, Carlson C, Khanna R, Mintun M, DeMattos R, Selzler KJ, Siemers E.
Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease.

New England Journal Medicine 2018;378(4):321-30.

IF=79,260

Ferrucci R, Mrakic-Sposta S, Gardini S, Ruggiero F, Vergari M, Mameli F, Arighi A, Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Pietroboni AM, Ghezzi L, Fumagalli GG, D'Urso G, Caffarra P, Scarpini E, Priori A, Marceglia S.
Behavioral and Neurophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Fronto-Temporal Dementia.

Front Behav Neurosci. 2018;12:235.

IF=3,138

IF totale: 392,985

Gibertini S, Ruggieri A, Saredi S, Salerno F, Blasevich F, Napoli L, Moggio M, Nigro V, Morandi L, Maggi L, Mora M.
Long term follow-up and further molecular and histopathological studies in the LGMD1F sporadic TNPO3-mutated patient.

Acta Neuropathol Commun. 2018 Dec 19;6(1):141. doi: 10.1186/s40478-018-0648-4.

PMID: 30567601

IF: 5.514

Ripolone M, Violano R, Ronchi D, Mondello S, Nascimbeni A, Colombo I, Fagiolari G, Bordoni A, Fortunato F, Lucchini V, Saredi S, Filosto M, Musumeci O, Tonin P, Mongini T, Previtali S, Morandi L, Angelini C, Mora M, Sandri M, Sciacco M, Toscano A, Comi GP, Moggio M.
Effects of short-to-long term enzyme replacement therapy (ERT) on skeletal muscle tissue in late onset Pompe disease (LOPD).

Neuropathol Appl Neurobiol. (2018), 44, 449–462. doi: 10.1111/nan.12414.

PMID: 28574618

IF: 6.059

Baiardi S, Redaelli V, Ripellino P, Rossi M, Franceschini A, Moggio M, Sola P, Ladogana A, Fociani P, Magherini A, Capellari S, Giese A, Caughey B, Caroppo P, Parchi P.

Prion-related peripheral neuropathy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Oct 24. pii: jnnp-2018-319221. doi: 10.1136/jnnp-2018-319221.

PMID: 30355606

IF: 7.144

Civiletto G, Dogan SA, Cerutti R, Fagiolari G, Moggio M, Lamperti C, Benincá C, Viscomi C, Zeviani M.

Rapamycin rescues mitochondrial myopathy via coordinated activation of autophagy and lysosomal biogenesis.

EMBO Mol Med. 2018 Nov;10(11). pii: e8799. doi: 10.15252/emmm.201708799.

PMID: 30309855

IF: 10.293

Semplicini C, Bertolin C, Bello L, Pantic B, Guidolin F, Vianello S, Catapano F, Colombo I, Moggio M, Gavassini BF, Cenacchi G, Papa V, Previtero M, Calore C, Sorarù G, Minervini G, Tosatto SCE, Stramare R, Pegoraro E.

The clinical spectrum of CASQ1-related myopathy.

Neurology. 2018 Oct 23;91(17):e1629-e1641. doi: 10.1212/WNL.0000000000006387. Epub 2018 Sep 26.

PMID: 30258016

IF: 8.055

Astrea G, Romano A, Angelini C, Antozzi CG, Barresi R, Battini R, Battisti C, Bertini E, Bruno C, Cassandrini D, Fanin M, Fattori F, Fiorillo C, Guerrini R, Maggi L, Mercuri E, Morani F, Mora M, Moro F, Pezzini I, Picillo E, Pinelli M, Politano L, Rubegni A, Sanseverino W, Savarese M, Striano P, Torella A, Trevisan CP, Trovato R, Zaraieva I, Muntoni F, Nigro V, D'Amico A, Santorelli FM; Italian CMD Network.

Broad phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study.

Orphanet J Rare Dis. 2018 Sep 26;13(1):170. doi: 10.1186/s13023-018-0863-x.

PMID: 30257713

IF: 3.607

Filosto M, Galvagni A, Fagiolari G, Caria F, Cotti Piccinelli S, Marchesi M, Gallo Cassarino S, Baronchelli C, Moggio M, Padovani A.

Muscle biopsy displaying "double trouble" pathology: Combined features of periodic paralysis and dermatomyositis.

Clin Neuropathol. 2018 Jul/Aug;37(4):196-198. doi: 10.5414/NP301101.

