



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRAECIA
DI CATANZARO**

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

Responsabile Prof. Aldo Quattrone

**Professore emerito di Neurologia, Responsabile del Centro di
Ricerche *Neuroscienze* dell'Università Magna Graecia di Catanzaro**

Relazione attività di ricerca 2024

Indice

1. Parametri scientifici del Prof. Aldo Quattrone	p. 3
2. Relazione Attività scientifica. Premesse	p. 4
3. Attrezzature Centro Neuroscienze	p. 6
4. Nuove Attrezzature del Centro Neuroscienze	p. 7
5. Risorse economiche disponibili 2024	p. 9
6. Progetti di ricerca finanziati 2023/2024	p. 11
7. Attività scientifica Responsabile	p. 15
8. Attività scientifica Responsabile nel 2023	p. 29
9. Attività scientifica Responsabile nel 2024	p. 36
10. Pubblicazioni scientifiche Responsabile 2023	p. 51
11. Pubblicazioni scientifiche Responsabile 2024	p. 57
12. Pubblicazioni scientifiche Collaboratori 2024	p. 63
13. Prospetto COAN esercizio 2024	All. 1
14. Prospetto COAN esercizio 2025	All. 2
15. Elenco personale in collaborazione	All.3

Parametri scientifici Prof. Quattrone (SCOPUS)

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

-Research ID: A-6734-2016

-Pubblicazioni totali: 746; Pubblicazioni 2024: 16

-Last author: 64%

- Citazioni totali: 27.295

-Totale h-index: 70

-incluso al N.56.969 su 217.098 dei migliori scienziati

internazionali censiti da ricercatori della Stanford

Universit, USA (Plos Biol 2023, John P. A. Ioannidis,

Kevin W. Boyack , Jeroen Baas, Department of Medicine,

Stanford University)

1. Relazione sulle attività e sui progetti realizzati dal CR

“Neuroscienze” e prospettive future

Premesse

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 che continuerà negli anni successivi integrato da nuovissime linee di ricerca sull'analisi di proteine seriche e sui modelli in vitro nei Parkinsonismi fino al 2030”**. La sede di svolgimento delle attività è ubicata al livello 0 dell'Edificio D (nei locali ex CNR e nei locali già adibiti alla RM 3T PET/MRI Siemens). 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 2024 hanno collaborato in tempi diversi alle attività del CR varie figure professionali a cui si aggiungono unità di personale in formazione, e Dottorandi di ricerca (Allegato).

Nel 2024 alle linee tradizionali di Neuroradiologia si sono aggiunte linee innovative sul ruolo delle proteine seriche nelle malattie neurodegenerative e sulla messa a punto di modelli sperimentali (organoidi) di disordini del movimento come la paralisi sopranucleare progressiva e la malattia di Parkinson in collaborazione con l'Istituto of Biologia Molecolare, del Dipartimento o di Scienze Mediche e Chirurgiche e con il Centro di Ricerche di Biologia Molecolare e Biochimica avanzata del Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, University "Magna Graecia", 88100 Catanzaro.

Questi nuovi progetti puntano a migliorare le conoscenze fisiopatologiche sulle malattie neurodegenerative, al miglioramento della capacità diagnostica in fase precoce di malattia mediante l'uso della "biopsia liquida" e alla valutazione di nuove terapie farmacologiche per queste patologie gravi e incurabili.

Alla luce di questo nuovo progetto è stato creato negli spazi del Centro di neuroscienze un apposito laboratorio di Neuroimmunologia afferente al Centro stesso per l'analisi quantitativa delle proteine nel siero e nei neuroesosomi. Tale Laboratorio è stato dotato di attrezzature d'avanguardia indicate al punto successivo. In questo nuovo Laboratorio svolgeranno attività di ricerca ricercatori già attivi nel Centro di Neuroscienze con competenza specifiche nei dosaggi proteici (Dott. Costanza Cristiani e Dott. Luana Scaramuzzino) e ricercatori /professori del Laboratorio di Immunologia coordinato dal Prof. Iaccino del Dipartimento di

Medicina Sperimentale e Clinica con cui esiste già una collaborazione proficua e attiva che ha portato alla sottomissione nei primi giorni di gennaio 2025 di un lavoro scientifico sul TGF nei neuroesosomi dei pazienti con Paralisi sopranucleare progressiva che è stato sottomesso alla prestigiosa rivista Movement Disorders (IF 8.6)

2. Il Centro di Ricerche Neuroscienze 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 compreso di attrezzatura per valutazione wearable wireless
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. Workstations
8. Attrezzature informatiche avanzate
9. Software specifici per RMN
10. Monitor per esecuzioni task compatibili con ambiente RM

11. Sistema di videoconferenza VideoWall
12. Attrezzatura per analisi cinematica del movimento
13. Potenziali Evocati Multimodali e Elettromiografo
14. NIRS sport per analisi bold wireless
15. Attrezzatura per la valutazione del pull-test
16. Attrezzatura per la valutazione dell'equilibrio posturale
17. Ecografo Philips per valutazione ecogenicità della substantia nigra
18. Attrezzatura per analisi ELISA
19. Quanterix HD-X™ Automated Immunoassay Analyzer (in condivisione con l'unità di Biologia molecolare)

2.1 Nel 2024 sono state acquisite nuove e importanti attrezzature indispensabili per l'analisi MR avanzata e per lo studio delle proteine nei liquidi biologici di pazienti con malattie neurodegenerative

25. Bobina per RM 3T a 32 canali
26. 9 Workstations e 10 PC desktop
27. Jess Automated Western Blot System.
28. Ella™ Automated ELISA

29. Leprechaun

30. xMAP INTELLIFLEX System

31. HD-X Analyzer™ (Simoa)

32. The Exoid EX1

33. FLUOstar Omega, range 240 – 740 nm

Il Centro di Neuroscienze, dotato di una MR/PET ibrida ha acquisito una bobina a 32 canali necessaria per migliorare il Neuroimaging strutturale e funzionale. Il Centro di Ricerche Neuroscienze svilupperà anche nuove linee di ricerca collegate alla realizzazione di vecchi e nuovi isotopi per lo studio delle malattie neurodegenerative realizzati **grazie al ciclotrone**, un'apparecchiatura all'avanguardia per la produzione di radiofarmaci, che andrà ad implementare la piattaforma Neuroscienze. Il Ciclotrone è stato già installato, i lavori si sono conclusi e sono state avviate le procedure per l'attivazione

3. Risorse disponibili del CR Neuroscienze nell'anno 2024

sono di seguito riportate:

<i>RESIDUI ANNO 2023 E PRECEDENTI</i>	€ 1.364.006,54
<i>ENTRATE ANNO 2024</i>	
PROGETTO MOLIM INCASSO RECUPERO SU SAL	€ 195.745,23
PROGETTO MNESYS 30% anticipazione	€ 421.230,00
PROGETTO D3 4 Health spoke 1 25% anticipazione	€ 315.000,00
Progetto Naditemm saldo	€ 190.797,27
proventi da trasferimento fondi Ateneo	€ 75.000,00
Trasferimento da Ateneo per acquisto strumentazione e arredo laboratori	€ 146.400,00
<i>TOTALE ENTRATE ANNO 2024</i>	€ 1.344.172,50
<i>SPESE ANNO 2024</i>	

MATE	€ 16.470,41
NADITEMM	€ 66.101,71
<i>MOLIMM ONCOBRAIN LAB</i>	€ 8.547,46
<i>WEEPIE</i>	€ 239,24
<i>SPESE CR</i>	€ 108.423,73
<i>D3 4Health spoke 1</i>	€ 303.402,67
<i>MNESYS spoke 2</i>	€ 421.893,13
<i>ALTRE SPESE FONDI DIVERSI</i>	€ 13.227,64
<i>TOTALE SPESE ANNO 2024</i>	€ 938.305,99
<i>RESIDUO ANNO 2024</i>	€ 1.769.873,05

4. Progetti di ricerca finanziati e in corso di svolgimento nel 2023/2024

- 1)** Progetto Polo di Innovazione Tecnologia della Salute. Soggetto gestore Biotechnomed scrl -. POR Calabria 2014-2020. Potenziamento tecnologie. Il progetto è stato approvato e finanziato. 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.

- 2)** Partecipazione al PROGRAMMA OPERATIVO FESR FSE CALABRIA 2014/2020 ASSE I AZIONE 1.5.1 e ASSE XII AZIONE 10.5.12 Progetto "Piattaforma NoCovid@UMG". Il progetto è stato presentato, approvato e finanziato con scadenza 31/12/2023. Nell'ambito di tale progetto è prevista l'implementazione, tra le altre, della piattaforma Neuroscienze con l'acquisto di nuove attrezzature nonché il reclutamento di assegnisti di ricerca.

3) 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 attività è previsto per dicembre 2023. 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.

4) 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 sono state reclutati n.. 2 ricercatori a tempo determinato per potenziare le attività della piattaforma Neuroscienze.

- 5) Progetto ECS-MUR - Tech4you - Ecosistemi dell'innovazione sul territorio nazionale da finanziare nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 Componente 2 Investimento 1.5 - Creazione e rafforzamento di "ecosistemi dell'innovazione", costruzione di "leader territoriali di R&S" - finanziato dall'Unione europea - NextGenerationEU – SPOKE 5 – PILOT 5.3.1**
Importo € 2.916.666,66
- 6) CN-MUR - National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology - Potenziamento di strutture di ricerca e creazione di "campioni nazionali" di R&S su alcune Key Enabling Technologies da finanziare nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 Componente 2 Investimento 1.4 - Potenziamento strutture di ricerca e creazione di "campioni nazionali di R&S" su alcune Key Enabling Technologies - finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU. SPOKE 3 € 702.587,91.**
- 7) PE-MUR -Mnesys - tematica Neuroscienze e Neurofarmacologia "Partenariati estesi alle università, ai centri di ricerca, alle aziende per il finanziamento di progetti di ricerca di base" – nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 "Istruzione e ricerca" – Componente 2 "Dalla ricerca all'impresa" – Investimento 1.3, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU. Spoke 2 € 1.404.100,00.**

- 8)** Avviso pubblico del Ministero della Salute, in attuazione degli interventi individuati nell'ambito della Traiettorie 4 – Azione 4.1 del Piano operativo salute, volti alla creazione di Hub delle Scienze della Vita nei settori della Farmaceutica, del Biomedicale e delle Biotecnologie “Biotecnologia, bioinformatica e sviluppo farmaceutico” POS 4. Importo € 12.000.00,00
- 9)** Progetto IN-MOTO approvato dal MISE nell'ambito delle Agevolazioni Finanziarie di cui al Decreto Ministeriale 31 Dicembre 2021 – Accordi Per L'innovazione Importo 2.020.435,00
- 10)** Progetto PNC 0000001 D3 4 Health, - Piano nazionale per gli investimenti complementari al PNRR, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU". Titolo del Progetto D3 FOR HEALTH - SPOKE 3 - Wearable technologies, sensors and biomarkers for care through Digital Twin approaches SPOKE 3 € 1.500.000,00

5. Attività scientifica del Responsabile Prof. Aldo Quattrone

5.1 Attività pregressa e in itinere: sintesi delle principali linee di ricerca

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 (connettistica, 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.

