



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRAECIA DI
CATANZARO**

**CENTRO DI RICERCA DELL'AREA BIOMEDICA-FARMACOLOGICA
AD ELEVATO CONTENUTO TECNOLOGICO
"NEUROSCIENZE"**

Responsabile Prof. Aldo Quattrone

Relazione attività di ricerca

Anno 2020

Parametri scientifici Prof. Quattrone (SCOPUS)

-ORCID ID: 0000-0003-2001-957X

-Research ID: A-6734-2016

-Pubblicazioni totali: 665; Pubblicazioni 2020: 15

- Citazioni totali: 19.636

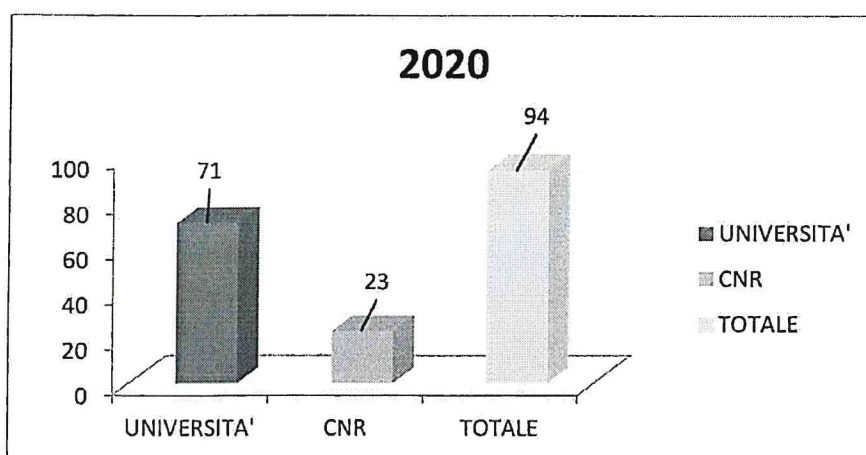
-Totale h-index: 63

- included in available database of 150,000 top scientists that provides standardized information on citations, h-index, co-authorship-adjusted hm-index, citations to papers in different authorship positions, and a composite indicator (Ioannidis et al., Plos Biol. 2020)

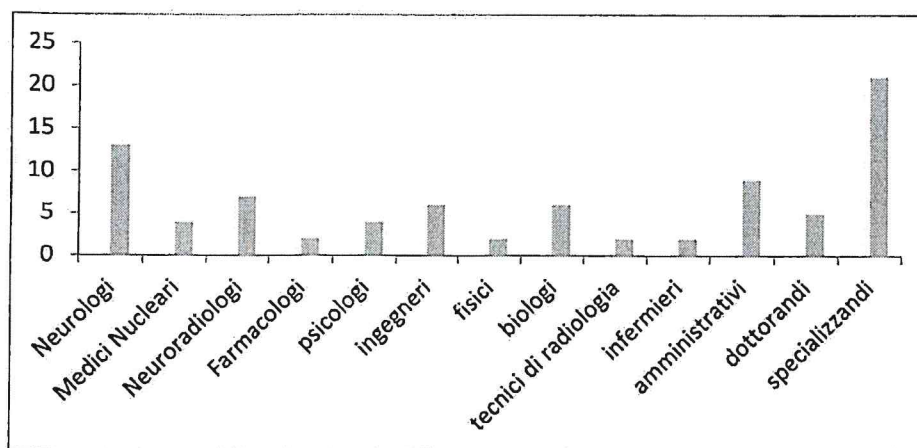
Relazione sulle attività e sui progetti realizzati dal CR “Neuroscienze” nel 2020

