

CONVENZIONE
TRA
IL CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
E
L'IRCCS SAN RAFFAELE, gestito da IRCCS San Raffaele Roma S.r.l.

per lo svolgimento delle attività di Ricerca e Sviluppo relative alla Prosecuzione
del Progetto dal titolo:
“Nuovi Biomarker Diagnostici e Terapeutici delle Malattie Neurodegenerative”

Il Consiglio Nazionale delle Ricerche (d'ora innanzi denominato CNR) in persona della sua Presidente, Prof.ssa Maria Chiara Carrozza, con sede legale in Roma, Piazzale Aldo Moro 7, cap. 00185 (codice fiscale 80054330586)

e

l'IRCCS San Raffaele, gestito da IRCCS San Raffaele Roma S.r.l. (d'ora innanzi denominato IRCCS), in persona del suo Direttore Scientifico, Prof. Massimo Fini, con sede legale in Roma, Via della Pisana 235, cap. 00166 (codice fiscale 10636891003) d'ora innanzi denominati congiuntamente le "Parti"

PREMESSO CHE

Il CNR, in base al suo Statuto, è un Ente pubblico nazionale di ricerca con competenza scientifica generale con il compito di svolgere, promuovere, diffondere, trasferire e valorizzare attività di ricerca nei principali settori di sviluppo delle conoscenze e delle loro applicazioni per lo sviluppo scientifico, tecnologico, economico e sociale del Paese, perseguiendo l'integrazione di discipline e tecnologie diffuse ed innovative anche attraverso accordi di collaborazione e programmi integrati.

Il CNR ha personalità giuridica di diritto pubblico, gode di autonomia scientifica, finanziaria, organizzativa, patrimoniale e contabile in attuazione degli articoli 9 e 33 della Costituzione e si dota di un ordinamento autonomo in conformità con il decreto legislativo 31 dicembre 2009, n. 213, nel seguito decreto di riordino, con il decreto legislativo 4 giugno 2003, n. 127, con l'articolo 8 della legge 9 maggio 1989, n. 168, e con il decreto legislativo 5 giugno 1998, n. 204, nonché, per quanto non previsto dalle predette disposizioni, con il codice civile.

Il CNR svolge, promuove e coordina attività di ricerca con obiettivi di eccellenza in ambito nazionale e internazionale, finalizzate all'ampliamento delle conoscenze nei principali settori di sviluppo, individuati nel quadro della cooperazione ed integrazione europea e della collaborazione con le università e con altri soggetti sia pubblici sia privati.

Il CNR per lo svolgimento delle proprie attività istituzionali e di ogni altra attività connessa, ivi compreso l'utilizzo economico dei risultati della ricerca propria e di quella commissionata, secondo criteri e modalità determinati con il regolamento di organizzazione e funzionamento, può:

- a) stipulare accordi e convenzioni con soggetti pubblici e privati, sia nazionali che internazionali;
- b) partecipare o costituire consorzi, fondazioni o società con soggetti pubblici e privati, italiani e stranieri, previa autorizzazione del Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca;
- c) promuovere la costituzione di nuove imprese conferendo personale proprio, anche in costanza di rapporto, nel rispetto della normativa vigente;
- d) partecipare alla costituzione ed alla conduzione anche scientifica di centri di ricerca internazionali, in collaborazione con analoghe istituzioni scientifiche di altri Paesi;
- e) commissionare attività di ricerca e studio a soggetti pubblici e privati, nazionali e internazionali.

L'IRCCS San Raffaele ha ottenuto il riconoscimento del carattere scientifico nell'ambito della riabilitazione motoria e sensoriale, in differenti aree della Medicina: riabilitazione cardiologica, respiratoria, neuromotoria, diagnostica per immagini, disabilità dello sviluppo.

I laboratori clinici, la diagnostica per immagini e gli ambulatori di IRCCS forniscono supporto importante alla clinica: il laboratorio di neurofisiopatologia, di analisi del cammino, per lo studio della postura e del movimento, il laboratorio di funzionalità cardiaca, di audiologia, servizi foniatrici, il laboratorio di funzionalità respiratoria, di patologia clinica e biotecnologie avanzate, di terapia occupazionale e rieducazione funzionale e il laboratorio di robotica.

Il Decreto Ministeriale n.844 del 16 luglio 2021 per il Fondo ordinario per gli enti e le istituzioni di ricerca (FOE 2021) ha riconosciuto al CNR un'assegnazione per progettualità di carattere straordinario, pari ad euro 500.000,00, finalizzata al sostegno delle attività di ricerca sulla prevenzione e cura delle malattie.

La prosecuzione del progetto Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie degenerative è volto alla prevenzione e cura delle malattie degenerative costituisce una delle sfide più difficili della medicina attuale; la complessità del compito si evidenzia dalla progressiva rinuncia di grosse multinazionali farmaceutiche nell'investire in ricerca su questo tipo di malattie.

La ricerca vuole quindi ora fare qualcosa di davvero importante per il futuro, vogliamo conservare tutto quello che la nostra scienza ritiene fondamentale per la comprensione dei fenomeni e il loro controllo: campioni biologici e diagnostici.

L'attività di ricerca, in particolare, sarà focalizzata alla prosecuzione del Progetto denominato "Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie neurodegenerative", di cui all'allegato A che costituisce parte integrante della Convenzione, in quanto tale studio costituisce una delle sfide più difficili della medicina attuale per la prevenzione e la cura delle malattie degenerative.

L'IRCCS San Raffaele coordina la prosecuzione del Progetto "Nuovi Biomarker Diagnostici e

Terapeutici delle Malattie Neurodegenerative”.