I Disordini del movimento rappresentano il principale argomento di ricerca che 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* 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* 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.

Entrambi questi studi sono stati condotti in collaborazione con i più importanti centri internazionali sui disordini del movimento. Questi risultati 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 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* nel 2020

Il nostro gruppo ha, inoltre, continuato le ricerche sui biomarkers utili per differenziare la malattia di Parkinson dai Parkinsonismi. Più in particolare, sono stati effettuati importanti studi sulla dimensione del 3 ventricolo che, anche sulla base di dati precedenti, appare aumentata nei parkinsonismi rispetto alla malattia di

Parkinson. Per valutare in modo ottimale la dimensione del 3 ventricolo nei soggetti sani, è stata messa punto la misurazione manuale della larghezza del 3 ventricolo definendo in modo preciso le strutture cerebrali di riferimento che devono essere considerate per una corretta esposizione della slice in cui la larghezza del 3 ventricolo può essere misurata con affidabilità anche in misure ripetute. Su queste basi abbiamo investigato questa misura in una larga coorte di soggetti normali (98 soggetti), una coorte di pazienti con malattia di Parkinson (98 pazienti) e in una coorte di pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP). I risultati hanno dimostrato che i pazienti con PSP hanno un 3 ventricolo significativamente più largo dei pazienti con PD e dei soggetti controllo. Per confermare questi dati e generalizzare i nostri risultati abbiamo ripetuto la misurazione della larghezza del 3 ventricolo in una coorte di soggetti normali (133), di pazienti con malattia di Parkinson di insorgenza recente (82 de novo) e in una coorte di pazienti con PSP nelle fasi iniziali di malattia (76). Tutti questi dati sono stati acquisiti da una banca dati internazionale denominata PPMI (Parkinson Progressive Markers Initiative). Questo studio ha avuto grande risalto perché la misurazione della larghezza del 3 ventricolo è una procedura semplice che può essere effettuata anche da un medico non specializzato in neuroradiologia in una situazione ambulatoriale. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista Movement Disorders, la più importante rivista sui disordini del movimento e tra le più prestigiose riviste al mondo di Neurologia.

Nello stesso anno è stato pubblicato un altro studio importante sull'idrocefalo normoteso, una malattia di difficile diagnosi caratterizzata da declino cognitivo, incontinenza urinaria e andatura traballante e a piccoli passi. L'idrocefalo normoteso si associa molto spesso con i segni clinici di Parkinsonismo. Al momento attuale non si sa se si tratta di una comorbidità o invece di un parkinsonismo secondario. Il nostro studio dimostra che il DaT scan, la scintigrafia cerebrale necessaria per dimostrare il danno dopaminergico nella malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi, che è usualmente alterato nei pazienti con idrocefalo normoteso ritorna normale dopo l'intervento di shunt che riporta i ventricoli cerebrali nelle condizioni normali, così dimostrando che il parkinsonismo associato all'idrocefalo è secondario alla dilatazione ventricolare. Queste scoperte sono state pubblicate sulla rivista Movement Disorders.

Nello stesso periodo abbiamo condotto uno studio importante sull'idrocefalo normoteso, mediante l'uso di trattografia in RM che ha messo in evidenza un'alterazione del fascio piramidale che risulta compresso e che questa alterazione è caratteristica di questa malattia differenziandola dai pazienti con PSP e soggetti controllo. Questi risultati sono stati pubblicati sulla rivista Neuroimage: Clin, un'importante rivista di neuroimmagini. Ancora un altro studio di RM che è stato condotto in pazienti con idrocefalo normoteso ha dimostrato che la DTI del corpo calloso consente di discriminare idrocefalo dalla PSP e dalla malattia di Alzheimer

la variante comportamentale della demenza fronto-temporale, un'importante causa di declino cognitivo nei soggetti adulti. Questo studio, pubblicato sull'importante rivista americana **JAMA Netw Open** ha dimostrato che MRPI, un biomarker scoperto dal mio gruppo nel 2008, era importante in quanto consentiva la rilevazione dei partecipanti con patologia 4R, una tauopatia caratteristica della PSP. Sempre nel 2021 sono stati pubblicati importanti articoli sul tremore di riposo, il disturbo più caratteristico della malattia di Parkinson. In particolare, uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista **Movement Disorders** ha dimostrato che il pattern del tremore di riposo è in grado di predire il risultato del DaT scan nei pazienti con questo disturbo, consentendo così di fare la corretta diagnosi anche in assenza di Dat scan (una procedura costosa e non disponibile in tutti gli ospedali). Un altro studio di grande importanza pubblicato sulla rivista **Diagnostics** ha consentito di sviluppare e validare un piccolo strumento, indossabile capace di classificare il pattern del tremore di riposo consentendo di effettuare la diagnosi corretta in ambulatorio senza la necessità di ricorrere all'esame elettromiografico che richiede la presenza di medici specialisti per visualizzare le caratteristiche elettrofisiologiche del tremore di riposo. Queste ricerche hanno condotto a una Review sui devices indossabili per la rilevazione delle caratteristiche elettrofisiologiche del tremore pubblicata su **Frontiers Neurology**.

Sempre nel 2021 abbiamo pubblicato altri studi sulla genetica dei Parkinsonismi e sull'importanza dei miRNA nella classificazione diagnostica di pazienti con malattia di Parkinson e Parkinsonismi degenerativi.

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 e forse neuroprotettivo 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.

Molte di questi studi sono stati fatti coordinando un gruppo internazionale di ricercatori molto esperti in disordini del movimento.

L'attività scientifica svolta nel 2022 ha riguardato diverse linee di ricerca in parte innovative in parte continuazione di studi già in precedenza avviati. Queste linee hanno riguardato a) l'idrocefalo normoteso, un'importante sindrome progressiva caratterizzata da declino cognitivo, incontinenza urinaria e disturbi dell'andatura con decorso progressivo e invalidante in mancanza di adeguato riconoscimento

diagnostico e trattamento chirurgico, b) il disturbo del comportamento in sonno REM (RBD), un sintomo estremamente importante perché considerato un fattore di rischio importante per lo sviluppo della malattia di Parkinson e c) i disordini del movimento tra cui il tremore essenziale, la malattia di Parkinson e la paralisi sopranucleare progressiva.

Quasi tutti gli studi sono stati focalizzati sull'identificazione di nuovi biomarcatori, necessari per la diagnosi precoce di queste malattie che ha un impatto enorme sulle strategie terapeutiche innovative.

1) Idrocefalo normoteso

L'attività di ricerca nel 2022 ha riguardato le stesse linee di ricerca degli anni precedenti che sono state ulteriormente sviluppate e implementate con risultati decisamente nuovi e interessanti che sono stati pubblicati sulla più prestigiose riviste internazionali.

Una linea di ricerca ha riguardato l'ulteriore caratterizzazione dell'idrocefalo normoteso, una sindrome molto complessa e di difficile diagnostica clinica che necessita di un'accurata diagnosi per poter procedere all'intervento chirurgico di shunt che è indispensabile nei pazienti per assicurare il miglioramento della qualità della vita. Questa ricerca ha riguardato la caratterizzazione dell'idrocefalo normoteso e la messa a punto di un metodo di machine learning per differenziare i pazienti con questa sindrome dai pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP), una malattia neurodegenerativa

che ha molti sintomi e aspetti radiologici in comune con l'idrocefalo che rendono la diagnosi differenziale problematica. I risultati di questo studio dimostrano che è possibile usando il machine learning dei dati relativi alla corteccia cerebrali ottenuti con segmentazione da *freesurfer* separare con notevole accuratezza (AUC 95%) i pazienti con idrocefalo normoteso da quelli con paralisi sopranucleare progressiva. Questi risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista *Park. Rel. Disord.* (2022 Oct; 103:7-14. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.007). Un secondo studio sull'idrocefalo normoteso ha dimostrato che alcuni pazienti con dilatazione ventricolare dovuta alla paralisi sopranucleare progressiva presentano le stesse caratteristiche radiologiche dell'idrocefalo normoteso. Questi risultati sono di estrema importanza per identificare questi pazienti ed evitare l'intervento di shunt che potrebbe provocare drammatiche conseguenze in pazienti con PSP e dilatazione ventricolare. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *Neurol Sci.* (2022 Mar;43(3):1783-1790. doi: 10.1007/s10072-021-05594-4. Epub 2021 Sep 9.). Un terzo studio sull'idrocefalo normoteso ha riguardato l'identificazione di un nuovo potente biomarker mediante l'uso della Risonanza Magnetica in diffusione (DTI) per distinguere questa sindrome dalla malattia di Alzheimer e dalla PSP. I risultati ottenuti sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista *J Neurol.* (2022 Apr;269(4): 1978-1988.doi: 10.1007/s00415-021-10762-9. Epub 2021 Aug 24.). L'ultimo studio sull'idrocefalo normoteso ha riguardato l'uso del ciclo di recupero del blink reflex, un'indagine di facile esecuzione e di basso costo, per differenziare i pazienti con questa malattia dai soggetti sani anziani. I risultati ottenuti dimostrano che l'incremento di ampiezza del ciclo di

recupero del blink reflex a ISI di 100-300 ms differenzia con alta significatività i pazienti con idrocefalo dai soggetti anziani normali. Questi dati forniscono un nuovo e potente marcatore di basso costo utile per la diagnosi differenziale tra idrocefalo normoteso e popolazione anziana. Questi risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista internazionale *J Neurol.* (2022 Feb;269(2):1007-1012 doi: 10.1007/s00415-021-10687-3. Epub 2021 Jul 2).

L'attività scelta nel 2022 ha riguardato il disturbo del comportamento in sonno REM (REM Behavioral Disorder, RBD)

2) Disturbo del comportamento in sonno REM

Un'altra importante linea di ricerca ha riguardato l'identificazione automatica del disturbo del comportamento in sonno REM (RBD) mediante l'uso di modelli di machine learning basati sull'algoritmo Random Forest e su quello denominato X-boosting. Questi risultati rappresentano un importante passo in avanti per l'identificazione ambulatoriale del RBD mediante l'uso di modelli di intelligenza artificiale. Questi risultati sono stati pubblicati sulla rivista internazionale ***Diagnostics*** (Basel) 2022 Nov 4;12(11):2689.doi: 10.3390/diagnostics 12112689).