Il Centro di Ricerca (CR) dell'area biomedica-farmacologica ad elevato contenuto tecnologico denominato “Neuroscienze”, istituito nel 2015 è finalizzato allo svolgimento di attività di ricerca sulla base del progetto denominato “Impiego di metodiche avanzate di neuroimaging integrato RM 3T-PET per lo studio delle malattie del sistema nervoso”. La sede di svolgimento delle attività è ubicata al livello 0 dell'Edificio D e occupa una superficie di circa 1.000mq. Al Centro di Ricerca collaborano professori e ricercatori di diversi ambiti disciplinari e all'attività di ricerca partecipano anche assegnisti, dottorandi e specializzandi. La presenza di studiosi che operano con strumenti e conoscenze differenziate consente di perseguire un approccio interdisciplinare alla ricerca, con benefiche ricadute in termini di sinergie e di condivisione di sapere, di interessi e di metodologie. Nel 2020 hanno collaborato alle attività del CR circa 94 unità di personale (71 Università, 23 CNR) altamente qualificato, distribuito nelle varie figure professionali.

Personale Centro di Ricerca “Neuroscienze”



Delle 71 unità di personale Università, 13 sono a tempo indeterminato e 58 sono distribuite tra le varie figure professionali di specializzandi, dottorandi, assegnisti, tecnologi e collaboratori a carico di fondi esterni nonché personale in formazione proveniente da altri Enti; mentre delle 23 Unità di personale CNR, 14 sono a tempo indeterminato e 9 sono collaboratori a carico di fondi esterni e personale in formazione proveniente da altri Enti. Le competenze professionali presenti sono così distribuite:



Nello 2020 sono state completate due procedure di selezione, finalizzate al reclutamento di n. 2 tecnologi a tempo determinato di cui all'art 24- bis della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 e s.m.i. come sotto riportate:

- D.R. n. 216 del 27.02.2019, il cui avviso è stato pubblicato sulla G.U. - IV Serie Speciale - Concorsi ed Esami - n. 25 del 29.03.2019, con il quale è stato indetto un concorso pubblico, per titoli e colloquio, per la copertura di n. 1 posto di tecnologo a tempo determinato, a tempo parziale, posizione economica D3, per le esigenze del Centro Autonomo di gestione dell'Ateneo, CIS "Genomica e Patologia Molecolare", e nello specifico del CR di Neuroscienze afferente al suddetto Centro. Vincitore del suddetto bando è stato il Dott. Gullà Domenico che ha preso servizio in data 24.01.2020 e si è dimesso in data 16.09.2020;
- D.R. n. 1285 del 18.10.2019, con il quale è stato indetto un concorso pubblico, per titoli e colloquio, per la copertura di n. 2 posti di tecnologo a tempo determinato con regime di impegno a tempo pieno, posizione economica D3 del Comparto Istruzione e Ricerca - Sezione Università, per le esigenze del Centro Autonomo di Gestione dell'Ateneo, CIS "Genomica e Patologia Molecolare", e nello specifico del C.R. di Neuroscienze afferente al suddetto Centro per lo svolgimento di attività di supporto alla ricerca mediante l'uso di apparecchiatura ibrida di risonanza magnetica ad alto campo 3T e PET, per studi e ricerche nell'ambito della diagnostica delle malattie del sistema nervoso. Il vincitore di tale bando è stato il Dott. Barberio Paolo che ha preso servizio il 3.02.2020.

Inoltre, nel corso dell'anno 2020 sono state avviate e completate le procedure finalizzate al reclutamento di altri n. 2 tecnologi a tempo determinato di cui all'art 24- bis della Legge 30 dicembre 2010, n. 240 e s.m.i. ed in particolare con:

- D.R. n. 362 del 04.03.2020 è stato indetto un concorso pubblico, per titoli e colloquio, a n. 1 posto di tecnologo a tempo determinato, a tempo pieno, Posizione Economica D3, per le esigenze del Centro Autonomo di Gestione dell'Ateneo, C.I.S. "Genomica e Patologia Molecolare" e nello

specifico del C.R. di Neuroscienze afferente al suddetto Centro per le attività relative al progetto PON NADITEMM ARS_00566. La vincitrice del suddetto bando è stata la Dott.ssa Marianna Crasà;

- D.R. n. 363 del 04.03.2020 è stato indetto un concorso pubblico, per titoli e colloquio, a n. 1 posto di tecnologo a tempo determinato, a tempo pieno, Posizione Economica D3, per le esigenze del Centro Autonomo di Gestione dell'Ateneo, C.I.S. "Genomica e Patologia Molecolare" e nello specifico del C.R. di Neuroscienze afferente al suddetto Centro per le attività relative al progetto PON NADITEMM ARS_00566. La vincitrice di tale bando è stata la Dott.ssa Vera Gramigna.