Per il CNR partecipa al Progetto “Nuovi Biomarker Diagnostici e Terapeutici delle Malattie Neurodegenerative” l’IBBC di Monterotondo e l’IRIB di Catanzaro che possiedono le competenze scientifiche idonee al buon esito del progetto medesimo.

In particolare, la struttura del CNR che gestisce l’assegnazione FOE 2021 del MUR relativa al Progetto è il Dipartimento di Scienze Biomediche che provvede al trasferimento delle relative risorse sia a IRCCS San Raffaele, sia all’IRIB di Catanzaro e ad IBBC di Monterotondo del CNR esecutori delle attività.

VISTI/VISTE

1. il Decreto Legislativo n. 127 del 4 giugno 2003 “Riordino del Consiglio Nazionale delle Ricerche”;
2. il Decreto Legislativo n. 213 del 31 dicembre 2009 “Riordino degli Enti di Ricerca in attuazione dell’art. 1 della Legge 27 settembre 2007, n. 165”;
3. il nuovo Statuto del Consiglio Nazionale delle Ricerche entrato in vigore il 1 agosto 2018;
4. il Regolamento di organizzazione e funzionamento del Consiglio Nazionale delle Ricerche emanato con decreto del Presidente n. provv. 14/2019, in vigore dal 1° marzo 2019;
5. il Regolamento di amministrazione, contabilità e finanza del Consiglio Nazionale delle Ricerche emanato con decreto del Presidente del 4 maggio 2005, prot. n. 25034 e pubblicato nel Supplemento ordinario n. 101 alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 124 del 30 maggio 2005;
6. la delibera del Consiglio di Amministrazione del Consiglio Nazionale delle Ricerche n. in data;
7. le collaborazioni scientifiche in essere tra il CNR e l’IRCCS San Raffaele;

CONSIDERATO CHE

Una delle linee di ricerca portate avanti da IRCCS è quella che riguarda la ricerca e l’identificazione di nuovi biomarker nelle malattie neurodegenerative;

E’ opportuno attivare per il proseguimento degli studi su nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie neurodegenerative una collaborazione nell’ambito delle tematiche di cui all’allegato A, avvalendosi del finanziamento assegnato al CNR, pari alla somma complessiva di euro 500.000,00 derivanti dai fondi del Progetto Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie degenerative – FOE 2021;

Il CNR, per il tramite del Dipartimento di Scienze Biomediche, provvederà al coordinamento del progetto, e come risultante dall’allegato A, a tutti gli adempimenti di propria competenza di

carattere scientifico, organizzativo, giuridico ed amministrativo finalizzati all'esecuzione del menzionato Progetto;

Le Parti intendono disciplinare i propri rapporti per l'esecuzione, in forma coordinata e congiunta, della prosecuzione del Progetto "Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie neurodegenerative" attraverso la sottoscrizione della presente Convenzione.

LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE

Articolo 1 - Premesse

1.1. Le premesse e gli allegati alla presente Convenzione (di seguito "Convenzione") costituiscono, ad ogni effetto, parte integrante ed essenziale della stessa e della disciplina contrattuale in essa contenuta.

Articolo 2 - Oggetto

2.1. Con la sottoscrizione della presente Convenzione le Parti intendono instaurare un rapporto di collaborazione teso:

- a. al sostegno alle attività di ricerca svolte dall'IRCCS per il progetto "Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie neurodegenerative",
- b. allo sviluppo e allo studio di quant'altro dovesse risultare connesso ai suddetti settori.

2.2. Gli interventi di cui al comma 2.1 hanno ad oggetto lo svolgimento di attività di ricerca, innovazione e sperimentazione delineate nella relazione illustrativa generale allegato A alla presente Convenzione. Le parti si impegnano inoltre a valutare e concordare altre iniziative congiunte su tematiche correlate a quelle sopra indicate.

2.3. Eventuali revisioni sostanziali dell'oggetto della Convenzione saranno definite con atti aggiuntivi, concordati per iscritto tra le Parti.

Articolo 3 - Durata e condizione risolutiva

3.1 La presente convenzione avrà durata annuale a decorrere dalla data di sottoscrizione della stessa e comunque fino all'erogazione del saldo di tutte le competenze maturate in virtù della stessa.

Articolo 4 - Svolgimento attività di ricerca

4.1 Per l'individuazione e realizzazione delle singole attività di ricerca affidate al soggetto contraente, con relativi finanziamenti, tempistica e modalità di realizzazione, si rimanda alla relazione illustrativa generale del Progetto (allegato A) di cui alla presente Convenzione che ne costituirà parte integrante e sostanziale.

Articolo 5 - Responsabile esecutivo della Convenzione

5.1. Viene individuato Responsabile Esecutivo della Convenzione il dott. Giuseppe Biamonti Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche del CNR.

5.2. Detto Responsabile è incaricato della gestione operativa della Convenzione, assicurando la continuità e la proficuità della collaborazione, nonché il coordinamento degli apporti resi da ciascuna delle Parti nella realizzazione delle attività di cui al precedente articolo 2.

5.3 Viene individuato Responsabile scientifico del Coordinamento delle attività di ricerca il Prof. Massimo Fini, Direttore Scientifico dell'IRCCS San Raffaele. In particolare, l'IRCCS si fa carico di rappresentare le Istituzioni, riconoscendo alle stesse il contributo previsto **nell'allegato A**.