3) Tremore essenziale

Altri studi hanno riguardato lo sviluppo di nuove conoscenze sul tremore essenziale (TE), una malattia spesso familiare che interessa il 10% della popolazione e che comporta notevole sofferenza del paziente nell'esecuzione degli atti comuni della vita quotidiana, come mangiare, vestirsi, scrivere, lavarsi. Le nuove conoscenze su questa importante e diffusa malattia permetteranno di sviluppare nuove strategie terapeutiche per ridurre o eliminare i sintomi fastidiosi e a volte invalidanti. Uno studio in particolare ha rilevato tramite il machine learning nuove caratteristiche di connettività funzionale del tremore essenziale aprendo la via allo sviluppo di nuovi marcatori indispensabile per una diagnosi precisa e precoce di questa malattia. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla rivista *Neurol. Sci.* (2023 Jan; 44(1): 199-207.doi: 10.1007/s10072-022-06400-5. Epub 2022 Sep 20). Un ulteriore studio sul TE ha riguardato la valutazione del danno cerebellare in questo tipo di tremore focalizzando l'attenzione su un confronto tra due diversi sottotipi di TE: il tremore essenziale classico e il tremore essenziale plus. Questo studio ha dimostrato che i due tipi di tremore, pur avendo sintomi diversi, hanno un simile coinvolgimento del cervelletto aprendo una nuova frontiera per la comprensione fisiopatologica di questa importante sindrome. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista internazionale *J Neurol.* (2022 Nov;269(11): 6029-6035.doi: 10.1007/s00415-022-11291-9. Epub 2022 Jul 19). Un terzo studio sul TE ha investigato il profilo cognitivo di questi pazienti dimostrando che una disfunzione cognitiva che coinvolgeva la memoria, la funzione esecutiva e i domini del linguaggio. I

risultati ottenuti in questo studio aprono la strada a nuove terapie farmacologiche del tremore essenziale che comprendono farmaci usati per la malattia di Alzheimer e altri disordini cognitivi come gli antagonisti non competitivi dei recettori NMDA per l'acido glutammico e gli inibitori a livello centrale delle acetilcolinoesterasi. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla rivista *Neurol. Sci.* (2022 Aug;43(8):4811-4820. doi: 10.1007/s10072-022-06045-4. Epub 2022 May 5). Un ultimo studio sul tremore ha riguardato l'identificazione di nuovi marcatori in grado di differenziare il tremore a riposo della malattia di Parkinson dal tremore a riposo presente nel Tremore essenziale plus, una sindrome che assomiglia alla malattia di Parkinson ma che è caratterizzata dalla integrità dei neuroni dopaminergici nigro striatali. Questo studio ha dimostrato che il miglior marcatore per differenziare i due tipi di tremore di riposo è il pattern (o fase) del tremore che si presenta alternante nel tremore parkinsoniano e sincrono nel tremore di riposo associato al tremore essenziale. Questi risultati pubblicati sulla rivista *Neurol. Sci.* (20 Jun;43(6):3621-36. doi: 10.1007/s10072-022-05885-4. Epub 2022 Jan 15) sono importanti per la diagnosi differenziale di queste due malattie che spesso presenta enormi difficoltà specialmente nelle fasi iniziali, in assenza di indagini strumentali costose e complesse come il DAT scan.

4) *Malattia di Parkinson e Parkinsonismi*

La malattia di Parkinson e i Parkinsonismi, con particolare riferimento alla PSP, sono stati oggetto di numerose linee di ricerca di grande interesse i cui risultati sono stati pubblicati su prestigiose riviste internazionali.

Uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista **NPJ Parkinsons Dis** (2022 Sep 28; 8(1): 122.doi: 10.1038/s41531-022-00385-w) ha riguardato la valutazione della connettività funzionale del circuito sensorimotorio cortico-sottocorticale dimostrando che la modulazione di tale attività è legata alla denervazione dopaminergica striatale caratteristica della malattia di Parkinson. Un secondo importante studio pubblicato sulla rivista **J Neurol** (2022 Nov;269(11):5926-5933. doi: 10.1007/s00415-022-11259-9. Epub 2022 Jul 6) ha riguardato lo studio della connettività strutturale nel circuito motorio dei pazienti con SWEDD (*scan without evidence of dopaminergic deficit*), cioè di pazienti che presentano i sintomi clinici della malattia di Parkinson senza però presentare il danno dopaminergico striatale. I risultati di questa ricerca dimostrano il SWEDD è una sindrome eterogenea che presenta un coinvolgimento di differenti circuiti neuronali come il cerebello-talamo-corticale e il nigro striatale che spiegano la eterogeneità della sintomatologia clinica composta da sintomi caratteristici del Parkinson e sintomi tipici dei tremori non parkinsoniani. Uno studio successivo pubblicato sulla rivista **Brain Imaging Behav** (2022 Oct;16(5):2188-2198. doi: 10.1007/s11682-022-00688-9. Epub 2022 May 2) ha dimostrato che esiste la possibilità di differenziare i pazienti con SWEDD da quelli con malattia di Parkinson utilizzando procedure di intelligenza artificiale anche in assenza di dati di imaging caratteristici come il Dat scan.

Un'altra linea di ricerca di grande interesse e prospettiva ha riguardato la diagnosi differenziale tra Parkinson e Parkinsonismi come la PSP. Queste due malattie neurodegenerative presentano molti sintomi in comune e, specie nelle fasi precoci di

malattia, la diagnosi differenziale è molto indaginosa e spesso non conclusiva. Queste difficoltà sono ancora più marcate nella diagnosi differenziale tra PSP-parkinsoniana (PSP-P) e malattia di Parkinson perché queste due forme presentano davvero notevole somiglianza clinica. L'uso delle neuroimmagini ha notevolmente migliorato la capacità diagnostica ma ancora molto deve essere fatto specie nella diagnosi tra PSP-P e malattia di Parkinson. Un nostro studio recente pubblicato sulla più prestigiosa rivista internazionale dei Disordini del movimento **Mov Disord** (2022 Jun;37(6):1272-1281. doi: 10.1002/mds.28992. Epub 2022 Apr 11) ha messo a punto un nuovo e accurato biomarker per differenziare la PSP-P dalla malattia di Parkinson. Sempre nello stesso periodo abbiamo pubblicato una review importante e esaustiva sui vantaggi delle misure planimetriche in Risonanza Magnetica per differenziare il Parkinson dalla PSP **Brain Sci** (2022 Jul 20;12(7): 949.doi: 10.3390/brainsci12070949). Un ulteriore studi in collaborazione con un gruppo di ricercatori internazionali ha confermato l'uso del MRPI, un biomarcatore scoperto dal nostro gruppo di ricerca, per differenziare la PSP da altre malattie neurodegenerative con simili profili clinici. Questi risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista **JAMA Netw Open** (2022 Apr 1;5(4):e229588. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9588).

5.2 Attività scientifica del Responsabile svolta nel 2023

L'attività scientifica nel corso del 2023 è stata svolta su temi di ricerca già affrontati negli anni precedenti che riguardano i parkinsonismi degenerativi e il tremore essenziale.

1. Malattia di Parkinson e Parkinsonismi

Nel corso di questo anno la più importante linea di ricerca in questo ambito è stata lo studio dell'instabilità posturale, un disturbo comune nelle malattie neurodegenerative che è causa di grave disabilità e morte. Infatti, le conseguenze più comuni dell'instabilità posturale sono le cadute improvvise spesso causa di fratture gravi agli arti superiori e inferiori cui consegue di solito un peggioramento della capacità deambulatoria e perfino nei casi avanzati l'assistenza con carrozzina e l'allettamento.

L'instabilità posturale con le cadute è una delle principali cause di disabilità e morte dei soggetti anziani e la principale causa di morte nei pazienti con malattie neurodegenerative come la paralisi sopranucleare progressiva, l'atrofia multisistemica, la degenerazione corticobasale e la malattia di Parkinson.

Al momento attuale non si conosce il meccanismo fisiopatologico alla base dell'instabilità posturale né le aree cerebrali coinvolte nella genesi di questo grave disturbo. Questa linea di ricerca ha preso in esame sia l'instabilità posturale della malattia di Parkinson che quella tipica della paralisi sopranucleare progressiva.

Lo scopo principale di questi studi è stato quello di identificare le aree cerebrali coinvolte nell'instabilità posturale per elucidare i meccanismi fisiopatologici alla base di questo disturbo al fine di sviluppare nuove strategie terapeutiche sia farmacologiche che riabilitative.

La prima ricerca in questo settore ha riguardato la malattia di Parkinson. Come è noto, il Parkinson presenta due sottotipi principali: la forma tremorigena, poco sensibile alla terapia con levodopa ma ad andamento tendenzialmente benigno e la forma bradicinetico-rigida più sensibile alle terapie con farmaci dopaminergici ma caratterizzata da gravi disturbi con l'instabilità posturale. Questo secondo tipo di malattia di Parkinson viene definito con l'acronimo PIGD (postural instability gait disorders) proprio a sottolineare l'importanza di questi sintomi assiali nella prognosi della malattia di Parkinson.

Il primo lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista **J Neurol** nel 2023 (*Neuroimaging correlates of postural instability in Parkinson's disease. Quattrone A, Calomino C, Sarica A, Caligiuri ME, Bianco MG, Vescio B, Arcuri PP, Buonocore J, De Maria M, Vaccaro MG, Quattrone A. J Neurol. 2023; doi:*

10:1007/s00415-023-12136-9. Online ahead of print) ha comparato usando la VBM in RM un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson con instabilità posturale con un gruppo di parkinsoniani senza instabilità posturale. I risultati ottenuti dimostrano che i parkinsoniani con instabilità posturale differiscono da quelli senza questo disturbo in quanto presentano un'alterazione del giro frontale inferiore che, grazie a questo studio, viene identificato come l'area cerebrale più importante per lo sviluppo di instabilità posturale nella malattia di Parkinson. Queste ricerche aprono la strada a future strategie terapeutiche, come per esempio l'uso della TMS nel trattamento di questo grave sintomo.

La seconda ricerca sull'instabilità posturale è stata effettuata nei pazienti affetti da Paralisi sopranucleare progressiva che è la malattia in cui l'instabilità posturale rappresenta il sintomo cardine ed è causa di gravi cadute con disabilità severa che spesso conduce alla morte dei pazienti. Questa ricerca (*Neuroimaging correlates of postural instability in Progressive Supranuclear Palsy* (Camilla Calomino¹, Andrea Quattrone, Alessia Sarica, Maria Giovanna Bianco, Federica Aracri, Marida De Maria, Jolanda Buonocore, Maria Grazia Vaccaro, Basilio Vescio, Aldo Quattrone. *Parkinsonism Relat Disord* 2023; Aug: 113:10576, doi 10.1016/j.parkreldis.2023.105768. Epub 2023 Jul 19) condotta mediante l'uso della RM 3T e della VBM (Voxel-Based Morphometry) in un campione numeroso di soggetti con PSP ha confermato l'importanza del giro

frontale inferiore come sede principale delle alterazioni corticali che si associano alla comparsa di instabilità posturale.

Un altro importante lavoro sulla paralisi sopranucleare progressiva, pubblicato sulla prestigiosa rivista **J Neurol** (IF: 6.0) nel 2023 (*Differentiating between common PSP phenotypes using structural MRI: a machine learning study. Andrea Quattrone, Alessia Sarica, Jolanda Buonocore, Maurizio Morelli, Maria Giovanna Bianco, Camilla Calomino, Federica Aracri, Marida De Maria, Basilio Vescio, Maria Grazia Vaccaro, Aldo Quattrone* **J Neurol.** 2023 Nov;270(11):5502-5515. doi: 10.1007/s00415-023-11892-y. Epub 2023 Jul 2) ha riguardato l'uso del machine learning in RM3T per differenziare le due forme principali di PSP: la forma di Richardson (PSP-RS) e la forma PSP-parkinsoniana (PSP-P). la diagnosi differenziale tra questi due sottotipi è estremamente difficile clinicamente in quanto molti disturbi come il deficit oculomotorio verticale e l'instabilità posturale si sovrappongono. Differenziare PSP-RS dalla forma di PSP-P è tuttavia estremamente importante in quanto questi due tipi hanno prognosi diverse con la forma RS molto più severa e disabilitante della forma PSP-P. Questo studio ha permesso di differenziare la forma RS dalla forma P con un'accuratezza estremamente elevata (AUC 0.93) che consente al clinico di programmare strategie terapeutiche e riabilitative individualizzate.