Sono state avviate, tra le altre, n. 3 procedure per il conferimento di incarichi di prestazione occasionale concluse nel 2021.

Il CR attualmente dispone di attrezzature all'avanguardia quali:

- 1) Risonanza Magnetica 3 Tesla con anello PET integrato completa di bobine
- 2) Near InfraRed Spectroscopy (NIRS) - Topografo ottico ETG-4000 compresa di fibre
- 3) Sistema per la Sintesi dei Radiofarmaci
- 4) RIS-PACS
- 5) Magstim rapid 2
- 6) Attrezzatura per analisi quantitativa movimenti oculari, Eyelink portable duo SR reseach
- 7) Workstation
- 8) Attrezzature informatiche avanzate
- 9) Software specifici per RMN
- 10) Monitor per esecuzioni task compatibile con ambiente RM
- 11) Sistema di videoconferenza VideoWall

Nell'ambito del Progetto Polo di Innovazione Tecnologie della Salute, nel corso del 2020 sono in via di acquisizione nuove tecnologie e strumentazioni all'avanguardia nel campo delle Neuroscienze e attrezzature a supporto quali:

1. Attrezzatura per analisi cinematica del movimento
2. Potenziali Evocati Multimodali e Elettromiografo
3. NIRCS sport per analisi bold wireless

E' in corso di acquisizione un nuovo server per lo storage dei dati ultra moderno.

Nell'ambito dell'AVVISO PUBBLICO "Azioni integrate di valorizzazione delle infrastrutture di ricerca di interesse nazionale", emanato dalla Regione Calabria è stato approvato il progetto presentato dall'Università per l'acquisizione del ciclotrone, un'apparecchiatura all'avanguardia

per la produzione di vecchi e nuovi radiofarmaci, che andrà ad implementare la piattaforma Neuroscienze.

Le risorse disponibili del CR nell'anno 2020 sono di seguito riportate:

<i>RESIDUI ANNO 2019 e precedenti</i>	<u>€ 1.866.059,13</u>
<i>ENTRATE 2020</i>	
<i>PROGETTO Weepie</i>	€ 60.323,52
<i>PROGETTO PON MISE-MATE</i>	€ 52.817,63
<i>Contributo Università degli Studi "Magna Graecia" ANNO 2020</i>	€ 75.000,00
<i>TOTALE ENTRATE 2020</i>	€ 2.054.200,28
<i>SPESE ANNO 2020</i>	
<i>Mate</i>	€ 94.167,08
<i>Naditemm</i>	€ 528.106,80
<i>Molimm Oncobrain Lab</i>	€ 230.445,54
<i>Weepie</i>	€ 6.277,20
<i>Neuromasures residui formazione</i>	€ 4.187,74
<i>Neuromasures residui</i>	€ 108.632,60
<i>CR residui</i>	€ 1.731,20
<i>Spese varie</i>	€ 53.684,56

TOTALE SPESE 2020	1.027.232,72
RESIDUO ANNO 2020	<u>€ 1.026.967,56</u>

Progetti di ricerca approvati e in corso di svolgimento nel 2020:

- 1) Progetto WEEPIE "Por Calabria Fers Fse 2014-2020 Asse I – Promozione Della Ricerca e dell'innovazione Avviso Pubblico per il Finanziamento di Progetti di Ricerca e Sviluppo " Partners Biotechnomed scarl – Infobyte srl . Il progetto è stato approvato e finanziato ed è attualmente in corso di svolgimento. Il **termine ultimo delle attività è previsto a maggio 2021**. Nell'ambito di tale progetto è prevista la realizzazione di un sistema finalizzato a migliorare l'aderenza alla terapia sia in soggetti affetti da patologie croniche (es. ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete, malattie neurodegenerative, ecc...) sia in quelli con patologie acute, a decorso limitato nel tempo (come infezioni virali o batteriche).
- 2) Progetto MATE Presentato al MISE - Agevolazioni Finanziarie a Valere Sul Fondo Per La Crescita Sostenibile (F.C.S.) Bando Horizon 2020 - PON 2014/2020 Disciplinato con D.M. 1 Giugno 2016 e D.D. 4 Agosto 2016 - Progetto Rif. N. 201 Partners Biotechnomed scarl – Progesi spa. Il progetto è stato approvato e finanziato. Il **termine ultimo delle attività è previsto a maggio 2021**. Nell'ambito di tale progetto si sta realizzando un dispositivo che, utilizzando le potenzialità di Internet tramite una semplice App, potrà consentire l'attivazione di un'ampia gamma di servizi da rivolgere principalmente alle fasce deboli della popolazione, con specifico riferimento agli anziani, ai bambini e a persone con deficit cognitivi e/o motori.
- 3) Progetto MOLIM- Avviso per la presentazione di Progetti di ricerca industriale e lo Sviluppo sperimentale nelle 12 aree di specializzazione individuate nel PNR 2015-2020, di cui al D.D. del 13 luglio 2017 n. 1735 PON MIUR. Il progetto è approvato e finanziato e **il termine ultimo delle attività è previsto per settembre 2021**. Nell'ambito di tale progetto è previsto lo sviluppo di un nuovo algoritmo diagnostico e predittivo di risposta terapeutica applicabile alle malattie oncologiche e neurodegenerative.
- 4) Progetto NADITEMM - Avviso per la presentazione di Progetti di ricerca industriale e lo Sviluppo sperimentale nelle 12 aree di specializzazione individuate nel PNR 2015-2020, di cui al D.D. del 13 luglio 2017 n. 1735 PON MIUR. Il progetto è stato approvato e finanziato e **il termine ultimo delle attività è previsto per agosto 2021**. Il progetto prevede la realizzazione e la sperimentazione di un medical device innovativo per la valutazione precoce della neuropatia autonoma in soggetti obesi e/o con diabete tipo 2.
- 5) Progetto Polo di Innovazione Tecnologia della Salute. Soggetto gestore Biotechnomed scarl -. POR Calabria 2014-2020. Potenziamento tecnologie. Il progetto è stato approvato e finanziato e **il termine ultimo delle attività è previsto per settembre 2022**. Nell'ambito di tale progetto è

prevista l'implementazione della traiettoria "Neuroimmagini" con l'acquisizione di nuove tecnologie all'avanguardia per finalizzate allo sviluppo e al potenziamento del CR Neuroscienze, anche allo scopo di rendere più performanti i servizi erogati.