Articolo 6 - Risorse Finanziarie

6.1. Il CNR, fatto salvo quanto indicato al successivo punto 6.4, , per il tramite del Dipartimento di Scienze Biomediche, per tutte le attività oggetto della presente Convenzione relative al Progetto “*Nuovi Biomarker Diagnostici e Terapeutici delle Malattie Neurodegenerative*”, trasferirà a IRCCS la somma di euro 435.000,00, comprensiva degli importi destinati alle Unità di ricerca di cui all'**allegato A**, quale quota parte del finanziamento FOE 2021 complessivo, pari ad un totale di euro 500.000,00.

Il CNR tratterrà la restante quota del FOE 2021, pari ad euro 65.000,00 quale contributo per le attività di cui all'**Allegato A**.

6.2 I fondi corrisposti dal CNR a IRCCS saranno oggetto di rendicontazione scientifica e finanziaria - secondo le tempistiche e le modalità di seguito indicate - da sottoporre ai Comitati di cui all'articolo 7 che trasmetteranno i loro pareri alla Direzione Generale, al Responsabile esecutivo della Convenzione ai fini delle opportune valutazioni in merito alla corresponsione delle successive erogazioni.

6.3 Il trasferimento del finanziamento, come sopra individuato, avverrà mediante ripartizione dello stesso in tre tranches, secondo quanto di seguito convenuto dalle Parti:

1. erogazione di una prima quota pari al **50%** del totale della quota finanziata, che verrà trasferita a IRCCS, come forma di anticipo, nel termine di trenta giorni dalla sottoscrizione della presente convenzione;
2. erogazione di una seconda quota pari al **40%** dell'importo concesso, da corrispondersi entro i 30 giorni successivi previa presentazione del rendiconto scientifico e finanziario relativo alla prima quota già erogata pari al 50% del totale;
3. il saldo del finanziamento, pari al **10%**, da corrispondersi a conclusione delle attività progettuali del singolo anno, previo parere positivo dei Comitati di cui all'art. 7 sulle rendicontazioni finali sia scientifiche che finanziarie. Il CNR provvederà al pagamento della quota finale entro i trenta giorni successivi al predetto parere positivo dei Comitati.
4. Il CNR verserà gli importi secondo le modalità pattuite sul conto intestato a: IRCCS San Raffaele Roma S.r.l.

Banca, Agenzia nr.	Intesa San Paolo Agenzia nr 01862
Indirizzo	Piazza Barberini, 21 00187 Roma
IBAN	IT97Q0306905000100000014222

5. IRCCS si impegna a redigere e trasmettere relazione scritta finale, scientifica e finanziaria, entro 90 giorni dalla chiusura annuale del progetto.

6.4 Il trasferimento dei finanziamenti di cui ai commi precedenti si intende subordinato all'erogazione dei relativi fondi nei confronti del CNR dal MUR.

6.5 Le risorse, destinate agli interventi di cui sopra, sono specificatamente indicate nel prospetto finanziario del progetto, parte integrante dell'**allegato A**.

Art. 7 – Rendicontazione del progetto

7.1. Le disposizioni relative alle tipologie e modalità di spesa, nonché delle relative rendicontazioni sono riportate nelle Linee guida, che, condivise dalle Parti, sono parte integrante della presente Convenzione (**allegato B**).

7.2. Con la sottoscrizione della presente Convenzione le Parti si danno reciprocamente atto che le spese, quali riportate nella Relazione illustrativa generale (**allegato A**), costituiscono l'importo massimo delle singole tipologie di spesa ammissibili e rendicontabili.

7.3. Ai fini del monitoraggio e controllo delle attività svolte da IRCCS, il CNR si avvarrà per tutta la durata della presente Convenzione di un Comitato di Controllo per gli aspetti amministrativi, contabili e di rendicontazione, composto da tre componenti designati dalla Presidente del CNR, e da un Comitato Scientifico per la valutazione della congruità delle attività di ricerca svolte, composto da tre componenti designati dalla Presidente del CNR su proposta dal Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche.

7.4. Le rendicontazioni verranno inoltrate da IRCCS al Dipartimento di Scienze Biomediche del CNR che provvederà a sottoporle ai Comitati del CNR per l'approvazione nei termini previsti dall'art. 6.

7.5. I Comitati avranno a loro volta un termine di giorni 15 dall'inoltro di ciascuna rendicontazione, entro il quale termine far pervenire alla le proprie eventuali osservazioni e commenti e/o richieste di chiarimenti. Eventuali integrazioni della documentazione presentata dovranno essere presentate e successivamente valutate nei medesimi termini sopraindicati.

7.6. I verbali delle riunioni dei Comitati ed i pareri relativi alle rendicontazioni esaminate verranno trasmessi alla Direzione Generale del CNR e alla Direzione del Dipartimento di Scienze Biomediche per gli adempimenti previsti.

Articolo 8 - Adempimenti per la Sicurezza

8.1. Le Parti assicurano e garantiscono il rispetto delle disposizioni in tema di sicurezza individuale e collettiva sui luoghi di lavoro dei locali, delle attrezzature e del personale utilizzato nelle attività di cui alla presente Convenzione e, in tal senso, provvederanno autonomamente alle necessarie

coperture assicurative e singolarmente daranno corso ad ogni adempimento, con tempestività, secondo le competenze e responsabilità stabilite dalle norme vigenti in materia.

8.2 Il personale di una Parte che si rechi presso i centri o i laboratori di titolarità dell'altra Parte o di altri Soggetti coinvolti nel Progetto è tenuto al rispetto dei regolamenti sanitari e di sicurezza vigenti presso la parte/soggetto ospitante e dal rispetto delle prescrizioni individuate ed enucleate nel Decreto Legislativo n. 81/2008 e successive modifiche e integrazioni.