2. Tremore Essenziale

La seconda linea di ricerca, che ha continuato gli studi precedenti, è stata focalizzata sul Tremore essenziale, una delle malattie neurodegenerative più frequenti (colpisce quasi il 10% della popolazione). Pur non essendo una malattia grave con prognosi severa o infausta, come la paralisi sopranucleare progressiva, il tremore essenziale comporta una rilevante disabilità in quanto compromette, spesso gravemente, la qualità della vita quotidiana. I pazienti con tremore essenziale, infatti, presentano notevoli limitazioni in atti della vita quotidiana come farsi la barba, mangiare, bere e vestirsi per la presenza di un tremore posturale e d'azione che compromette la precisione dei movimenti.

Un primo studio (*Cortical involvement in essential tremor with and without rest tremor: a machine learning study* Maria Giovanna Bianco, Andrea Quattrone, Alessia Sarica, Federica Aracri Camilla Calomino, Maria Eugenia Caligiuri, Fabiana Novellino¹, Rita Nisticò, Jolanda Buonocore, Marianna Crasà, Maria Grazia Vaccaro, **Aldo Quattrone**. *J Neurol* 2023 Aug;270(8):4004-4012. doi: 10.1007/s00415-023-11747-6. Epub 2023 May 5) è stato condotto con l'uso della tecnica del Machine learning per differenziare i due tipi principali di Tremore essenziale: il primo caratterizzato da tremore posturale e cinetico e il secondo caratterizzato anche dalla presenza del tremore di riposo, un sintomo tipico della malattia di Parkinson. L'uso del machine learning in RM 3T ha permesso di

distinguere i due tipi di tremore, clinicamente molto simili, con un'accuratezza elevata (AUC 0.86). Il nostro studio ha anche dimostrato un maggiore coinvolgimento delle aree fronto-temporali nei pazienti con tremore essenziale con riposo probabilmente legato al danno cognitivo presente in questi pazienti.

Un secondo studio che rappresenta una grande novità nell'ambito degli strumenti medici disponibili sul mercato per la diagnosi di tremore essenziale è stato pubblicato su Bioengineering nel 2023 (*Development of a new wearable Device for the characterization of hand tremor. Vescio B, De Maria M, Crasà M, Nisticò R, Calomino C, Aracri F, Quattrone A, **Quattrone A.** Bioengineering 2023; 30:1025*)

Questo studio è stato focalizzato sullo sviluppo di un nuovo device capace di rilevare non solo la presenza di tremore ma di identificare il pattern del tremore, una caratteristica elettrofisiologica estremamente importante per determinare la natura del tremore e cioè se di tipo parkinsoniano (DAT positivo) o non parkinsoniano (DAT negativo). Questo device estremamente piccolo e facilmente indossabile consente di distinguere i due tipi di tremore senza ricorrere al DAT scan, una metodica scintigrafica complessa e costosa disponibile solo in Ospedali di grandi dimensioni e all'avanguardia diagnostica. Si tratta di una ricerca di grande interesse che è alla base di un prossimo studio internazionale che prevede la partecipazione di Centri neurologici in Germania, UK e Spagna a cui sarà fornito il nostro device per la validazione su coorti indipendenti internazionali.

Nel caso di validazione positiva, il nostro device, già brevettato (concessione 11/09/2023 N. 102021000019793), consentirà alle regioni europee e ai Paesi meno sviluppati di ottenere facilmente la diagnosi differenziale tra tremore parkinsoniano e non parkinsoniano senza l'uso del DAT scan con notevole risparmio di tempo e di risorse economiche.

3. Altre linee di ricerca

Altre linee di ricerca hanno riguardato la malattia di Charcot-Marie-Tooth, una malattia geneticamente determinata che provoca un grave danno dei nervi periferici, specie degli arti inferiori, con importanti conseguenze sulla capacità deambulatoria e, nei casi più gravi, sull'autonomia dei pazienti che nelle fasi finali spesso sono costretti all'uso di appoggio o della carrozzina per deambulare in modo autonomo. Su questa malattia sono stati fatti molti studi a cui abbiamo partecipato e, al momento, facciamo parte del Registro Nazionale della Charcot-Marie-Tooth. Il gruppo di studio di cui siamo parte attiva ha prodotto 3 lavori nel 2023 (2 pubblicati su Eur Neurology e 1 su J Neurology) su vari aspetti della malattia. Dallo spettro clinico alla valutazione della fatica e, infine, allo studio della sonnolenza diurna in questa malattia genetica. Gli studi contribuiscono in modo sostanziale alla conoscenza di questa malattia al momento incurabile su cui è importante conoscere nel dettaglio la prognosi e l'impatto sulla qualità della vita quotidiana.

Altri studi hanno riguardato l'identificazione di mutazioni nel gene ANXA 1 nei pazienti italiani con malattia di Parkinson ad esordio precoce. Anche in questo caso si tratti di studi innovativi nel Parkinson giovanile che a differenza di quello insorgente in tarda età ha una forte componente ereditaria prevalentemente di tipo recessivo

5.3 Attività scientifica del Responsabile svolta nel 2024

L'attività scientifica nel corso del 2024 è stata svolta su temi di ricerca già affrontati negli anni precedenti che riguardano i parkinsonismi degenerativi e il tremore essenziale che sono stati ulteriormente sviluppati nel 2024.

Le pubblicazioni che includono il nome del Responsabile riportano come affiliation “Centro di Neuroscienze, Università Magna Graecia”

5.3.1 Studi di Neuroimaging: Malattia di Parkinson e Parkinsonismo

Una importante linea di ricerca è quella **sull'instabilità posturale** nella malattia di Parkinson (PD). Si tratta di una ricerca importante perché l'instabilità posturale è causa di cadute rovinose che spesso esitano nella frattura del femore. Come è noto,

le cadute con frattura di femore sono la principale causa di allettamento, invalidità e mortalità nei soggetti anziani. La conoscenza delle cause di instabilità, dunque, appare estremamente importante per la prevenzione delle cadute e della grave disabilità. Su questo argomento, i risultati delle ricerche effettuate in questo periodo sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista **J Neurol** (IF 4.8) nel 2024 (*Neuroimaging correlates of postural instability in Parkinson's disease. Quattrone A, Calomino C, Sarica A, Caligiuri ME, Bianco MG, Vescio B, Arcuri PP, Buonocore J, De Maria M, Vaccaro MG, Quattrone A. J Neurol. 2024; 2:1910-1920; doi: 10:1007/s00415-023-12136-9*). In questo studio sono stati comparati, mediante l'uso della VBM in RM, un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson con instabilità posturale con un gruppo di parkinsoniani senza instabilità posturale. I risultati ottenuti dimostrano che i parkinsoniani con instabilità posturale differiscono da quelli senza questo disturbo in quanto presentano **un'alterazione del giro frontale inferiore** che, grazie a questa ricerca, viene identificato come l'area cerebrale più importante per lo sviluppo di instabilità posturale nella malattia di Parkinson. Queste ricerche aprono la strada a future strategie terapeutiche, come per esempio l'uso della TMS nel trattamento di questo grave sintomo.

Un secondo studio su questo argomento ha investigato l'importanza **del corpo calloso** nei pazienti instabili con Paralisi sopranucleare progressiva (PSP) o malattia di Parkinson. Si è trattato di uno studio di imaging multimodale che ha messo in luce l'importanza del corpo calloso nell'instabilità tipica di queste due

gravi malattie neurodegenerative. Questa ricerca è stata pubblicata nel 2024 sulla prestigiosa rivista *Neuroimage Clin* (2024; 43:103642. Doi 10.1016/j.nicl.2024.103642. *Corpus callosum damage in PSP and unsteady PD patients: a multimodal MRI study.*

5.3.2 Studi di Neuroimaging: Tremore essenziale

La seconda importante linea di ricerca che è stata intrapresa da diversi anni è quella dedicata allo studio del tremore essenziale, una malattia estremamente frequente nella popolazione. Si calcola infatti che dal 5 all' 8% della popolazione sopra 60 anni soffre di tremore essenziale.

Il tremore essenziale presenta due diverse forme con caratteristiche cliniche diverse; la prima è caratterizzata da tremore prevalentemente posturale degli arti superiori (Tremore essenziale classico), la seconda, recentemente definita Tremore essenziale plus associa al tremore posturale anche il tremore di riposo che è tipico della malattia di Parkinson. Su queste due forme di tremore sono stati condotti due diversi studi: il primo ha previsto una combinazione di dati elettrofisiologici e di RM strutturale, il secondo studio ha utilizzato una nuovissima tecnica di RM funzionale detta Trattografia differenziale. Entrambi gli studi sono stati diretti alla caratterizzazione dei due sottotipi di tremore essenziale. Al momento non si sa se queste due diverse forme cliniche

corrispondono a due sottotipi della stessa malattia, a due malattie diverse (comorbidità di tremore essenziale e Parkinson) e a una evoluzione nel tempo del tremore essenziale classico. I nostri studi dimostrano che si tratta di due diversi sottotipi della stessa malattia che presentano diversi pattern trattografici e diverse alterazioni della thickness corticale. Queste ricerche importanti, che hanno gettato una nuova luce su una problematica ancora dibattuta e aperta, sono state pubblicate nel 2024 su Front Neurology e su Neuroimage Clin (2025).

Nel primo studio (**Combined cortical thickness and blink reflex recovery cycle to differentiate essential tremor with and without resting tremor.**

Calomino C, Quattrone A, Bianco MG, Nisticò R, Buonocore J, Crasà M, Vaccaro MG, Sarica A, Quattrone A. Front Neurol. 2024 Feb 23;15:1372262.

doi: 10.3389/fneur.2024.1372262) abbiamo usato una combinazione di cortical thickness a blink reflex recovery cycle per distinguere le due forme di tremore essenziale. I risultati ottenuti dimostrano l'utilità di combinare dati elettrofisiologici come il ciclo di recupero del blink con dati di MRI per distinguere accuratamente pazienti con tremore essenziale classico da quelli con tremore essenziale associato a tremore di riposo (tremore essenziale plus) permettendo così una migliore classificazione dei pazienti con tremore essenziale.