PMID: 29792396

IF: 1.015

Ricci G, Baldanzi S, Seidita F, Proietti C, Carlini F, Peviani S, Antonini G, Vianello A, Siciliano G; Italian GSD II group.

A mobile app for patients with Pompe disease and its possible clinical applications.

Neuromuscul Disord. 2018 Jun;28(6):471-475. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.005. Epub 2018 Mar 12.

PMID: 29655528

IF: 2.487

Fattori F, Fiorillo C, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P, Pedemonte M, Moggio M, Bruno C, Tartaglia M, Bertini E, D'Amico A.

Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies.

Clin Genet. 2018 Jun;93(6):1234-1239. doi: 10.1111/cge.13240. Epub 2018 Mar 25.

PMID: 29457652

IF: 3.512

Cucchiari D, Colombo I, Amato O, Podestà MA, Reggiani F, Valentino R, Faravelli I, Testolin S, Moggio M, Badalamenti S.

Exertional rhabdomyolysis leading to acute kidney injury: when genetic defects are diagnosed in adult life.

CEN Case Rep. 2018 May;7(1):62-65. doi: 10.1007/s13730-017-0292-z. Epub 2017 Dec 12.

PMID: 29234986

IF: 0

Cortese A, Laurà M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanì C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D.

Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy.

Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):154-163. doi: 10.1111/ene.13478. Epub 2017 Dec 2.

PMID: 29029362

IF: 4.621

Irene Villa, Chiara Villa, Angelo Monguzzi, Vladimir Babin, Elena Tervoort, Martin Nikl, Markus Niederberger, Yvan Torrente, Anna Vedda and Alessandro Lauria

Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Demonstration of cellular imaging by using luminescent and anti-cytotoxic europium-doped hafnia nanocrystals

Nanoscale, 2018, 10, 7933–7940

I.F.: 7.233

Vita Manzoli, Chiara Villa, Allison L. Bayer, Laura C. Morales, R. Damaris Molano, Yvan Torrente, Camillo Ricordi, Jeffrey A. Hubbell, Alice A. Tomei

Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy

Immunoisolation of murine islet allografts in vascularized sites through conformal coating with polyethylene glycol

The American Journal of Transplantation. 2018;18:590–603. **I.F.: 6.493**

Andrea Farini, Aoife Gowran, Pamela Bella, Clementina Sitzia, Alessandro Scopece, Elisa Castiglioni, Davide Rovina, Patrizia Nigro, Chiara Villa, Francesco Fortunato, Giacomo Pietro Comi, Giuseppina Milano, Giulio Pompilio, and Yvan Torrente Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy
Fibrosis Rescue Improves Cardiac Function in Dystrophin-Deficient Mice and Duchenne Patient Specific Cardiomyocytes by Immunoproteasome Modulation Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation,
The American Journal of Pathology I.F.: 4.069

Chiara Villa, Marcello Campione, Beatriz Santiago-González, Francesco Alessandrini, Silvia Erratico, Ileana Zucca, Maria Grazia Bruzzone, Laura Forzenigo, Paolo Malatesta, Michele Mauri, Elena Trombetta, Sergio Brovelli, Yvan Torrente, Francesco Meinardi, and Angelo Monguzzi
Self-Assembled pH-Sensitive Fluoromagnetic Nanotubes as Archetype System for Multimodal Imaging of Brain Cancer
Stem Cell Laboratory, Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Centro Dino Ferrari, Milan, Italy
Advanced Functional Materials 2018, 1707582 I.F.: 13.325

Hamid Hamzeiy H., Savaş D. Tunca C., Nesli Ece Şen N.E., Eken A.G., Şahbaz I., Calini D., Tiloca C., Ticozzi N., Ratti A., Silani V., Başak A.N.
Elevated Global DNA Methylation Is Not Exclusive to Amyotrophic Lateral Sclerosis and Is Observed in Spinocerebellar Ataxia Types 1 and 2.
Neurodegener Dis 18, 38-48, 2018. DOI: 10.1159/000486201;

Corrado L., Tiloca C., Locci C., Bagarotti A., Hamzeiy H., Colombrita C., De Marchi F., Barizzzone N., Cotella D., Ticozzi N., Mazzini L., Basak A.N., Ratti A., Silani V., D'Alfonso S.
Characterization of the c9orf72 Gc-rich low complexity sequence in two cohorts of Italian and Turkish ALS cases.
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.
doi:10.1080/21678421.2018.1440407;