Articolo 9 - Riservatezza

9.1 Le Parti si impegnano ad osservare la massima riservatezza a non divulgare né utilizzare, per alcuno scopo diverso da quello necessario se non per lo svolgimento delle attività previste, le informazioni di carattere scientifico e tecnico prodotte nell'ambito della presente Convenzione.

Articolo 10 - Diritti di proprietà

10.1 I Diritti di proprietà, intellettuale e industriale su brevetti e know-how, restano regolati dalla normativa di Legge vigente salvo diverse pattuizioni formulate per iscritto dalle Parti.

10.2 La titolarità dei Diritti di Proprietà industriale su brevetti e know-how derivanti dalle attività del Programma sarà ripartita in ragione dell'attività svolta dalle Parti in forza di accordi definiti ad hoc tra le stesse, tenuto conto dell'eventuale attività svolta da terzi.

Articolo 11 - Legge applicabile e Foro competente

11.1 La presente Convenzione attuativa è tesa al rispetto dei principi elencati negli Statuti degli Enti coinvolti e per quanto non espressamente specificato, si applica la legge italiana.

11.2 Tutte le modifiche apportate alla presente Convenzione dovranno essere effettuate ed approvate per iscritto. Per tutte le controversie che dovessero insorgere in merito all'interpretazione, esecuzione, validità o efficacia della presente Convenzione, le Parti procederanno per via amministrativa, dopo aver esperito e senza alcun risultato, un tentativo di bonaria composizione extragiudiziale. Nel caso in cui non si dovesse pervenire ad un accordo, sarà di competente per eventuali controversie, il Foro di Roma.

Articolo 12 - Trattamento dei dati personali

12.1 Le Parti si impegnano, nell'esecuzione del presente accordo e di tutte le attività connesse che possono comportare il trattamento dei dati personali, ad agire in ottemperanza alle disposizioni di cui al Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 e al D.Lgs. 196/2003, come modificato dal D.Lgs. 101/2018 (“Codice Privacy”), osservando misure organizzative e tecniche adeguate, nonché idonee a garantire la sicurezza delle informazioni relative all'attività di ognuna delle Parti sotto l'aspetto della riservatezza, disponibilità e confidenzialità dei dati personali trattati, manlevando e tenendo indenne l'altra Parte da qualsiasi conseguenza pregiudizievole derivante dal mancato rispetto di tale obbligo.

Articolo 13 – Registrazione

13.1 La presente Convenzione è soggetta a registrazione solo in caso d'uso ai sensi degli artt. 5, 6 e 39 del D.P.R. n. 131 del 26 aprile 1986 e non è soggetta ad imposta di bollo come da tariffa all. A – parte I art. 2, del D.P.R. 642/72 e successive modifiche ed integrazioni. Le spese per l'eventuale registrazione sono a carico della Parte richiedente.

13.2 La Convenzione avrà piena efficacia a decorrere dalla data della sua sottoscrizione, a mezzo di firma digitale, ai sensi e nel rispetto del D.P.C.M. del 22 febbraio 2013, pubblicato sulla G.U. n. 117 del 21 maggio 2013.

Letto, confermato e sottoscritto

PER
CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
La Presidente
Prof.ssa Maria Chiara Carrozza

PER
IRCCS San Raffaele
Il Direttore Scientifico
Prof. Massimo Fini

Progetto di Ricerca

**Prosecuzione: Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici
nelle malattie neurodegenerative.**

Coordinatore Scientifico CNR: Dott.ssa Elvira De Leonibus

Coordinatore Scientifico IRCCS San Raffaele: Prof. Massimo Fini

Indice

Introduzione e stato dell'arte	3
Unità Ricerca Partecipanti	5
Progetto	7
Richiesta Budget – Sintesi	31
Budget analitico	32
Curricula vitae Coordinatore e Ricercatori	34

Introduzione e stato dell'arte

La prevenzione e cura delle malattie neurodegenerative costituisce una delle sfide più difficili della medicina attuale; la complessità del compito si evidenzia dalla progressiva rinuncia di grosse multinazionali farmaceutiche nell'investire in ricerca su questo tipo di malattie anche a causa della recente decisione di EMNA di non seguire quella dell'FDA di giugno 2021 sul farmaco Aducanumab (anticorpo monoclonale anti amiloide). Tale complessità deriva da numerosi fattori, tra cui in prima istanza la difficoltà di effettuare la **diagnosi precoce, possibilmente in una fase prodromica di malattia**. I limiti nella diagnosi precoce delle malattie neurodegenerative sono dovuti alla **difficoltà di accesso dell'organo coinvolto**. Le tecniche di visualizzazione cerebrale sono in grado di identificare danni maggiori nelle aree cerebrali, correlati ad alterazioni della sostanza bianca oppure a morte neuronale, ma hanno bassi limiti di detezione negli stadi precoci, prima che si arrivi alla morte dei neuroni, in particolare nella lunga fase prodromica di malattia in cui sono sostanzialmente le sinapsi il principale luogo di attacco dei meccanismi di neurodegenerazione, con relativa difficoltà alla trasmissione di impulsi ed al passaggio delle informazioni. L'identificazione di biomarcatori precoci di *sinaptopatia*, con elevato valore predittivo, è legata alla **conoscenza dei fattori di rischio** utilizzando strumenti di valutazione non-invasivi, in modo da poter essere applicati di routine nella clinica medica senza costi eccessivi per il sistema sanitario nazionale. L'identificazione di biomarcatori precoci va di pari passo con la **definizione di stadi clinici precoci** nelle malattie neurodegenerative. Le alterazioni strutturali e funzionali delle sinapsi, note come **sinaptopatia**, sono considerate precoci segni caratteristici di queste patologie. La sinaptopatia è generalmente alla base di quell'insieme di disturbi cognitivi e comportamentali lievi che si manifestano nelle primissime fasi della malattia e che possono essere rilevati solo da sofisticati test neuropsicologici. **La sua precoce manifestazione e potenziale reversibilità, rendono la sinaptopatia un target terapeutico importante.** La ricerca clinica sta rivalutando le classiche tecniche di elettroencefalogramma come correlato biologico dell'attività sinaptica, con evidenti successi nel campo della diagnostica clinica precoce delle malattie neurodegenerative ed in particolare della malattia di Alzheimer (AD). La prosecuzione del progetto **di ricerca si prefigge quindi di identificare parametri affidabili con elevato valore predittivo anche sulla base dell'impiego di metodi di Intelligenza artificiale in grado di identificare e misurare features di connettività cerebrale.**