La seconda ricerca, invece, ha dimostrato mediante l'uso della trattografia differenziale, una nuovissima tecnica che mette in evidenza i diversi fasci di fibre del cervello e ne quantifica possibili alterazioni, che i tremori essenziali classici e

quelli con tremori di riposo presentano due differenti patterns di fibre cerebrali coinvolte così sottolineando l'esistenza di due differenti sottotipi di imaging nel tremore essenziale. I risultati di questa ricerca accettati nel 2024 sono stati recentissimamente pubblicati sulla prestigiosa rivista Neuroimage Clin. **(Differential tractography identifies a distinct pattern of white matter alterations in essential tremor with or without resting tremor. Sarica A, Gramigna V, Arcuri F, Crasà M, Calomino C, Nisticò R, Bianco MG, Quattrone A, Quattrone A. Neuroimage Clin. 2025 Jan 11;45:103734. doi: 10.1016/j.nicl.2025.103734. Online ahead of print. PMID: 39808)**

5.3.3. Studio di proteine nei liquidi biologici

5.3.3.1 Studio di proteine nel siero

Il nostro Centro di Neuroscienze in quest'ultimo anno (2024) ha già condotto importanti ricerche in questo campo che hanno riguardato l'analisi nel siero di diverse proteine potenzialmente coinvolte nella malattia di Parkinson e nella Paralisi sopranucleare progressiva. Si tratta soprattutto di proteine della serie sinucleina (sinucleina totale, sinucleina fosforilata 129, sinucleina oligomerica), un gruppo di proteine coinvolte nella malattia di Parkinson che oggi è denominata sinucleinopatia e un gruppo di proteine della serie tau (Tau totale, tau3R, tau4R, tau fosforilata 396, Tau fosforilata

181, Tau fosforilata 202-AT8) coinvolte nella Paralisi sopranucleare progressiva che è appunto definita una Tauopatia. I risultati ottenuti in collaborazione con Laboratorio di Biologia molecolare e con il Centro di Ricerche sulla Biochimica Avanzata e Biologia Molecolare dell'Università Magna Graecia di Catanzaro sono stati recentemente pubblicati su diverse riviste internazionali (Ref. 2,4,5,10,13 Elenco pubblicazioni 2024).

Questi risultati hanno rivelato un ruolo potenzialmente importante di alcune proteine della specie sinucleina e tau, come la sinucleina oligomerica e diverse forme di tau fosforilata nei disordini del movimento indagati (PSP e PD) sia per quanto riguarda la capacità di differenziare le varie forme di malattie neurodegenerative che la possibilità di valutare la gravità delle malattie stesse, indispensabile per i trials clinici.

Nel nuovo progetto 2025-2030 sarà ampliato il numero di proteine da investigare eventualmente selezionate sulla base di dati di screening proteico ottenuto mediante tecniche di Proximity Elongation Assay che permettono un'analisi di numerosissime proteine nelle diverse malattie. I risultati di questo screening saranno validati mediante l'uso di tecniche quantitative più tradizionali come ELISA, ELLA e SIMOA in gruppi numerosi di pazienti con diversi disordini del movimento come PSP, PD, Tremore essenziale, MSA e CBS.

Parkinsonismi e proteine seriche

Un'altra linea di ricerca ha riguardato lo studio della proteina Neurofilament light (NFL) nel siero dei pazienti con malattia di Parkinson e con Paralisi sopranucleare progressiva. Uno studio, pubblicato nel 2014 sulla rivista Parkinsonism Related Disorders ha dimostrato che la combinazione dei valori della proteina Neurofilament light (NFL) dosata nel siero e la misurazione della larghezza del 3° ventricolo misurata mediante RM migliorava l'accuratezza di queste due misure considerate separatamente per differenziare la malattia di Parkinson dalla Paralisi sopranucleare progressiva, due parkinsonismi che presentano segni in comune e che a volte sono indistinguibili clinicamente (*Park Rel Disord. 2024; 123 doi:10.1016/parkreldis 2024 106978; Combined blood Neurofilament light chain and third ventricle width to differentiate Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease: A machine learning study*).

Sempre nell'ambito di questo nuovo filone di ricerca sulle proteine e le malattie neurodegenerative, nel 2024 abbiamo investigato il ruolo di diverse proteine ematiche nella diagnostica della malattia di Parkinson e della Paralisi sopranucleare progressiva. Lo scopo principale di queste ricerche è di individuare un pattern proteico che possa essere utile per diagnosticare con accuratezza queste malattie realizzando la cosiddetta "biopsia liquida."

In questo ambito abbiamo investigato diversi tipi di proteine tau valutando la possibile correlazione con la paralisi sopranucleare progressiva valutata

cl clinicamente e mediante MRI. Delle diverse forme di proteine tau, solo la ptau396 è risultata dosabile nel siero e mostrava valori che correlavano con lo score clinico della PSP suggerendo la sua utilità per valutare lo stadio clinico della PSP mediante analisi del sangue. Questa ricerca di grande interesse per i potenziali risvolti nei trials clinici è stata pubblicata nel 2024 (*Serum tau species in Progressive supranuclear palsy: A Pilot study. Diagnostics, 2024, 14:2746*).

Un'altra ricerca nel campo delle proteine ematiche e malattie neurodegenerative riguarda la correlazione tra proteine ematiche dosate mediante Proximity Elongation assay and ELISA. Noi abbiamo identificato 5 diverse proteine ematiche (TFF3, CPB1, OPG, CNTN1, TIMP4) che mostravano differenti livelli tra PSP e PD con una buona performance (AUC: 0.892) nel differenziare tra queste due malattie quando analizzate mediante machine learning. La proteina CPB1 mostrava una buona correlazione con la gravità dei sintomi parkinsoniani suggerendo la sua utilità nella pratica clinica specialmente nei trials clinici. I risultati di questa ricerca sono stati pubblicati nel 2024 su In Mol Sci (*Proximity Elongation Assay and ELISA for the identification of serum diagnostic biomarkers in Parkinson's disease and Progressive supranuclear Palsy In.Mol. Sci. 2024; 25:11663 doi 10.3390/ijms25211663*).

Un'ulteriore ricerca nel campo delle proteine ha investigato la possibile correlazione tra la sinucleina oligomerica (considerata la più importante forma di sinucleina nel PD) e la ptau181, una forma di tau importante per la PSP e

l'Alzheimer. Questo studio ha dimostrato che la sinucleina oligomerica correlava positivamente con la severità della malattia di PD dimostrandosi un utile biomarker per valutare mediante analisi di sangue la gravità del Parkinson. I risultati di questa ricerca sono stati pubblicati nel 2024 su *Int. J. Mol Sci. (Serum oligomeric- α -synuclein and p-tau-181 in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. 2024, 25:6882. Doi: 10.3390/ijm,s25136882).*

Un ultimo studio sulle proteine ematiche e in particolare sulla α -synucleina è stato condotto usando come modello non più il siero ma gli eritrociti che, come è noto, hanno un contenuto elevato di questa proteina. I risultati di questo studio suggeriscono che la sinucleina contenuta negli eritrociti può rappresentare un potenziale biomarcatore molecolare per la diagnosi differenziale e lo staging della PSP. I risultati di questa interessante e innovativa ricerca sono stati pubblicati nel 2024 su *Biomedicines Erythrocytic α -synuclein in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: A pilot study, 2024; 12:2510. Doi: 10.3390/biomedicines 12112510.*

5.3.3.2 Misurazione delle proteine nei neuroesosomi

Nell'ambito dei progetti di studio dei parkinsonismi e proteine ematiche, una importante linea di ricerca ha riguardato la determinazione di proteine nei neuroesosomi. Questo approccio è di fondamentale importanza in quanto i neuroesosomi rappresentano il “modello serico cerebrale” esaminato però in

periferia. Per certi aspetti equivalgono all'analisi delle proteine nel liquido cefalorachidiano che, però, richiede un approccio cruento come la puntura lombare. I neuroesosomi, invece, sono estratti dal siero attraverso una complessa procedura di isolamento e caratterizzazione. Lo studio, dunque, delle proteine nei neuroesosomi consente di avere un approccio simil-liquorale e di valutare le proteine che possono avere importanza per il compartimento cerebrale. I neuroesosomi oggi sono una tecnica d'avanguardia che ha suscitato un grande interesse nella comunità scientifica perché offre la capacità di indagare variazioni di proteine in periferia (neuroesosomi) che però rispecchiamo variazioni all'interno del sistema nervoso centrale.

Nel 2024 abbiamo cominciato ad esaminare proteine importanti per la malattia di Parkinson, come α -synuclein, sinucleina oligomerica e sinucleina p129, quest'ultima una proteina caratterizzante i corpi di Lewy, che sono una caratteristica patologica della malattia di Parkinson. Contemporaneamente stiamo mettendo a punto la caratterizzazione nei neuroesosomi delle proteine importanti nella PSP, come la ptau, la ptau396, la ptau181, la ptau202 (AT8). La maggior parte di queste proteine sono state già da noi misurate nel siero ma la determinazione nei neuroesosomi offrirà il grande vantaggio di imitare la distribuzione cerebrale.

Una proteina che abbiamo già pienamente investigato nei neuroesosomi è il TGF (*transforming growth factor*), una proteina presente in periferia (siero) ma

anche nei neuroesosomes e nel cervello dove svolge funzioni complesse sia tipo infiammatorio che antiinfiammatorio. Questa proteina potrebbe avere un ruolo importante per il suo coinvolgimento nei meccanismi infiammatori anche nelle malattie neurodegenerative in cui oggi si ipotizza un'alterazione dei meccanismi infiammatori come causa o concausa della neurodegenerazione. Nel 2024, abbiamo investigato la presenza di questa proteina nei neuroesosomes di pazienti con malattia di Parkinson, con Paralisi Sopranucleare Progressiva con Atrofia multisistemica (MSA) e nei soggetti controllo. Questo esperimento ha fornito risultati eccezionali dimostrando che il TGF è enormemente aumentato solo nella PSP mentre ha valori normali nel PD, MSA e soggetti controllo. L'aumento notevole riscontrato nella PSP permette di differenziare con accuratezza del 100% i pazienti con PSP da quelli con PD, MSA e dai soggetti controllo offrendo, per la prima volta, la possibilità di effettuare una "biopsia liquida" per confermare la diagnosi clinica di PSP. Si tratta di un risultato eccezionale e unico al mondo che permette di valutare in vivo la diagnosi clinica di PSP mediante un semplice prelievo ematico. I risultati di questo studio sono stati sottomessi a **Movement Disorders** (IF 8.1), la più importante rivista internazionale dei disordini del movimento ("**Neuronally-Derived Extracellular Vesicles TGF-beta 1 levels in Progressive Supranuclear Palsy**" by *Selena Mimmi, PhD,^{1§} Elvira Immacolata Parrotta, PhD,^{2§} Anna Maria Tolomeo, PhD,³ Domenico Maisano, PhD,⁴ Valentina Crapella,⁵ Elisabetta Pingitore,⁵ Khushboo*

Fatima,⁵ Anna Maria Zimbo,⁵ Mariagrazia Talarico, PhD,² Costanza Maria Cristiani, PhD¹ Luana Scaramuzzino, PhD¹ Desirée Valente, MSc,⁵ Clara Zannino, MSc,⁵ Gianni Cuda, MD,⁵ Aldo Quattrone, MD¹ Enrico Iaccino, PhD,^{5,} Andrea Quattrone, MD,^{1,6,°} submitted*

Queste ricerche hanno condotto alla progettazione e realizzazione quasi completa di un nuovo laboratorio afferente al Centro di Ricerche Neuroscienze, dedicato proprio alle ricerche sui neuroesosomi. Questo laboratorio, denominato Laboratorio di Neuroimmunologia, è ubicato nell'Edificio D livello 0 ex locali CNR ospiterà i ricercatori e Tecnologi già afferenti al Centro attualmente coinvolti nelle misurazioni di proteine mediante seriche mediante dosaggio ELISA e SIMOA (Dr.ssa Costanza Cristiani e Dott. Luana Scaramuzzino) a cui si aggiungeranno ricercatori provenienti dal Laboratorio di Immunologia coordinato dal Prof. Enrico Iaccino soprattutto per le ricerche sui neuroesosomi. Nello specifico, il laboratorio di Neuroimmunologia, potrà avvalersi delle seguenti nuove attrezzature già acquistate (vedi elenco nuove attrezzature punto 2.1) e qui di seguito dettagliate proprio per attivare la linea di ricerca su menzionata sui neuroesosomi:

1.Jess Automated Western Blot System. Lo strumento esegue immunoassay capillari e analisi Western blot completamente automatizzate, eliminando la complessità degli immunoassay tradizionali come Western blot e colmandone le carenze.