- 6) Progetto PON MIUR "AIM" (ATTRACTION AND INTERNATIONAL MOBILITY) decreto emanato in attuazione dell'Azione I.2 "Mobilità dei Ricercatori" dell'Asse I del PON R&I 2014-2020 MIUR per la Linea 1 (Mobilità dei ricercatori): sostegno alla contrattualizzazione come ricercatori a tempo determinato di cui all'art. 24, comma 3, lett. a) della legge 240/2010. Il progetto è stato approvato e finanziato e **il termine ultimo delle attività è previsto per settembre 2022**. Nell'ambito di tale progetto, è stato reclutato un Ricercatore a t.d. - t.pieno (art. 24 c.3-a L. 240/10) nel settore MED/37 e assegnato al CR Neuroscienze.
- 7) Progetto POR CALABRIA FESR 2014/2020 - AZIONE 1.5.1. "Sostegno alle infrastrutture della ricerca considerate critiche/cruciali per i sistemi regionali" procedura concertativo-negoziale per le IR individuate nel PNIR con proiezione nazionale. Potenziamento infrastrutturale della Piattaforma Neuroscienze. Il progetto è stato approvato e finanziato e **il termine ultimo delle attività è previsto per settembre 2022**. Nell'ambito di tale progetto è prevista l'implementazione della traiettoria "Neuroimmagini" con l'acquisto del ciclotrone, un'apparecchiatura all'avanguardia per la produzione di vecchi e nuovi radiofarmaci;
- 8) Partecipazione Avviso pubblico "Mobilità internazionale di dottorandi e Assegni di Ricerca/Ricercatori" per il finanziamento degli avvisi delle Università pubbliche calabresi per l'erogazione di borse di dottorato/assegni di ricerca/contratti per Ricercatori di tipo A. Potenziamento personale Piattaforma Neuroscienze. POR CALABRIA FESR 2014/2020. Il progetto è stato approvato e finanziato e **il termine ultimo per le attività è previsto per gennaio 2021**. Tale progetto ha favorito il reclutamento di giovani brillanti calabresi per potenziare le attività di ricerca.
- 9) Ministero Salute: Project Title: NET-2016-02361805-5 Clinical efficacy and neurophysiological correlates of cognitive stimulation in aged subjects with mild and moderate cognitive impairment. Il progetto è stato approvato e finanziato e **il termine ultimo per le attività è previsto per gennaio 2023**.
- 10) Partecipazione all'Avviso pubblico della Regione Calabria "Azioni integrate di valorizzazione delle infrastrutture di ricerca di interesse nazionale" - "Asse 1 - Promozione della ricerca e dell'innovazione O.T. n. 1 "Rafforzare la ricerca, lo sviluppo tecnologico e l'innovazione" Obiettivo Specifico 1.5. - Potenziamento capacità di sviluppare l'eccellenza nella R&I Azione n. 2 del Piano Infrastrutture di Ricerca in Calabria 2017/2020: "Azioni integrate di valorizzazione delle infrastrutture di ricerca di interesse nazionale". Nell'ambito di tale progetto è previsto il reclutamento di figure professionali per potenziare le attività della piattaforma Neuroscienze. **Il termine ultimo per le attività è previsto per dicembre 2022**.

Attività scientifica del Responsabile – anno 2020

Numerose sono state le linee di ricerca portate avanti con successo dal personale del Centro di Neuroscienze. Vale citare tra le principali quelle relative agli studi di Risonanza Magnetica funzionale (connettomica, DTI, spettroscopia) e morfometrica, nonché quelli fatti con tecniche avanzate di Risonanza Magnetica nelle malattie neurodegenerative Parkinson, PSP, ALS, Charcot-Marie-Tooth, MSA, FTD-ALS. Altre linee importanti di ricerca hanno riguardato la Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) con la scoperta del *MRI tract profile*, indispensabile per la valutazione accurata e precoce del fascio piramidale che nella SLA è sempre danneggiato. Infine, vale ancora citare le ricerche condotte mediante l'uso della NIRS (near infrared spectroscopy) una tecnologia d'avanguardia per l'analisi del fenomeno BOLD cerebrale in soggetti in movimento.

Inoltre, sono stati effettuati numerosi protocolli di ricerca nel campo dei disordini del movimento, disordini cognitivi, epilessia, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica.