Mandrioli J, Ferri L, Fasano A, Zucchi E, Fini N, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD, Scialo C, Sorarù G, Trojsi F, Conte A, Falzone YM, Tortelli R, Russo M, Sansone VA, Mora G, Silani V, Volanti P, Caponnetto C, Querin G, Monsurrò MR, Sabatelli M, Chiò A, Riva N, Logroscino G, Messina S, Calvo A.
Cardiovascular diseases may play a negative role in the prognosis of ALS.
Eur J Neurol. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/ene.13620;

Verde F., Steinacker P., Oeckl P., Weishaupt J., Rosenbohm A., Silani V., Ludolph A.C., Otto M.
Chromogranin A levels in the cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis.
Neurobiol Aging 2018 Feb 27;67:21-22. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.017;

Mattaliano P., Lombardi C., Sangalli D., Faini A., Corrà B., Adobbati L., Branzi G., Mariani D., Silani V., Parati G.
Impact of obstructive sleep apnea on cardiac organ damage in patients with acute ischemic stroke.
J Hypertens. 2018 Mar 22. doi: 10.1097/HJH.0000000000001697;

Carelli L., Solca F., Faini A., Madotto F., Lafronza A., Monti A., Zago S., Doretto A., Ciammola A., Ticozzi N., Silani V., Poletti B.
The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population.

Front. Psychol 05 April 2018. doi.org/10-3389/fpsyg.2018.00450;

Heiman-Patterson T.D., cudkowicz M.E., De Carvalho M., Genge A., Hardiman O., Jackson C.E., Lechtzin N., mitsumoto H., Silani V., Andrews J.A., Chen D., Kulke s., Rudnicki S.A., Van Den Berg L.H.

Understanding the use of NIV in ALS: results of an International ALS specialist survey. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2018 Apr 16:1-11. doi: 10.1080/21678421.2018.1457058;

Casana R., Malloggi C., Odero A. Jr., Tolva V., Bulbulia R., Halliday A., Silani V.

Is diabetes a marker of higher risk after carotid revascularization? Experience from a single centre. Diab Vasc Dis Res. 2018 Apr 1:1479164118769530. doi: 10.1177/1479164118769530;

Bossolasco P., Sassone F., Gumina V., Peverelli S., Garzo M., Silani V.

Motor neuron differentiation in iPSCs obtained from peripheral blood of a mutant TARDBP ALS patient.

Stem Cell Res 30, 61-68, 2018. doi: 10.1016/j.scr.2018.05.009;

Poletti B., Solca F., Carelli L., Faini A., Madotto F., Lafronza A., Monti A., Zago S., Ciammola A., Ratti A., Ticozzi N., Abrahams S., Silani V.

Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh cognitive and behavioral ALS screen (ECAS).

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2018, May 26:1-9. doi: 10.1080/2167 8421.2018.1473443;

de Majo M., Topp S.D., Smith B.N., Nishimura A.L., Chen H.J., Soragia-Gkazi A., Miller J., Wong C.H., Vance C., Baas F., ten Asbroek A.L.M.A., Kenna K.P., Ticozzi N., Nestor P.J., Redondo A.G., Esteban-Pérez J., Tiloca C., Verde F., Duga S., Morrison K.E., Shaw P.J.¹¹, Kirby J., Turner M.R., Talbot K., Hardiman O., JGlass J.D., de Belleruche J., Gellera C., Ratti A., Al-Chalabi A., Brown R.H. Jr, Silani V., Landers J.E., Shaw C.E..

Missense and nonsense TBK1 mutations can both cause loss of kinase function.

Neurobiol Aging, 2018 Jun 25. pii: S0197-4580(18)30219-7. doi: 10.1016/j.aging.2018.06.007;

Poletti B., Carelli L., Faini A., Solca F., Meriggi P., Lafronza A., Ciringione L., Pedroli E., Ticozzi N., Ciammola A., Cipresso P., Riva G., Silani V.

The Arrow and Colors Cognitive test (ACCT): A new verbal-motor free cognitive measure for executive functions in ALS.

PLoS One. 2018 Aug 9;13(8):e0200953. doi: 10.1371/journal.pone.0200953;

Tiloca C., Sorosina M., Esposito F., Peroni S., Colombrita C., Ticozzi N., Ratti A., Martinelli-Boneschi F., Silani V.

No C9orf72 repeat expansion in patients with primary progressive multiple sclerosis.