2.Ella™ Automated ELISA. È una piattaforma ELISA automatizzata da banco di ultima generazione progettata per fornire dati accurati e riproducibili senza passaggi

manuali. Utilizzando un design microfluidico unico, i test Simple Plex™ della piattaforma Ella sono completamente convalidati, altamente sensibili e possono testare fino a 8 analiti contemporaneamente in meno di 90 minuti.

3.Leprechaun. Il sistema Leprechaun è stato progettato specificamente per soddisfare le esigenze dei ricercatori nel campo delle Vescicole Extracellulari fornendo una risposta simultanea alle esigenze di quantifica, classificazione dimensionale e fenotipizzazione. Il supporto microarray al cuore della tecnologia consente di effettuare diverse misure in parallelo utilizzando un grande numero di sonde, aumentando notevolmente la produttività e specificità dell'analisi.

4.xMAP INTELLIFLEX System. La tecnologia Luminex xMAP® integrata nell'Intelliflex consente la cattura simultanea di fino a 500 analiti da una singola reazione, ottimizzando l'uso del campione e riducendo il tempo di analisi. Le caratteristiche distintive dell'Intelliflex includono un ampio intervallo dinamico di oltre 5,5 log, il che riduce la necessità di ripetere gli esperimenti a causa di valori fuori range. Inoltre, l'interfaccia utente intuitiva facilita l'ottimizzazione dei flussi di lavoro e la raccolta di informazioni sulle prestazioni. Con un tempo di lettura di una piastra da 96 pozzetti in meno di 20 minuti e una piastra da 384 pozzetti in meno di 75 minuti, l'Intelliflex rappresenta una significativa riduzione dei tempi di attesa rispetto ad altre tecnologie.

5.HD-X Analyzer™. È una piattaforma di immunoanalisi basata su microsfere Simoa® completamente automatizzata. La tecnologia Simoa® ha fornito il gold standard per il rilevamento precoce dei biomarcatori nel sangue, nel siero o nel plasma, con la capacità di quantificare proteine che sono molto inferiori al livello di quantificazione (LoQ). La tecnologia di immunoanalisi digitale e il laboratorio Accelerator certificato CLIA hanno supportato la ricerca che promuove la comprensione e la gestione delle malattie in neurologia, oncologia, immunologia, cardiologia e malattie infettive. In particolare, il sistema HD-X offre importanti miglioramenti della produttività, maggiore flessibilità per l'utente, sensibilità impareggiabile e le migliori prestazioni di analisi della categoria in un ampio menu di analisi per potenziare la ricerca sui biomarcatori e accelerare lo sviluppo di farmaci.

6.The Exoid EX1. Exoid è l'ultimo strumento di Izon per misurare le caratteristiche fisiche delle nanoparticelle in soluzione. Basato sui principi di Tunable Resistive Pulse Sensing (TRPS), Exoid consente misurazioni precise di dimensioni delle particelle, concentrazione e potenziale zeta, utilizzando un nanoporo di dimensioni adeguate che consente misurazioni entro un intervallo di dimensioni definito. I dati ad alta risoluzione unici che possono essere ottenuti utilizzando Exoid consentono di confrontare i campioni con sicurezza

6.0 Organoidi

Questa importante linea di ricerca è stata messa a punto nel 2024 realizzando un organoide di PSP e organoidi di soggetti controllo. Questo modello sperimentale in vitro di PSP offre il vantaggio unico di studiare tutti i meccanismi molecolari coinvolti in questa grave malattia degenerativa e di valutare gli effetti di sostanze su proteine e miRNA. L'importanza di questo modello in vitro è enorme perché consente non solo di studiare le proteine coinvolte nella malattia e di verificare la loro variazione nel tempo ma anche permette di testare potenziali terapie capaci di modificare l'assetto proteico responsabile della malattia. E' una linea di ricerca estremamente innovativa potenzialmente capace di trovare la spiegazione fisiopatologica che sottende lo sviluppo della malattia e testare nuovi farmaci utili ai fini terapeutici.

Questa ricerca è stata effettuata in collaborazione con il Laboratorio di Biologia molecolare e con il Centro di Ricerche sulla Biochimica Avanzata e Biologia Molecolare dell'Università Magna Graecia di Catanzaro. Si tratta di una linea di ricerca estremamente innovativa se si tiene conto che allo stato attuale nel mondo non sono stati realizzati modelli in vitro di organoidi nella PSP sporadica. In questo studio è stato realizzato il primo modello in vitro di organoide di PSP che presentava tutte le caratteristiche molecolari e patologiche della malattia. I risultati di questo studio sono stati accettati e pubblicati dalla prestigiosa rivista

Annals of Neurology (IF 8.1) (2025; 00:1-15; DOI: 10.1002/ana.27172)

sicuramente una tra le più importanti riviste internazionali di neurologia clinica e sperimentale. Il lavoro sottomesso nel 2024 è già stato recentissimamente pubblicato (**Modelling Sporadic Progressive Supranuclear Palsy in 3D midbrain organoids: recapitulating disease features for in vitro diagnosis and drug discovery. Elvira Immacolata Parrotta,^{1,*} Valeria Lucchino,^{2,*} Clara Zannino,^{2,*} Desirée Valente,² Stefania Scalise,² Davide Bressan,³ Giorgia Lucia Benedetto,¹ Maria Roberta Iazzetta,^{4,5} Mariagrazia Talarico,¹ Monica Gagliardi,⁶ Francesco Conforti,⁷ Silvia Di Agostino,⁸ Alessandro Fiorenzano,^{5,9} Aldo Quattrone,⁶ Giovanni Cuda,^{2,°} Andrea Quattrone.^{6,10)}**

7.0 Pubblicazioni scientifiche del Responsabile nel 2023.

Le pubblicazioni che includono il nome del Responsabile riportano come affiliazione “Centro di Neuroscienze, Università Magna Graecia”

1. Neuroimaging correlates of postural instability in Parkinson’s disease. Quattrone A, Calomino C, Sarica A, Caligiuri ME, Bianco MG, Vescio B, Arcuri PP, Buonocore J, De Maria M, Vaccaro MG, **Quattrone A.** J Neurol. 2023; doi: 10.1007/s00415-023-12136-9. Online ahead of print

2. Explainability of random survival forest in predicting conversion risk from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Sarica A, Aracri F, Bianco MG, Arcuri F, Quattrone A, **Quattrone. A**, Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. Brain Inform. 2023; 18; 10(1):31
doi 10.1186/s40708-023-0211-w

3. Accurate measurement of magnetic resonance parkinsonism index by a fully automatic and deep learning quantification profile. Quattrone A, Nirgo S, Bianco MG, Augimeri A, **Quattrone. A**. Eur Radiol 2023; 343:8854-8855

4. A Reflexion on motor overflow, mirror phenomena, synkinesia and entrainment. Quattrone A, Latorre A, Magrinelli F, Mulroy E, Rajan R, Neo RJ, **Quattrone A**, Rothwell JC, Bhatia KP. Mov Disord Clin Pract 2023; 9:1243-1252.

5. Development of a new wearable Device for the characterization of hand tremor. Vescio B, De Maria M, Crasà M, Nisticò R, Calomino C, Aracri F, Quattrone A, **Quattrone A**. Bioengineeribng 2023; 30:1025

6. Daytime sleepiness and sleep quality in Charcot-Marie-tooth disease. Bellofatto M, Gentile L, Bertini A, Tramacere I, Manganelli F, Fabrizui GM, Schenone A, Santoro L, Cavallaro T, Grandis M, Previtali SC, Scarlato M, Allegri I, Padua L, Pazzaglia C, Villani F, Cavalca E, Saveri P, **Quattrone A**, Valentino P, Tozza S, Russo M, Mazzeo A, Vita G, Piacentini S, Didato G, Pisciotta C, Pareyson D. J Neurol 2023; 270:5561-5568

7. Differentiating between common PSP phenotypes using structural MRI: a machine learning study Andrea Quattrone¹, Alessia Sarica², Jolanda Buonocore, Maurizio Morelli, Maria Giovanna Bianco, Camilla Calomino, Federica Aracri², Marida De Maria, Basilio Vescio, Maria Grazia Vaccaro², **Aldo Quattrone** J Neurol. 2023 Nov;270(11):5502-5515. doi: 10.1007/s00415-023-11892-y. Epub 2023 Jul 2

8. Neuroimaging correlates of postural instability in Progressive Supranuclear Palsy

Camilla Calomino, Andrea Quattrone, Alessia Sarica Maria Giovanna Bianco Federica Aracri, Marida De Maria, Jolanda Buonocore, Maria Grazia Vaccaro, Basilio Vescio, **Aldo Quattrone** Parkinsonism Relat Disord 2023; Aug:113:10576 doi 10.1016/j.parkreldis.2023.105768. Epub 2023 Jul 19

9. Assessing of the Italian version of the Memory Strategy Test (TMS) in people with Parkinson disease: a preliminary descriptive psychometric study

Maria Grazia Vaccaro^{#1}, Luca Pullano^{#2}, Silvia Canino², Massimiliano Pastore³, Alessia Sarica⁴, Andrea Quattrone⁴, Sara Margarida Fernandes⁵, Filippo Migliorini⁶, Fernando Maestu^{7,8}, **Aldo Quattrone**⁴ Neurol Sci 2023 Nov;44(11):3895-3903 doi: 10.1007/s10072-023-06906-6. Epub 2023 Jun 24.