1. **Disordini del movimento:** rappresenta il principale argomento di ricerca e include malattie frequenti e/o severe come la malattia di Parkinson (MP), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), l'atrofia multisistemica (MSA) la degenerazione corticobasale. In questo settore, gli studi principali hanno riguardato l'identificazione e la validazione di nuovi marcatori di imaging per la diagnosi precoce o addirittura preclinica di alcune di queste malattie. Le ricerche più rilevanti hanno consentito di identificare nuovi marcatori per la diagnosi precoce della PSP, sia del tipo Richardson (PSP-RS) che del sottotipo parkinsoniano (PSP-P). Il primo marcatore identificato (Magnetic Resonance Parkinsonism index, MRPI) già identificato dal nostro gruppo nel 2008 è stato testato in questi anni in pazienti con PSP-RS in fase precoce e in fase tardiva. I risultati ottenuti hanno dimostrato la notevole accuratezza di questo marcatore (>90%) nel differenziare i pazienti con PSP-RS, nello stadio possibile e probabile dalla malattia di Parkinson. MRPI è stato anche testato in soggetti con parkinsonismo indeterminato dimostrando la capacità di predire quali soggetti diventano PSP entro due anni di follow-up. Questa scoperta, pubblicata su *Neurology* (IF 8,6) ha avuto risonanza internazionale per il grande interesse legato alla capacità del marcatore di predire l'evoluzione verso la PSP di pazienti con diagnosi incerta. Un'altra scoperta di grande rilevanza, anch'essa pubblicata su *Neurology* (IF 8.6) è stata effettuata nei pazienti con PSP-P, una forma di PSP clinicamente indistinguibile dalla malattia di Parkinson. In questi pazienti, l'uso di MRPI ha consentito di predire la comparsa della paralisi dello sguardo verticale due anni prima della sua manifestazione clinica. Questa evidenza è di grande significato clinico perché offre la possibilità di diagnostica con certezza la PSP-P almeno due anni prima della diagnosi clinica. Le ultime due scoperte riguardano la messa a punto di un nuovo tipo di marcatore, chiamato MRPI 2.0, un'evoluzione del primo tipo (MRPI) che si è rivelato più sensibile e accurato nel distinguere i pazienti con PSP-P da quelli affetti dalla malattia di Parkinson. La più importante scoperta con questo marcatore è stata quella che ha consentito di identificare tra i pazienti con malattia di Parkinson quelli che sviluppavano una PSP-P nell'ambito di un follow-up

di 4 anni. Questa ricerca ha dimostrato che il 10% dei pazienti diagnosticati clinicamente come Parkinson sviluppano negli anni un sottotipo di PSP denominato PSP-P.

Le ultime recentissime scoperte pubblicate riguardano uno studio internazionale sulla valutazione dell'MRPI automatico sia nella PSP-RS che nella forma PSP-P (Mov Disord 2020, Ref. #1) e uno studio internazionale sulla identificazione di un nuovo biomarker semplice e ripetibile, utile per distinguere la PSP dal PD nella pratica clinica (Mov Disord, 2020 Ref#2). Entrambi questi studi sono stati condotti in collaborazione con i più importanti centri internazionali sui disordini del movimento. Un ultimo studio ha riguardato la identificazione di nuovi marcatori per distinguere la PSP dall'idrocefalo normoteso, due patologie che sono difficilmente distinguibili su base clinica. Anche questo studio è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista Mov Disord (2020, Ref #10). Nello stesso anno, su Mov Disord è stato anche pubblicato un secondo studio sull'idrocefalo normoteso e il DAT che ha dimostrato la reversione del danno dopaminergico dopo l'intervento di shunt nei soggetti con idrocefalo normoteso (Mov Disord 2020, Ref#11).

Questi commenti dimostrano come il nostro gruppo è riuscito a pubblicare ben 4 articoli nel 2020 su Mov Disord, la più importante rivista del mondo dei Disordini del Movimento che ha un IF di 8,6, così confermando l'importanza e l'innovatività delle nostre scoperte. Ancora un'altra scoperta legata alla collaborazione con un gruppo internazionale su marcatori di neuroimaging e umorali è stata pubblicata su Park Rel Disord 2020 (Ref#6)

Queste scoperte nel loro insieme dimostrano l'importanza dei biomarcatori per supportare la diagnosi clinica anche in fase precoce e predire la comparsa di una data malattia. Si tratta di evidenze molto rilevanti perché consentiranno il trattamento precoce di malattie oggi incurabili. Altri studi ancora in corso ha già dimostrato la possibilità di fornire un'analisi quantitativa della captazione di fluorodopa nei nuclei della base. E' un risultato preliminare ma di grande rilevanza per la diagnosi e gli studi sulla malattia di Parkinson e Parkinsonismi perché consente di passare dall'analisi qualitativa della captazione di fluorodopa a quella quantitativa ben più precisa, obiettiva e affidabile. Lo studio ancora in corso ha richiesto la messa a punto della sintesi della fluorodopa, un isotopo non facilmente reperibile in Calabria.