Mult Scler Relat Disord 25, 192-195, 2018;

Verde F., Steinacker P., Weishaupt J.H., Kassubek J., Ockl P., Halbgenauer S., Tumani H., von Arnim C.A.F., Dorst J., Feneberg E., Mayer B., Muller H.-P., Gorges M., Rosenbohm A., Volk A.E., Silani V., Ludolph A.L., Otto M.

Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018 Oct 11. pii: jnnp-2018-318704. doi: 10.1136/jnnp-2018-318704;

Casana R., Malloggi C., Tolva VS, Odero A Jr, Bulbulia R, Halliday A, Silani V. Does Metabolic Syndrome influence short- and long-term durability of carotid endarterectomy and stenting? **Diabetes Metab Res Rev.** 35, e3084, 2019;

Tiloca C., Sorosina M., Esposito F., Peroni S., Colombrita C., Ticozzi N., Ratti A., Martinelli-Boneschi F., Silani V.

Response to the commentary “The effect of C9orf72 intermediate repeat expansions in neurodegenerative and autoimmune diseases” by Biasiotto G and Zanella I.

Mult Scler Relat Disord. 2018 Oct 14;27:79-80. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.007;

Poletti B., Carelli L., Solca F., Pezzati R., Faini A., Ticozzi N., Mitsumoto H., Silani V.

Sexuality and intimacy in ALS: systematic literature review and future perspectives.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-319684;

Castelnovo V, Caminiti SP, Riva N, Magnani G, Silani V, Perani D.

Heterogeneous brain FDG-PET metabolic patterns in patients with C9orf72 mutation.

Neurol Sci 2018 Dec 15. doi: 10.1007/s10072-018-3685-7. [Epub ahead of print]

Perez Carrion M, Pischedda F, Biosa A, Russo I, Straniero L, Civiero L, Guida M, Gloeckner CJ, Ticozzi N, Tiloca C, Mariani C, Pezzoli G, Duga S, Pichler I, Pan L, Landers JE, Greggio E, Hess MW, Goldwurm S, Piccoli G.

The LRRK2 Variant E193K Prevents Mitochondrial Fission Upon MPP+ Treatment by Altering LRRK2 Binding to DRP1.

Front Mol Neurosci. 2018 Feb 28;11:64. doi: 10.3389/fnmol.2018.00064. eCollection 2018.

Bersano Anna, Bedini Gloria, Markus Hugh Stephen, Vitali Paolo, Colli-Tibaldi Enrico, Taroni Franco, Gellera Cinzia, Baratta Silvia, Mosca Lorena, Carrera Paola, Ferrari Maurizio, Cereda Cristina, Grieco Gaetano, Lanfranconi Silvia, Mazzucchelli Franca, Zarcone Davide, De Lodovici Maria Luisa, Bono Giorgio, Boncoraglio Giorgio B, Parati Eugenio A, Calloni Maria Vittoria, Perrone Patrizia, Bordo Bianca Maria, Motto Cristina, Agostoni Elio, Pezzini Alessandro, Padovani Alessandro, Micieli Giuseppe, Cavallini Anna, Molini Graziella, Sasanelli Francesco, Sessa Maria, Comi Giancarlo, Checcarelli Nicoletta, Carmerlingo Massimo, Corato Manuel, Marcheselli Simona, Fusi Laura, Grampa Giampiero, Uccellini Davide, Beretta Simone, Ferrarese Carlo, Incorvaia Barbara, Tadeo Carlo Sebastiano, Adobbati Laura, Silani Vincenzo, Faragò Giuseppe, Trobia Nadia, Grond-Ginsbach Caspar, Candelise Livia, on behalf of Lombardia GENS Group (Bassi Maria Teresa).

The Role of Clinical and Neuroimaging Feature in the diagnosis of cadasil.

Journal of Neurology 2018; 265(12):2934-2943. doi: 10.1007/s00415-018-9072-8

Bonaglia Maria Clara, Kurtas Nehir, Errichiello Edoardo, Bertuzzo Sara, Beri Silvana, Mehrjouy Mana, Provenzano Aldesia, Vergani Debora, Pecile Vanna, Novara Francesca, Reho Paolo, Di Giacomo Marilena Carmela, Discepoli Giancarlo, Giorda Roberto, Aldred Micheala A, Barros Santos-Reboucas Cintia, Perreira Goncalves Andressa, Abuelo Diane, Giglio Sabrina, Ricca Ivana, Franchi Fabrizia, Patsalis Philippos, Sismani Carolina, Mori Maria Angeles, Nevado Julian, Tommerup Niels, Zuffardi Orsetta.