E' noto che la Demenza di Alzheimer è caratterizzata dalla presenza di alterazioni anatomo-patologiche tipiche quali la deposizione intra/extra-cellulare di aggregati di peptidi beta-

amiloidei ($A\beta$), derivati dal clivaggio della proteina precursore APP, l'accumulo intraneuronale di grovigli neurofibrillari, costituiti principalmente dalla proteina Tau iperfosforilata, che, insieme all'astrogliosi ed a processi infiammatori, inducono la degenerazione neuronale ed il conseguente deficit cognitivo. Il 10–15% dei pazienti AD presentano la forma familiare della malattia di natura genetica (FAD), mentre la maggior parte della popolazione è affetta dalla forma sporadica (SAD). All'insorgenza delle forme sporadiche possono concorrere diversi fattori di rischio ambientali legati allo stile di vita ed a fattori di rischio geneticamente determinati.

Si prevede di proseguire lo studio sull'identificazione di nuovi indici “funzionali”, **ovvero “marcatori” clinici di sinaptopatia**, forniti dall'analisi della connettività e della neuroplasticità legate entrambe alla funzione sinaptica. E' noto che l'AD è preceduto da una lunga fase “prodromica” in cui il soggetto manifesta clinicamente difetti cognitivi lievi, *mild cognitive impairment* (MCI) che può durare anche diversi anni. Non tutti i soggetti che manifestano MCI convertono in AD. La durata della fase prodromica è condizionata principalmente dalla presenza, consistenza e caratteristiche della cosiddetta *riserva neurale* cioè di un contingente di neuroni/sinapsi/riorganizzazione plastica che possono rimpiazzare e vicariare le funzioni dei circuiti neurali di volta in volta danneggiati. Più ampia è tale riserva più lungo è il periodo di *resilienza cerebrale*. Prima si interviene con una diagnosi precoce, più si potrà sfruttare in termini di trattamento farmacologico e riabilitativo tale dote di riserva.

Unità Ricerca Partecipanti

Unità Ricerca CNR 1

Laboratorio di Neuropsicofarmacologia
Istituto di Biologia Cellulare e Biochimica (IBBC) Monterotondo (RM)
Dott.ssa Elvira de Leonibus

Unità Ricerca CNR 2

IRIB CNR Catanzaro
Dott.ssa Mariamena Arbitrio

Unità Ricerca IRCCS San Raffaele

Coordinamento Prof. Massimo Fini
Direttore Scientifico IRCCS San Raffaele

Unità Ricerca 1

Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale
IRCCS San Raffaele
Prof.ssa Barbara Picconi

Unità Ricerca 2

Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica
IRCCS San Raffaele
Prof.ssa Georgia Mandolesi

Unità Ricerca 3

Laboratorio di Neurobiologia Cellulare e Molecolare
IRCCS San Raffaele
Dott. Leonardo Lupacchini

Unità Ricerca 4

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Riabilitative
IRCCS San Raffaele
Prof. Paolo Maria Rossini

Unità Ricerca 5

Centro Studi Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento

IRCCS San Raffaele

Prof. Fabrizio Stocchi

Progetto

**Unità Ricerca CNR 1 Istituto di Biologia Cellulare e Biochimica (IBBC), Monterotondo
Dott.ssa Elvira De Leonibus, PhD**

Proseuzione dello studio su nuovi biomarker diagnostici e terapeutici dello stadio di sinaptopatia nelle malattie neurodegenerative.

The identification of early synaptic deficits and associated behavioral dysfunctions, predicting later occurring dementia, represents the most relevant challenge in the field neurodegeneration (Giordano et al Brain 2018). These early deficits allow the identification of the causal event upstream to neuronal death and the application of novel therapeutic strategies able to slow down or prevent neurodegeneration and associated dementia. We have recently proposed an animal model of early ageing, where we show that specific deficit in memory capacity (tested through the DOT/IOT task developed by us, Sannino et al L&M 2012, Olivito et al Brain Struct Function 2014) pinpoints the accumulation of misfolded proteins (here called proteinopathy) and impaired autophagy. Using autophagy agonists, we could rescue both preteinopathy and the cognitive impairment (De Risi et al Aging Cell 2020). These experiments were performed in male mice. However, based on the clinical literature there are sex differences: in the nature and onset of mild cognitive impairment preceding dementia (i), in the incidence and progression from mild cognitive impairment (ii) and in the efficacy of behavioral therapeutic strategies such as exercise training (ET) (iii) (reviewed in Torromino et al Progress in Neurobiology 2021). However, the mechanisms governing these sex differences are unknown. Based on these findings in humans we have recently challenged female mice with our memory capacity task and discovered that they engage a completely different neuronal circuit to solve the task (Torromino et al Nature communications, under revision). These sex differences convert into an earlier manifestation of reduced memory capacity, which is also associated to proteinopathy and impaired autophagy (preliminary data). Whether they respond to the same pharmacological and behavioral treatments remains to be explored.