10. Color Vision has a Place beside Magnetic Resonance Imaging as a Biological Marker to Identify Normal-Pressure Hydrocephalus

Anna Piro¹, Daniel La Rosa², Andrea Quattrone³, **Aldo Quattrone**¹ J Integr Neurosc 2023 Apr 23;22(3):54.doi: 10.31083/j.jin220305

11. Clinical spectrum and frequency of Charcot-Marie-Tooth disease in Italy: Data from the National CMT Registry

Chiara Pisciotto¹, Alessandro Bertini¹, Irene Tramacere¹, Fiore Manganelli², Gian Maria Fabrizi³, Angelo Schenone^{4,5}, Stefano Tozza², Tiziana Cavallaro³, Federica Taioli³, Moreno Ferrarini³, Marina Grandis^{4,5}, Emilia Bellone^{4,5}, Paola Mandich^{4,5}, Stefano C Previtali⁶, Yuri Falzone⁶, Isabella Allegri⁷, Luca Padua^{8,9}, Costanza Pazzaglia⁹, **Aldo Quattrone**¹⁰, Paola Valentino¹⁰, Luca Gentile¹¹, Massimo Russo¹¹, Daniela Calabrese¹, Isabella Moroni¹, Emanuela Pagliano¹, Paola Saveri¹, Stefania Magri¹, Silvia Baratta¹, Franco Taroni¹, Anna Mazzeo¹¹, Lucio Santoro², Giuseppe Vita¹¹, Davide Pareyson¹; Italian CMT Network. Eur J Neurol 2023 Aug;30(8):2461-2470. doi: 10.1111/ene.15860. Epub 2023 May 26

12. Cortical involvement in essential tremor with and without rest tremor: a machine learning study Maria Giovanna Bianco^{#1}, Andrea Quattrone^{#2}, Alessia Sarica¹, Federica Aracri¹, Camilla Calomino¹, Maria Eugenia Caligiuri¹, Fabiana Novellino¹, Rita Nisticò¹, Jolanda Buonocore², Marianna Crasà¹, Maria Grazia Vaccaro¹, Aldo Quattrone³ J Neurol 2023 Aug;270(8):4004-4012. doi: 10.1007/s00415-023-11747-6. Epub 2023 May 5

13. The Spread of SARS-CoV-2 Omicron Variant in CALABRIA: A Spatio-Temporal Report of Viral Genome Evolution

Claudia Veneziano^{1,2}, Nadia Marascio³, Carmela De Marco^{1,2}, Barbara Quaresima^{1,2}, Flavia Biamonte^{1,2}, Enrico Maria Trecarichi^{4,5}, Gianluca Santamaria¹, Angela Quirino^{3,5}, Daniele Torella^{1,5}, **Aldo Quattrone**⁶, Giovanni Matera^{3,5}, Carlo Torti^{4,5}, Caterina De Filippo⁵, Francesco Saverio Costanzo^{1,2,5}, Giuseppe Viglietto^{1,5} Viruses 2023 Jan 31;15(2):408.doi: 10.3390/v15020408

14. ANXA1 mutation analysis in Italian patients with early onset PD

Monica Gagliardi¹, Radha Procopio², Mariagrazia Talarico², Andrea Quattrone², Gennarina Arabia², Maurizio Morelli², Marco D'Amelio³, Donatella Malanga⁴, Giuseppe Bonapace⁵, **Aldo Quattrone**⁶, Grazia Annesi⁷ Neurobiol Aging 2023 May;125:123-124 doi 10.1016/j.neurobiolaging.2023.01.014. Epub 2023 Jan 29.

15. Frequency, entity and determinants of fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease

Marta Bellofatto¹, Alessandro Bertini¹, Irene Tramacere², Fiore Manganelli³, Gian Maria Fabrizi⁴, Angelo Schenone^{5,6}, Lucio Santoro³, Tiziana Cavallaro⁴, Marina Grandis^{5,6}, Stefano C Previtali⁷, Yuri Falzone⁷, Isabella Allegri⁸, Luca Padua^{9,10}, Costanza Pazzaglia¹⁰, Daniela Calabrese¹, Paola Saveri¹, **Aldo Quattrone**¹¹, Paola Valentino¹², Stefano Tozza³, Luca Gentile¹³, Massimo Russo¹³, Anna Mazzeo¹³, Giuseppe Vita¹³, Sylvie Piacentini¹⁴, Chiara Pisciotta¹, Davide Pareyson¹; Italian CMT Network Eur J Neurol 2023 Mar;30(3):710-718. doi: 10.1111/ene.15643. Epub 2022 Dec 2

16. Challenging functional connectivity data: machine learning application on essential tremor recognition

Valeria Saccà^{#1 2}, Fabiana Novellino^{#3 4 5}, Maria Salsone^{6 7}, Maurice Abou Jaoude², Andrea Quattrone^{8 9}, Carmelina Chiriaco⁸, José L M Madrigal^{10 11}, **Aldo Quattrone**^{12 13} Neurol Sci 2023 Jan;44(1):199-207. doi: 10.1007/s10072-022-06400-5. Epub 2022 Sep 20

17. Anxiety and depression in Charcot-Marie-Tooth disease: data from the Italian CMT national registry

Marta Bellofatto¹, Alessandro Bertini², Irene Tramacere³, Fiore Manganelli⁴, Gian Maria Fabrizi⁵, Angelo Schenone^{6 7}, Lucio Santoro⁴, Tiziana Cavallaro⁵, Marina Grandis^{6 7}, Stefano C Previtali⁸, Isabella Allegri⁹, Luca Padua^{10 11}, Costanza Pazzaglia¹¹, Daniela Calabrese², Paola Saveri², **Aldo Quattrone**¹², Paola Valentino¹³, Stefano Tozza⁴, Luca Gentile¹⁴, Massimo Russo¹⁴, Anna Mazzeo¹⁴, Giuseppe Vita¹⁴, Sylvie Piacentini¹⁵, Chiara Pisciotta², Davide Pareyson²; Italian CMT Network. J Neurol 2023 Jan;270(1):394-401. doi: 10.1007/s00415-022-11365-8. Epub 2022 Sep 16

18. Correction to: Daytime sleepiness and sleep quality in Charcot-Marie-Tooth disease

Marta Bellofatto¹, Luca Gentile², Alessandro Bertini¹, Irene Tramacere³, Fiore Manganelli⁴, Gian Maria Fabrizi⁵, Angelo Schenone^{6 7}, Lucio Santoro⁴, Tiziana Cavallaro⁵, Marina Grandis^{6 7}, Stefano C Previtali⁸, Marina Scarlato⁸, Isabella Allegri⁹, Luca Padua^{10 11}, Costanza Pazzaglia¹¹, Flavio Villani¹², Eleonora Cavalca¹, Paola Saveri¹, **Aldo Quattrone**¹³, Paola Valentino¹³, Stefano Tozza⁴, Massimo Russo², Anna Mazzeo², Giuseppe Vita², Sylvie Piacentini¹⁴, Giuseppe Didato¹⁵, Chiara Pisciotta¹, Davide Pareyson¹⁶; Italian C. M. T. Network. J Neurol 2023 Nov;270(11):5569-5570. doi: 10.1007/s00415-023-11989-4

8.0 Pubblicazioni scientifiche del Responsabile nel 2024

Le pubblicazioni che includono il nome del Responsabile riportano come affiliazione “Centro di Neuroscienze, Università Magna Graecia”. Su 19 pubblicazioni elencate, 3 sono state accettate nel 2024 e pubblicate nel gennaio 2025.

1.Serum Tau Species in Progressive Supranuclear Palsy: A Pilot Study.

Cristiani CM, Scaramuzzino L, Parrotta EI, Cuda G, Quattrone A, Quattrone A. *Diagnostics* (Basel). 2024 Dec 5;14(23):2746. doi: 10.3390/diagnostics14232746.PMID: 39682654

2.Generation of hiPSCs lines from three sporadic Parkinson's disease patients.

Benedetto G, Zannino C, Valente D, Covello R, Scalise S, Lucchino V, Quattrone A, Parrotta EI, Quattrone A, Cuda G. *Stem Cell Res.* 2025 Feb;82:103632. doi: 10.1016/j.scr.2024.103632. Epub 2024 Dec 10.PMID: 39673902

3.Erythrocytic α -Synuclein in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy- A Pilot Study.

Cristiani CM, Scaramuzzino L, Parrotta EI, Cuda G, Quattrone A, Quattrone A. *Biomedicines*. 2024 Nov 2;12(11):2510. doi: 10.3390/biomedicines12112510. PMID: 39595076

4. Proximity Elongation Assay and ELISA for the Identification of Serum Diagnostic Biomarkers in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy.

Cristiani CM, Calomino C, Scaramuzzino L, Murfuni MS, Parrotta EI, Bianco MG, Cuda G, Quattrone A, Quattrone A. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 30;25(21):11663. doi: 10.3390/ijms252111663. PMID: 39519214

5. Simple biomarkers to distinguish Parkinson's disease from its mimics in clinical practice: a comprehensive review and future directions.

Quattrone A, Zappia M, Quattrone A. *Front Neurol*. 2024 Sep 19;15:1460576. doi: 10.3389/fneur.2024.1460576. eCollection 2024. PMID: 39364423

6. Assessments scales for the evaluation of health-related quality of life in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy: a systematic review.

Maiuolo ML, Giorgini R, Vaccaro MG, Facchin A, Quattrone A, Quattrone A. *Front Psychol*. 2024 Sep 10;15:1438830. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1438830. eCollection 2024. PMID: 39319068

7.Systematic assessment of square-wave jerks in progressive supranuclear palsy: a video-oculographic study.

Facchin A, Buonocore J, Crasà M, Quattrone A, Quattrone A.J Neurol. 2024 Oct;271(10):6639-6646. doi: 10.1007/s00415-024-12617-5. Epub 2024 Aug 12.PMID: 39134726

8.Corpus callosum damage in PSP and unsteady PD patients: A multimodal MRI study.

Eugenia Caligiuri M, Quattrone A, Giovanna Bianco M, Riccardo Aquila V, Celeste Bonacci M, Calomino C, Camastra C, Buonocore J, Augimeri A, Morelli M, Quattrone A.Neuroimage Clin. 2024; 43:103642. doi: 10.1016/j.nicl.2024.103642. Epub 2024 Jul 15.PMID: 39029159

9.Serum Oligomeric α -Synuclein and p-tau181 in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease.

Cristiani CM, Scaramuzzino L, Quattrone A, Parrotta EI, Cuda G, Quattrone A.Int J Mol Sci. 2024 Jun 23;25(13):6882. doi: 10.3390/ijms25136882.PMID: 38999992

10.Multimodal imaging and electrophysiological study in the differential diagnosis of rest tremor.

Aracri F, Quattrone A, Bianco MG, Sarica A, De Maria M, Calomino C, Crasà M, Nisticò R, Buonocore J, Vescio B, Vaccaro MG, Quattrone A. Front Neurol. 2024 May 24;15:1399124. doi: 10.3389/fneur.2024.1399124. eCollection 2024. PMID: 38854965

11.Measurement invariance across countries of the Test of Memory Strategies (TMS): A contribution to the cross-national validity study.

Giorgini R, Maestu F, Sara FM, Pastore M, Abellan M, Quattrone A, Caparello S, Quattrone A, Vaccaro MG. Acta Psychol (Amst). 2024 Jun;246:104291. doi: 10.1016/j.actpsy.2024.104291. Epub 2024. PMID: 38703656

12.Combined blood Neurofilament light chain and third ventricle width to differentiate Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's Disease: A machine learning study.

Bianco MG, Cristiani CM, Scaramuzzino L, Sarica A, Augimeri A, Chimento I, Buonocore J, Parrotta EI, Quattrone A, Cuda G, Quattrone A. Parkinsonism Relat Disord. 2024 Jun;123:106978. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.106978. Epub 2024. PMID: 38678852

13. Combined cortical thickness and blink reflex recovery cycle to differentiate essential tremor with and without resting tremor.

Calomino C, Quattrone A, Bianco MG, Nisticò R, Buonocore J, Crasà M, Vaccaro MG, Sarica A, Quattrone A. Front Neurol. 2024; 15:1372262. doi: 10.3389/fneur.2024.1372262. eCollection 2024. PMID: 38585347

14. Sex Differences in Conversion Risk from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: An Explainable Machine Learning Study with Random Survival Forests and SHAP.