2. Epilessie:

I risultati conseguiti nel campo dell'epilessia e delle neuroimmagini negli ultimi 5 anni sono stati i seguenti:

Abbiamo studiato con tecniche di neuroimaging sia tradizionale sia avanzato quali volumetria, voxel-based morphometry, cortical thickness, shape analysis, diffusion tensor imaging ed approcci multimodali in particolare due popolazioni con differente patologia:

2a. soggetti con "epilessia benigna del lobo temporale" dimostrando come le aree cerebrali atrofiche non sono confinate soltanto all'ippocampo ed al lobo temporale ma diffuse ai nuclei della base ed alla corteccia sensori-motoria; e dimostrando inoltre come la presenza della sclerosi ippocampale all'esordio di malattia rappresenti il principale fattore prognostico negativo per sviluppare una farmacoresistenza; inoltre attraverso lo studio della sostanza bianca abbiamo dimostrato, per la prima volta al mondo, come le anomalie della bianca temporale e del corpo calloso differenziano l'epilessia temporale benigna da quella severa che non risponde ai farmaci; quest'ultima scoperta è stata considerata su una recente review sui biomarcatori in epilessia,

pubblicata su *Lancet Neurology* come l'unico biomarcatore diagnostico studiato con l'imaging.

2b. Soggetti con *crisi psicogene (PNES)* dimostrando per la prima volta che regioni motorie e premotorie nell'emisfero cerebrale destro e nel cervelletto bilateralmente giocano un ruolo importante nella patogenesi di questo disturbo dapprima considerato solo un disturbo di conversione.

2c) Le ricerche condotte sulla genetica delle epilessie hanno consentito di rilevare il ruolo importante dell'inibizione GABAergica nella loro eziologia, indipendentemente dal grado di severità. Sono state anche identificate forme recessive di epilessia associate a geni finora implicati nelle forme autosomiche dominanti e, ancora più importante, è stato illustrato un effetto patogeno meno deleterio delle mutazioni in omozigosi rispetto a quelle in eterozigosi sullo stesso gene.

3. **Declino Cognitivo** Per la valutazione del declino cognitivo in imaging sono state messe a punto delle sequenze in RM strutturale e in PET con FDG che hanno consentito la valutazione quantitativa del danno cognitivo nelle diverse aree cerebrali. Più in particolare abbiamo realizzato la suddivisione del cervello nei vari lobi e nelle strutture sottocorticali e per ciascuna struttura o lobo abbiamo ottenuto valori di normalità in soggetti senza declino cognitivo. Tali valori ormai vengono utilizzati per valutare il danno cerebrale; a tal fine viene utilizzato lo Z score valutando il danno come una misura di -2SD rispetto ai valori di controllo.

4. **Sclerosi laterale amiotrofica.** Importanti risultati sono stati ottenuti in questo ambito con studi di trattografia del fascio piramidale nei pazienti affetti dal SLA. Gli studi principali hanno dimostrato che il fascio piramidale è alterato nei pazienti con SLA rispetto ai controlli e che soggetti con SLA limitata al 2 motoneurone hanno in RM alterazioni del fascio piramidale non rilevabili con i potenziali evocati motori. Si tratta di due ricerche di grande importanza perché hanno dimostrato che queste indagini non invasive di RM DTI sono fondamentali per fare diagnosi di SLA anche quando la malattia si presenta apparentemente limitata al 2 motoneurone e in presenza di potenziali evocati motori normali. Tale nuova possibilità diagnostica offre la possibilità di intervenire con idonee strategie terapeutiche in una fase molto precoce di malattia quando ancora la diagnosi di SLA non può essere formulata clinicamente e neurofisiologicamente per l'apparente integrità del fascio piramidale che invece è alterato nelle immagini DTI di RM.