Although, these studies in ageing account for the multifactorial components leading to cognitive impairment in the normal population, they limit any interpretation of the precise causative role of protein misfolding, such as β -amyloid ($A\beta$). Therefore, we used a transgenic animal model of AD, the Tg2576 mice, expressing elevated $A\beta$, to verify the time-dependent onset of impaired memory capacity. We found that both male and females Tg2576 mice manifest an age-dependent memory capacity deficit; surprisingly, however, males manifest it earlier than female, in a pre-plaque stage. Therefore, using a well-defined set of behavioral tasks for rodents

(De Risi et al Nature Comm 2021) we tested the hypothesis that female mice might manifest the disease differently and indeed, we identified a completely novel behavioral dysfunction in young female Tg2576 affecting non-memory domains (Preliminary data). These behavioral sex-differences in a genetic AD model suggest the involvement of different neuronal circuits and likely sex-specific molecular mechanisms.

In this study, we will:

1. Target female's mild cognitive impairment. We will test the effects of different autophagy enhancers in female mice (Aim 1a). Additionally, based on previous evidence in humans, reporting that ET is more effective in females than in males, we will test the efficacy of voluntary exercise training (ET) on these deficits (Aim 1b). We will also explore the mechanisms mediating the possible beneficial effects of these treatments focusing on neurotrophic factors, autophagy and neuroinflammation, which have been little explored in the literature (Aim 1c) (Timeline: 1-12 months).
2. Identify the neuronal circuits' impairment underlying the sex-specific early behavioral deficit in the genetic animal model of AD. Using a combination of neuronal functional activation markers (Aim 2a) and biochemical assays (Aim 2b) we will identify the disease' mechanisms underlying the sex-specific early behavioral deficits in Tg2576 mice (Timeline: 0-9 months).
3. Pharmacological and behavioral treatment for the synaptic dysfunctions in the genetic animal model of AD. We will test the efficacy of autophagy enhancers and of ET on the early cognitive and neuronal dysfunctions in female and male Tg2576 mice (Aim 3a) and test their efficacy to delay the accumulation of amyloid plaques (Aim 3b) (Timeline: 6-12 months).

Rescue strategies:

This project is based on solid preliminary data collected in the PI' lab and the three aims are not interconnected. The Ministry of Health already approved the use of aging animals and Tg2576 and all the behavioral data have been already collected. If none of the pathways explored in aim 1c will be relevant for the treatments applied, we will use unbiased RNAseq or proteomic approaches, to dissect the treatment- induced transcriptional and proteomic profile in the two sexes. As rescue strategy to identify the neuronal dysfunction associated to the early behavioral deficit in female Tg2576 mice (Aim 3b), we will use spatial transcriptomic trough a collaboration, already established on a similar project, with Alvaro Crevenna (EMBL Monterotondo).

Impact:

Our preliminary data provide evidence supporting heterogeneity in brain mechanisms and behavioral manifestations of early behavioral disorders preceding dementia, which is not only due to sex differences, but also to the specific underlying cause: aging or genetic mutations in A β genes. These models do not claim to represent any of the complex diseases that lead to dementia in humans. However, they can mimic the many facets that dementia can take on and, thus, isolate the specific contribution of underlying pathological mechanisms to each. These multiple models also allow for the construction of an armamentarium of therapeutic strategies, which is needed to combat the multifactorial nature that characterizes dementia in humans by providing much-needed information on the role of biological sex in behavioral manifestations and progression, neuronal fragility and mechanisms, and response to different therapeutic strategies, which is an urgent unmet preclinical and clinical need for AD.

References:

- Torromino G, Loffredo V, Cavezza D, Esposito F, Crevenna AH, Gioffrè M, De Risi M, Treves A, Griguoli M, De Leonibus E. Thalamo-hippocampal pathway regulates incidental memory load: insights from sex differences. BioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.08.07.453742>. Under revision Nature Comm
- De Risi M, Tufano M, Alvino FG, Ferraro MG, Torromino G, Gigante Y, Monfregola J, Marrocco E, Pulcrano S, Tunisi L, Lubrano C, Papy-Garcia D, Tuchman Y, Salleo A., Santoro f, Bellenchi GC, Cristino L, Ballabio A., Fraldi A. D Leonibus E. Altered metabolism of heparan sulfate leads to developmental dopaminergic abnormalities responsible for autistic-like behaviours in lysosomal storage disorders. 2021 Jun 9;12(1):3495 Nature Comm. Featured in the Editors' highlights webpage: From brain to behaviour (nature.com).
- Torromino G, Maggi A, De Leonibus E. Estrogens-dependent hippocampal wiring as a risk factor for ageing-related dementia in women. Feb;197:101895, 2021 Progress in Neurobiology.
- De Risi M, Torromino G, Tufano M, Moriceau S, Rivogorda M, Pignataro A, Ammassari_Teule M, Gardoni F, Middei S, Mele A, Oury F, De Leonibus E. Mechanisms through which autophagy regulates memory capacity in ageing". Sep;19(9):e13189, 2020, Aging Cell.
- Giordano NC, Iemolo A, Mancini M, Cacace F, De Risi M, Latagliata EC, Ghiglieri V, Bellenchi GC, Puglisi- Allegra S, Calabresi P, Picconi B, De Leonibus E. Dopamine active

- transporter mediates learning-induced shift in striatal plasticity: relevance for Parkinson's disease. Feb 1;141(2):505-520, 2018, Brain.
- Olivito L, Saccone P, Perri V, Bachman J, Fragapane P, Mele A, Huganir RL, De Leonibus E. Phosphorylation of the AMPA receptor GluA1 subunit regulates memory load capacity. Nov 8. 2014 [Epub ahead of print] Brain Structure Function.
 - Sannino S, Russo F, Torromino G, Pendolino V, Calabresi P, De Leonibus E. Role of the hippocampus in object memory load. 19: 211-18, 2012, Learning & Memory.