De Novo Unbalanced Translocations have a Complex History/Aetiology.

Human Genetics 2018; 137(10):817-829. doi: 10.1007/s00439-018-1941-9

Carnovale Carla, Mazhar Faizan, Scibelli Sara, Gentili Marta, Arzenton Elena, Moretti Ugo, Leoni Olivia, Pozzi Marco, Peeters Gabrielle, Clementi Emilio, Medaglia Massimo, Radice Sonia.

Central Nervous System-Active drug abused and overdose in children: A Worldwide Exploratory study using the who pharmacovigilance database.

European Journal of Pediatrics 2018, in press. doi: 10.1007/s00431-018-3281-0

Carnovale Carla, Mazhar Faizan, Pozzi Marco, Gentili Marta, Clementi Emilio, Radice Sonia.

A characterization and disproportionality analysis of medication error related adverse events reported to the faers database.

Expert Opinion on Drug Safety 2018; 17(12):1161-1169. doi:10.1080/14740338.2018.1550069

Carnovale Carla, Pozzi Marco, Dassano Alice, D'Addio Francesca, Gentili Marta, Magni Carlo, Clementi Emilio, Radice Sonia, Fiorina Paolo.

The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glycometabolic control in diabetic patients: A systematic review and meta-Analysis.

Acta Diabetologica 2018, in press. doi: 10.1007/s00592-018-1257-1

Carnovale Carla, Pozzi Marco, Mazhar Faizan, Mosini Giulia, Gentili Marta, Peeters Gabrielle, Clementi Emilio, Radice Sonia.

Interactions between antiepileptic and antibiotic drugs: a systematic review and meta-analysis with dosing implications.

Clinical Pharmacokinetics 2018, in press. doi: 10.1007/s40262-018-0720-z

Carnovale Carla, Raschi Emanuel, Leonardi Luca, Moretti Ugo, De Ponti Fabrizio, Gentili Marta, Pozzi Marco, Clementi Emilio, Poluzzi Elisabetta, Radice Sonia.

No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and vigibase.

Expert Review of Vaccines 2018;17(4):363-381. doi: 10.1080/14760584.2018.1442718

Corti Claudia, Pergolizzi Francesca, Vanzin Laura, Cargasacchi Giulia, Villa Laura, Pozzi Marco, Molteni Massimo.

Acceptance and commitment Therapy-Oriented Parent-Training for Parents of Children with autism.

Journal of Child and Family Studies 2018; 27(9):2887-2900. doi: 10.1007/s10826-018-1123-3

Coutelier Marie, Hammer Monia B, Stevanin Giovanni, Monin Marie-Lorraine, Davoine Claire-Sophie, Mochel Fanny, Labauge Pierre, Ewencyk Claire, Ding Jinhui, Gibbs Raphael, Hannequin Didier, Melki Judith, Toutain Annick, Laugel Vincent, Forlani Sylvie, Charles Perrine, Broussolle Emmanuel, Thobois Stephane, Afenjar Alexandra, Anheim Mathieu, Calvas Patrick, Castelnovo Giovanni, De Broucker Thomas, Vidaihet Marie, Moulignier Antoine, Ghnassia Robert T, Tallaksen Chantal, Mignot Cyril, Goizet Cyril, Le Ber Isabelle, Ollagnon-Roman Elisabeth, Pouget Jean, Brice Alexis, Singleton Andrew, Durr Alexandra, Spastic Paraplegia & Ataxia Network (Bassi Maria Teresa, Vavla Marinela)

Efficacy of Exome-Targeted capture sequencing to detect mutations In known cerebellar ataxia genes

JAMA. Neurology 2018;75(5):591-599.

doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5121

Forni Diego, Pontremoli Chiara, Pozzoli Uberto, Clerici Mario, Cagliani Rachele, Sironi Manuela. *Ancient evolution of Mammarenaviruses: Adaptation via Changes in the L Protein and no evidence for Host-Virus Co-Divergence.*

Genome Biology and Evolution 2018; 10(3):863-874. doi: 10.1093/gbe/evy050

Forni Diego, Cagliani Rachele, Pontremoli Chiara, Pozzoli Uberto, Vertemara Jacopo, De Gioia Luca, Clerici Mario, Sironi Manuela.