Sarica A, Pelagi A, Aracri F, Arcuri F, Quattrone A, Quattrone A, For The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Sci. 2024 Feb 22;14(3):201. doi: 10.3390/brainsci14030201. PMID: 38539590

15. Periodic Leg Movements during Sleep Associated with REM Sleep Behavior Disorder: A Machine Learning Study.

Salsone M, Vescio B, Quattrone A, Marelli S, Castelnovo A, Casoni F, Quattrone A, Ferini-Strambi L. Diagnostics (Basel). 2024 Feb 7;14(4):363. doi: 10.3390/diagnostics14040363. PMID: 38396401

16. Neuroimaging correlates of postural instability in Parkinson's disease.

Quattrone A, Calomino C, Sarica A, Caligiuri ME, Bianco MG, Vescio B, Arcuri PP, Buonocore J, De Maria M, Vaccaro MG, Quattrone A. J Neurol. 2024 Apr;271(4):1910-1920. doi: 10.1007/s00415-023-12136-9.

17. Differential tractography identifies a distinct pattern of white matter alterations in essential tremor with or without resting tremor.

Sarica A, Gramigna V, Arcuri F, Crasà M, Calomino C, Nisticò R, Bianco MG, Quattrone A, Quattrone A. Neuroimage Clin. 2025 Jan 11; 45:103734. doi: 10.1016/j.nicl.2025.103734. Online ahead of print. PMID: 39808856 (Accepted 2024).

16. Modeling Sporadic Progressive Supranuclear Palsy in 3D Midbrain Organoids: Recapitulating Disease Features for In Vitro Diagnosis and Drug Discovery

Elvira Immacolata Parrotta^{#1}, Valeria Lucchino^{#2}, Clara Zannino^{#2}, Desirée Valente², Stefania Scalise², Davide Bressan³, Giorgia Lucia Benedetto¹, Maria Roberta Iazzetta^{4,5}, Mariagrazia Talarico¹, Monica Gagliardi⁶, Francesco Conforti⁷, Silvia Di Agostino⁸, Alessandro Fiorenzano^{4,9,10}, Aldo Quattrone⁶, Giovanni Cuda², Andrea Quattrone⁶ Ann Neurol 2025 Jan 28. doi: 10.1002/ana.27172. Online ahead of print (Accepted 2024)

19.RT-ring: a small wearable device for tremulous Parkinson's disease diagnosis in primary care.

Jolanda Buonocore^{#1,2}, Basilio Vescio^{#3}, Marida De Maria², Marianna Crasà², Rita Nisticò², Pier P Arcuri⁴, Giuseppe L Cascini^{2,5,6}, Anna Latorre⁷, Aldo Quattrone², Andrea Quattrone^{1,2} Front Neurol. 2025 Jan 27;16:1534205. doi: 10.3389/fneur.2025.1534205. eCollection 2025. (accepted 2024)

8.1 Pubblicazioni scientifiche di ricercatori/professori del Centro di Neuroscienze diverse da quelle del Responsabile nel 2024

1. Code review facility in Magnetic Resonance in Medicine.

Malik S, Shimron E, Schauman S, Nayak K, Kumar P, Caligiuri ME, Santini F, Stikov N, Bell L, Montalba C, Jezard P. Magn Reson Med. 2025 Feb;93(2):452-454. doi: 10.1002/mrm.30348. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39415480

2. Pediatric Huntington Disease Brains Have Distinct Morphologic and Metabolic Traits: the RAREST-JHD Study.

Caligiuri ME, Tinelli E, Vizza P, Giancaterino G, Ciccone F, Cascini GL, Sabatini U, Squitieri F. Mov Disord Clin Pract. 2024 Dec;11(12):1592-1597. doi: 10.1002/mdc3.14223. Epub 2024 Oct 5. PMID: 39367695

3. Correction to: MR beyond diagnostics at the ESMRMB annual meeting: MR theranostics and intervention.

Hájek M, Flögel U, S Tavares AA, Nichelli L, Kennerley A, Kahn T, Futterer JJ, Fitsiori A, Grüll H, Saha N, Couñago F, Aydogan DB, Caligiuri ME, Faber C, Bell LC, Figueiredo P, Vilanova JC, Santini F, Mekle R, Waiczies S. *MAGMA*. 2024 Oct;37(5):947-948. doi: 10.1007/s10334-024-01201-7. PMID: 39312057

4. ESR Essentials: advanced MR safety in vulnerable patients-practice recommendations by the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology.

Santini F, Pansini M, Deligianni X, Caligiuri ME, Oei EH. *Eur Radiol*. 2024 Sep 6. doi: 10.1007/s00330-024-11055-1. Online ahead of print. PMID: 39240349

5. MR beyond diagnostics at the ESMRMB annual meeting: MR theranostics and intervention.

Hájek M, Flögel U, S Tavares AA, Nichelli L, Kennerley A, Kahn T, Futterer JJ, Firsiori A, Grüll H, Saha N, Couñago F, Aydogan DB, Caligiuri ME, Faber C, Bell LC, Figueiredo P, Vilanova JC, Santini F, Mekle R, Waiczies S. *MAGMA*. 2024 Jul;37(3):323-328. doi: 10.1007/s10334-024-01176

6.Quantitative analysis of visually normal EEG reveals spectral power abnormalities in temporal lobe epilepsy.

Bonacci MC, Sammarra I, Caligiuri ME, Sturniolo M, Martino I, Vizza P, Veltri P, Gambardella A. Neurophysiol Clin. 2024 May;54(3):102951. doi: 10.1016/j.neucli.2024.102951. Epub 2024 Mar 28.PMID: 38552384

7.A WORLDWIDE ENIGMA STUDY ON EPILEPSY-RELATED GRAY AND WHITE MATTER COMPROMISE ACROSS THE ADULT LIFESPAN.

Chen J, Ngo A, Rodríguez-Cruces R, Royer J, Caligiuri ME, Gambardella A, Concha L, Keller SS, Cendes F, Yasuda CL, Alvim MKM, Bonilha L, Gleichgerrcht E, Focke NK, Kreilkamp B, Domin M, von Podewils F, Langner S, Rummel C, Wiest R, Martin P, Kotikalapudi R, Bender B, O'Brien TJ, Sinclair B, Vivash L, Kwan P, Desmond PM, Lui E, Duma GM, Bonanni P, Ballerini A, Vaudano AE, Meletti S, Tondelli M, Alhusaini S, Doherty CP, Cavalleri GL, Delanty N, Kälviäinen R, Jackson GD, Kowalczyk M, Mascalchi M, Semmelroch M, Thomas RH, Soltanian-Zadeh H, Davoodi-Bojd E, Zhang J, Lenge M, Guerrini R, Bartolini E, Hamandi K, Foley S, Rüber T, Bauer T, Weber B, Caldairou B, Depondt C, Absil J, Carr SJA, Abela E, Richardson MP, Devinsky O, Pardoe H, Severino M, Striano P, Tortora D, Kaestner E, Hatton SN, Arienzo D, Vos SB, Ryten M, Taylor PN, Duncan JS, Whelan CD, Galovic M, Winston GP, Thomopoulos SI, Thompson PM, Sisodiya SM, Labate A, McDonald CR, Caciagli L, Bernasconi N, Bernasconi A, Larivière S, Schrader D, Bernhardt BC.bioRxiv [Preprint]. 2024 Mar 6:2024.03.02.583073. doi: 10.1101/2024.03.02.583073.PMID: 38496668

8. May anti-seizure medications alter brain structure in temporal lobe epilepsy? A prospective study.

Sammarra I, Caligiuri ME, Bonacci MC, Di Gennaro G, Fortunato F, Martino I, Giugno A, Labate A, Gambardella A. *Epilepsia Open*. 2024 Jun;9(3):1076-1082. doi: 10.1002/epi4.12912. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38475905

9. Boosting reproducible research practices with the repeat it with me: Reproducibility team challenge.

Bortolotti L, Schauman S, Caligiuri ME. *Magn Reson Med*. 2024 Sep;92(3):886-889. doi: 10.1002/mrm.30041. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38441403

10. Patterns of subregional cerebellar atrophy across epilepsy syndromes: An ENIGMA-Epilepsy study.

Kerestes R, Perry A, Vivash L, O'Brien TJ, Alvim MKM, Arienzo D, Aventurato ÍK, Ballerini A, Baltazar GF, Bargalló N, Bender B, Brioschi R, Bürkle E, Caligiuri ME, Cendes F, de Tisi J, Duncan JS, Engel JP Jr, Foley S, Fortunato F, Gambardella A, Giacomini T, Guerrini R, Hall G, Hamandi K, Ives-Deliperi V, João RB, Keller SS, Kleiser B, Labate A, Lenge M, Marotta C, Martin P, Mascalchi M, Meletti S, Owens-Walton C, Parodi CB, Pascual-Diaz S, Powell D, Rao J, Rebsamen M, Reiter J, Riva A, Rüber T, Rummel C, Scheffler F, Severino M, Silva LS, Staba RJ, Stein DJ, Striano P, Taylor PN, Thomopoulos SI, Thompson PM, Tortora D, Vaudano AE, Weber B, Wiest R, Winston GP, Yasuda CL, Zheng H, McDonald

CR, Sisodiya SM, Harding IH.Epilepsia. 2024 Apr;65(4):1072-1091. doi: 10.1111/epi.17881.

Epub 2024 Feb 27.PMID: 38411286

10.1002/mrm.30041. Epub 2024 Mar 5.PMID: 38441403

11. Combining OPM and lesion mapping data for epilepsy surgery planning: a simulation study.

Mellor S, Timms RC, O'Neill GC, Tierney TM, Spedden ME; MELD Project Consortium;

Brookes MJ, Wagstyl K, Barnes GR.Sci Rep. 2024 Feb 4;14(1):2882. doi: 10.1038/s41598-

024-51857-3.PMID: 38311614

12. Editorial for "MRI Assessment of Cerebral White Matter Microvascular Hemodynamics Across the Adult Lifespan".

Bonacci MC, Caligiuri ME.J Magn Reson Imaging. 2024 Oct;60(4):1563-1564. doi:

10.1002/jmri.29256. Epub 2024 Jan 25.PMID: 38270282

13. An Innovative Device Based on Human-Machine Interface (HMI) for Powered Wheelchair Control for Neurodegenerative Disease: A Proof-of-Concept.

Palumbo A, Ielpo N, Calabrese B, Garropoli R, Gramigna V, Ammendolia A, Marotta

N.Sensors (Basel). 2024 Jul 23;24(15):4774. doi: 10.3390/s24154774.PMID: 39123822

14.The Role of Virtual Reality in the Management of Football Injuries.

Demeco A, Salerno A, Gusai M, Vignali B, Gramigna V, Palumbo A, Corradi A, Mickeviciute GC, Costantino C.Medicina (Kaunas). 2024 Jun 18;60(6):1000. doi: 10.3390/medicina60061000.PMID: 38929617

15.Brainstem changes causing reversible RBD in patients with spontaneous intracranial hypotension: a longitudinal neuroimaging study.

Novellino F, Salsone M, Nicoletti G, Barillari MP, Ferini-Strambi L, Bono F.Neurol Sci. 2024 Oct 28. doi: 10.1007/s10072-024-07816-x. Online ahead of print.PMID: 39466329