Unità Ricerca CNR 2 IRIB Catanzaro - Dott.ssa Mariamena Arbitrio

Alzheimer's disease (AD) is an age-associated neurodegenerative disorder with multifactorial etiology, intersecting genetic and environmental risk factors, and a lack of disease-modifying therapeutics. Beyond pathological hallmarks involving A β and tau, AD brains are characterized by microglia-mediated inflammation, as well as metabolic abnormalities encompassing glucose hypometabolism, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and impaired lipid homeostasis [<https://doi.org/10.1111/febs.16344>]. Recent evidences supported the hypothesis that fatty liver disease could be linked to neurological problems due to neuroinflammation which may eventually develop into Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and the like. Peripheral organs, including the kidney and the liver, play an essential role in the clearance of circulating A β [doi: 10.3389/fnagi.2019.00174]. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multisystem disease, that is considered not only correlated to liver-related morbidity and mortality but it has been associated with moderate cerebral dysfunction and cognitive decline. A possible link between NAFLD and Alzheimer's disease (AD) has only recently been proposed due to the multiple shared genes and pathological mechanisms contributing to the development of these conditions. In addition to the usual suspects (inflammation, oxidative stress, blood-brain barrier alterations and ageing) that could contribute to the NAFLD-induced development and progression of AD, changes in the vasculature, cerebral perfusion and energy metabolism still remain a missing link between these two diseases. [doi: 10.1016/j.ab.2021.114387].

Our previous data showed that Amyloid β peptide-induced inhibition of endothelial nitric oxide production involves oxidative stress-mediated constitutive eNOS/HSP90 interaction and disruption of agonist-mediated Akt activation. In turn, oxidative stress underlying brain manifestation of both diseases progression, leads to alterations in mitochondrial function and structure with a consequent reduction in neuronal metabolism. Preliminary results obtained

with MRI spectroscopic analysis, highlight that the alteration of metabolic activity in thalamus is associated with microglia dysfunction that, probably, can cause cognitive deficits, although further studies are needed to clarify this aspect. In particular, various metabolites, such as N-acetylaspartate, creatine, choline, glutamate and taurine appear directly involved in the regulation of energy metabolism and in the maintenance of brain functions.

Based on these preliminary results, the aim of our future project is to clarify the relationship between eNOS function and cerebral energy metabolism during the progression of NAFLD. At the same time, we will correlate the obtained results with the peculiar aspects of neurodegeneration characteristic of Alzheimer disease, such as beta-amyloid and tau deposition.

To achieve this goal, data obtained through MRI imaging and spectroscopic analysis will be integrated with PET/SPECT. Indeed, as MRI systems does not represent the best tool for evaluating parameters such as blood flow in real time and functional and molecular imaging, the modulation of metabolic rate and perfusion will be evaluated over time, through PET/SPECT.

Finally, to monitor the development of brain inflammation and specific changes of neurodegeneration markers, circulating biomarkers of disease progression (i.e. as microRNAs) will be evaluated to study possible neuroprotective strategies (DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105489](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105489)).

Unità Ricerca 1 Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale, Prof.ssa Barbara Picconi

Alterazioni sinaptiche indotte dalla neurodegenerazione da eccitossicità e da accumulo di alfa-sinucleina.

Il gruppo di ricerca del Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale negli ultimi anni è impegnato, in collaborazione con il Laboratorio di Neurologia sperimentale dell'Università Cattolica Gemelli, nello studio degli effetti neurodegenerativi da accumulo di proteine misfolded in modelli animali e in vitro di Malattia di Parkinson (MP). Abbiamo quindi ipotizzato che l'esercizio intensivo potesse esercitare effetti benefici di prevenzione sulle alterazioni sinaptiche precoci del recettore N-Metil-D-aspartato (NMDAR) indotte da alfa-sinucleina (α -syn) sia nella forma oligomerica che protofibrillare (PFFs). Sulla base dei nostri studi precedenti, abbiamo proposto che la proteina α -syn, prima di indurre la morte neuronale, comprometta la plasticità corticostriatale e l'apprendimento motorio attraverso un doppio

meccanismo sinaptico che coinvolge il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) cambiamenti.

Durante questo progetto, abbiamo implementato il setup sperimentale (Tozzi, Sciaccaluga et al. 2021) per valutare i cambiamenti comportamentali in risposta alle iniezioni intrastriatali di α -syn PFFs in vivo e per testare gli effetti dell'esercizio intensivo su α -syn-indotta neurodegenerazione. A questo scopo, le proprietà elettrofisiologiche e la capacità di esprimere la plasticità sinaptica in neuroni striatali di proiezione, e una valutazione morfologica della localizzazione α -syn PFFs sono stati eseguiti. Una serie di analisi degli effetti comportamentali dell'esercizio treadmill sulla cognizione e i cambiamenti molecolari nella densità postsinaptica sono stati identificati anche in ratti sottoposti a un allenamento con esercizio treadmill. L'analisi finale ha portato ad evidenze sul possibile ruolo terapeutico di miglioramento comportamentale associato da una parte alla riduzione della neurodegenerazione da α -syn e dal ripristino delle funzioni di plasticità sinaptiche striatali (manoscritto in corso di preparazione Ghiglieri et al., 2022).