Evolutionary analysis provides insight into the origin and adaptation of Hcv.

Frontiers in Microbiology 2018;9: 854. doi: 10.3389/fmicb.2018.00854

Forni Diego, Pontremoli Chiara, Cagliani Rachele, Pozzoli Uberto, Clerici Mario, Sironi Manuela.
Multiple selected changes may modulate the molecular interaction between laverania Rh5 and primate basigin.

mBio 2018; 9(3): e00476-18. doi: 10.1128/mbio.00476-18

Forni Diego, Cagliani Rachele, Clerici Mario, Sironi Manuela.

Origin and dispersal of hepatitis e virus.

Emerging Microbes & Infections 2018;7(1):11. doi: 10.1038/s41426-017-0009-6

Fumagalli Monica, Provenzi Livio, De Carli Pietro, Dessimone Francesca, Sirgiovanni Ida, Giorda Roberto, Cinnante Claudia, Squarcina Letizia, Pozzoli Uberto, Triulzi Fabio, Brambilla Paolo, Borgatti Renato, Mosca Fabio, Montirosso Rosario.

From early stress to 12-month development in very preterm infants: preliminary findings on epigenetic mechanism and brain growth.

Plos One 2018; 13(1):e0190602. doi:10.1371/journal.pone.0190602

Kurtas Nehir, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Erricchiello Edoardo, Zucca Claudio, Maghini Cristina, D'Angelo Maria Grazia, Beri Silvana, Giorda Roberto, Bertuzzo Sara, Delledonne Massimo, Xumerle Luciano, Rossato Marzia, Zuffardi Orsetta, Bonaglia Maria Clara.

Chromothripsis and ring chromosome 22: a paradigm of genomic complexity in the phelan-mcdermid Syndrome (22q13 Deletion Syndrome).

Journal of Medical Genetics 2018; 55(4):269-277. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-10525

Kurtas Nehir, Xumerle Luciano, Giussani Ursula, Pansa Alessandra, Cardarelli Laura, Bertini Veronica, Valetto Angelo, Liehr Thomas, Bonaglia Maria Clara, Erricchiello Edoardo, Delledonne Massimo, Zuffardi Orsetta.

Insertional translocation involving an additional nonchromothriptic chromosome in constitutional chromothripsis: rule or exception?

Molecular Genetics & Genomic Medicine 2018, in press. doi: 10.1002/mgg3.496

Leonardi Matilde, Guido Davide, Quintas Rui, Silvaggi Fabiola, Guastafierro Erika, Martinuzzi Andrea, Chatterji Somnath, Koskinen Seppo, Tobiasz-Adamczyk Beata, Haro Josep Maria, Cabello Maria, Raggi Alberto.

Factors Related To Unemployment In Europe. A Cross-Sectional Study From The Courage Survey In Finland, Poland And Spain.

International Journal of Environmental Research and Public Health 2018; 15(4):E722. doi: 10.3390/ijerph15040722

Mozzi Alessandra, Forni Diego, Clerici Mario, Cagliani Rachele, Sironi Manuela.

The diversity of mammalian hemoproteins and microbial hemes scavengers is shaped by an arms race for iron piracy.

Frontiers in Immunology 2018;
9:2086. doi: 10.3389/fimmu.2018.02086

Mozzi Alessandra, Pontremoli Chiara, Sironi Manuela.

Genetic susceptibility to infectious diseases: current status and future perspectives from genome-wide approaches.

Infection, Genetics and Evolution 2018; 66:286-307. doi: 10.1016/j.meegid.2017.09.028

Palumbo Orazio, Accadia Maria, Palumbo Pietro, Leone Maria Pia, Scorrano Antonio, Palladino Teresa, Stallone Raffaella, Bonaglia Maria Clara, Carella Massimo.

Refinement of the critical 7p22.1 deletion region: haploinsufficiency of actb is the cause of the 7p22.1 microdeletion-related developmental disorders.

European Journal of Medical Genetics 2018; 61(5):248-252. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.12.008

Pautasso Sara, Galitska Ganna, Dell'Oste Valentina, Biolatti Matteo, Cagliani Rachele, Forni Diego, De Andrea Marco, Gariglio Marisa, Sironi Manuela, Landolfo Santo.

Evasion strategy of human cytomegalovirus to escape interferon-beta-induced apobec3g editing activity.

Journal of Virology 2018; 92(19):e01224-18. doi: 10.1128/JVI.01224-18

Perrotta Cristiana, Cervia Davide, Di Renzo Ilaria, Moscheni Claudia, Bassi Maria Teresa, Campana Lara, Martelli Cristina, Catalani Elisabetta, Giovarelli Matteo, Zecchini Silvia, Cozzoli Marco, Capobianco Annalisa, Ottobrini Luisa, Lucignani Giovanni, Rosa Patrizia, Rovere-Querini Patrizia, De Palma Clara, Clementi Emilio.

Nitric oxide generated by tumor-associated macrophages is responsible for cancer resistance to cisplatin and correlated with syntaxin 4 and acid sphingomyelinase inhibition.

Frontiers in Immunology 2018; 9:1186.

doi: 10.3389/fi8mmu.2018.01186

Pisano Simone, Pozzi Marco, Catone Gennaro, Scrinzi Giulia, Clementi Emilio, Coppola Giangennaro, Milone Annarita, Bravaccio Carmela, Santosh Paramala, Masi Gabriele.

Putative mechanisms of action and clinical use of lithium in children and adolescents: a critical review.

Current Neuropharmacology 2018; 16, in press. doi: 10.2174/1570159X16666171219142120

Pontremoli Chiara, Forni Diego, Cagliani Rachele, Sironi Manuela.

Analysis of reptarenavirus genomes indicates different selective forces acting on the S and L segments and recent expansion of common genotypes

Infection, Genetics and Evolution 2018; 64:212-218. doi: 10.1016/j.meegid.2018.06.031

Pontremoli Chiara, Forni Diego, Cagliani Rachele, Pozzoli Uberto, Clerici Mario, Sironi Manuela.
Evolutionary rates of mammalian telomere-stability genes correlate with karyotype features and female germline expression.

Nucleic Acids Research 2018; 46(14):7153-7168. doi: 10.1093/nar/gky494

Pozzi Marco, Carnovale Carla, Peeters Gabrielle, Gentili Marta, Antoniazzi Stefania, Radice Sonia, Clementi Emilio, Nobile Maria.

Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for adhd: a meta-analysis.

Journal of Affective Disorders 2018; 238:161-178. doi:10.1016/j.jad.2018.05.021

Pozzi Marco, Locatelli Federica, Galbiati Sara, Beretta Elena, Carnovale Carla, Clementi Emilio, Strazzer Sandra.

Relationships between enteral nutrition facts and urinary stones in a cohort Of Pediatric Patients In Rehabilitation From Severe Acquired Brain Injury.

Clinical Nutrition 2018, in press. doi: 10.1016/j.cinu.2018.05.005

Pozzi Marco, Pisano Simone, Marano Giuseppe, Carnovale Carla, Bravaccio Carmela, Rafaniello Concetta, Capuano Annalisa, Rossi Francesco, Rizzo Renata, Bernardini Renato, Nobile Maria, Molteni Massimo, Clementi Emilio, Biganzoli Elia, Radice Sonia.

weight-change trajectories of pediatric outpatients treated with risperidone or aripiprazole in a naturalistic setting

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2018;

in press. doi:10.1089/cap.2018.0092

Provenzi Livio, De Carli Pietro, Fumagalli Monica, Giorda Roberto, Casavant Sharon, Beri Silvana, Citterio Andrea, D'Agata Amy, Morandi Francesco, Mosca Fabio, Borgatti Renato, Montirosso Rosario

*Very preterm birth is associated with *plagl1* gene hypomethylation at birth and discharge.*

Epigenomics 2018; 10(8):1121-1130. doi: 10.2217/epi-2017-0123

Provenzi Livio, Giorda Roberto, Fumagalli Monica, Pozzoli Uberto, Morandi Francesco, Scotto di Minico Giunia, Mosca Fabio, Borgatti Renato, Montirosso Rosario.

Pain exposure associates with telomere length erosion in very preterm infants.

Psychoneuroendocrinology 2018; 89:113-119. doi: 10.1016/j.psyheuen.2018.01.009

Riva Valentina, Cantiani Chiara, Benasich April A., Molteni Massimo, Piazza Caterina, Giorda Roberto, Dionne Ginette, Marino Cecilia.

*From *cntnap2* to early expressive language in infancy: the mediation role of rapid auditory processing.*

Cerebral Cortex 2018; 28:2100-2108. doi: 10.1093/cercor/bhx115

Riva Valentina, Mozzi Alessandra, Forni Diego, Trezzi Vittoria, Giorda Roberto, Riva Stefania, Villa Marco, Sironi Manuela, Cagliani Rachele, Mascheretti Sara.

*The influence of *dcid2* risk genetic variants on reading: testing main and haplotypic effects.*

Neuropsychologia 2018, in press. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.021

Romaniello Romina, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, Fry Andrew E, Bassi Maria Teresa, Rees Mark I, Borgatti Renato, Pilz Daniela T, Cushion Thomas D.

Tubulin genes and malformations of cortical development.

European Journal of Medical Genetics 2018; 61(12): 744-754. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.07.012

Sadeghi Neda, Arrigoni Filippo Silvio Aldo, D'Angelo Maria Grazia, Thomas Cibu, Irfanoglu M. Okan, Hutchinson Elizabeth B., Nayak Amritha, Modi Pooja, Bassi Maria Teresa, Pierpaoli Carlo. *Tensor-based morphometry using scalar and directional information of diffusion tensor mri data (Dtbm): application To Hereditary Spastic Paraplegia.*

Human Brain Mapping 2018; 39(12):4643-4651. doi:10.1002/hbm.24278

Scheggia Diego, Mastrogiacomo Rosa, Mereu Maddalena, Sannino Sara, Straub Richard E., Armando Marco, Managò Francesca, Guadagna Simone, Piras Fabrizio, Zhang Fengyu, Kleinman Joel E, Hyde Thomas M, Kaalund Sanne S, Pontillo Maria, Orso Genny, Caltagirone Carlo, Borrelli Emiliana, De Luca Maria A., Vicari Stefano, Weinberger Daniel R, Spalletta Gianfranco, Papaleo Francesco.

*Variations in *dysbindin-1* are associated with cognitive response to antipsychotic drug treatment.*

Nature Communications 2018;9(1):2265. doi: 10.1038/s41467-018-04711-w

Simone Marta, Trabacca Antonio, Panzeri Elena, Losito Luciana, Citterio Andrea, Bassi Maria Teresa.

Kif5a and als2 variants in a family with hereditary spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis.

Frontiers in Neurology 2018;9:1078. doi: 10.3389/fneur.2018.01078

Sironi Manuela, Forni Diego, Clerici Mario, Cagliani Rachele.

Genetic conflicts with plasmodium parasites and functional constraints shape the evolution of erythrocyte cytoskeletal proteins.

Scientific Reports 2018; 8(1):14682. doi: 10.1038/s41598-018-33049-y

Strobbe Daniela, Caporali Leonardo, Iommarini Luisa, Maresca Alessandra, Montopoli Monica, Martinuzzi Andrea, Achilli Alessandro, Olivieri Anna, Torroni Antonio, Carelli Valerio, Ghelli Anna.

Haplogroup J Mitogenomes are the most sensitive to the pesticide rotenone: relevance for human diseases.

Neurobiology of Disease 2018;114 :129-139. doi:10.1016/j.nbd.2018.02.010

Trevisan Tatiana, Pendin Diana, Montagna Aldo, Bova Sergio, Ghelli Anna, Daga Andrea. *Manipulation of mitochondria dynamics reveals separate roles for form and function in mitochondria distribution.*

Cell Reports 2018; 23(6):1742-1753. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.017

Vanzin Laura, Colombo Paola, Valli Angela, Mauri Valentina, Busti Ceccarelli Silvia, Pozzi Marco, Molteni Massimo, Nobile Maria.

The effectiveness of coping power program for Adhd: An Observational Outcome Study.

Journal of Child and Family Studies 2018; 27(11):3554-3563. doi: 10.1007/s10826-018-1207-0

Vetro Annalisa, Godin Didier, Lesende Ivan, Limongelli Ivan, Ranzani Guglielmina Nadia, Novara Francesca, Bonaglia Maria Clara, Rinaldi Berardo, Franchi Fabrizia, Manolakos Emmanouil, Leonardo Fortunato, Scarano Francesca, Scarano Gioacchino, Costantino Lucy, Tedeschi Silvana, Giglio Sabrina, Zuffardi Orsetta.

Diagnostic application of a capture based Ngs test for the concurrent detection of variants in sequence and copy number as well as Loh.

Clinical Genetics 2018; 93(3):545-556. doi: 10.1111/cge.13060