Nel corso del presente progetto lo scopo principale del Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale diretto dalla professoressa Barbara Picconi sarà individuare i meccanismi cellulari di eccitossicità che sottostanno questo effetto neurodegenerativo dell' α -syn con particolare riguardo alla sua azione sul rilascio di dopamina dai neuroni dopaminergici particolarmente colpiti dal danno da stress ossidativo ed infiammatorio in corso di MP.

I nostri studi saranno condotti su cellule dopaminergiche immortalizzate ottenute da cellule di neuroblastoma di ratto (PC12) non differenziate in neuroni. Si tratta di cellule che hanno la capacità di rilasciare dopamina e proprio per questo sono considerate un buon modello cellulare per gli studi sulla MP (Magalingam et al. 2014). Mediante la tecnica di amperometria andremo a valutare la quantità di rilascio evocato di dopamina basale in seguito a perfusione con KCl. La variazione di corrente osservata per ogni esperimento sarà poi convertita in concentrazione molare di dopamina rilasciata, attraverso rette di taratura ripetute ad inizio e fine sessione sperimentale. Il passaggio successivo sarà quello di osservare l'effetto dell'incubazione di Rotenone (inibitore del complesso I mitocondriale, principale modello stress ossidativo in vitro), a bassa concentrazione 0,5 μ M, sulle PC-12 (DIV 5), a due diversi time point 24 e 48 ore, sia sul rilascio di dopamina sia nella struttura cellulare e mitocondriale tramite microscopia elettronica a scansione, in collaborazione con il gruppo del MEBIC diretto dal Prof. Russo. L'attività eccitotossica dell'inibizione del complesso I mitocondriale verrà anche valutata mediante tecniche molecolari di WB per andare ad analizzare gli effetti deleteri della tossina

a livello dei complessi della catena respiratoria mitocondriale e della produzione di radicali liberi e specie reattive all'ossigeno (ROS).

Dai risultati preliminari è emerso che le cellule non presentavano, in nessun dei due time point, alterazioni nelle strutture citoplasmatiche, bensì il rilascio di dopamina era significativamente ridotto. I prossimi esperimenti andranno ad indagare la vitalità cellulare ed il tentativo di proteggere dal danno cellulare da rotenone, attraverso una pre-incubazione con diversi agenti neuroprotettivi che possono agire a livello della catena respiratoria mitocondriale o con effetto antinfiammatorio.

Nella seconda parte dello studio analizzeremo l'attività sinaptica e di release di dopamina di neuroni differenziati mediante incubazione subcronica con NGF a partire dalle cellule dopaminergiche PC12. Questi neuroni verranno analizzati dal punto di vista dell'imaging confocale per confermare la loro positività al TH (conferma di neuroni dopaminergici) e i marcatori molecolari. Il trattamento neurotossico con rotenone sarà poi confrontato con l'incubazione con diverse forme di α -syn oligomerica o PFF per andare ad analizzare i meccanismi di azione di questa proteina presinaptica molto rilevante nella patogenesi della malattia.

Il presente progetto sarà quindi anche focalizzato al confronto tra l'effetto di stress ossidativo prodotto dall'azione sulla catena mitocondriale e l'applicazione diretta di α -syn in diverse forme di aggregazione. Ci focalizzeremo quindi sul ruolo dell' α -syn per indagare gli effetti di specifici farmaci anti-ossidanti e anti infiammatori in colture cellulari (PC-12) e in PC12 differenziate in neuroni dopaminergici, attraverso l'analisi elettrofisiologica, immunofluorescenza e di western blot dei livelli delle principali citochine ed interleuchine coinvolte nella MP.

Unità Ricerca 2 – Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica, IRCCS San Raffaele, Prof.ssa Georgia Mandolesi

L'Unità della Prof.ssa Mandolesi, si propone di effettuare la validazione, nel modello murino EAE, dei potenziali biomarcatori della sinaptopatia infiammatoria identificati dall'Unità del Prof. Centonze. In particolare, tramite esperimenti di elettrofisiologia, supportati da esperimenti di biologia molecolare e/o biochimica ed immunoistochimica, sarà possibile validare l'azione delle molecole identificate negli studi di correlazione.

Obiettivo: validazione *ex-vivo* di potenziali molecole infiammatorie sinaptotossiche oppure anti-sinaptotossiche identificate nel paziente SM. A tal fine, fettine di cervello (striato, cervelletto o ippocampo) derivate da topi EAE-MOG₃₅₋₅₅ o da topi sani verranno incubate per 1-2 ore ed utilizzate per effettuare esperimenti di elettrofisiologici tramite tecniche di patch-clamp o field-potential.

Obiettivo: validazione *in-vivo* di potenziali molecole infiammatorie sinaptotossiche oppure anti-sinaptotossiche identificate nel paziente SM.

La validazione della molecola di interesse verrà effettuata nel modello EAE-MOG₃₅₋₅₅ tramite esperimenti in-vivo. A tal fine topi EAE verranno trattati per via sistemica (es. i.p.) o centrale (intracerebroventricolare), in maniera preventiva o terapeutica, con la molecola di interesse o con inhibitori di essa, e con i relativi veicoli. L'effetto del trattamento sul decorso della patologia verrà valutato monitorando lo score motorio. La validazione funzionale verrà effettuata analizzando parametri neurofisiologici che riguarderanno alterazioni della trasmissione sinaptica (attività spontanea o evocata della trasmissione glutammatergica e GABA-ergica) e/o di plasticità sinaptica (Long term potentiation o LTP e Long term depression o LTD) nella aree cerebrali di interesse. Inoltre effettueremo esperimenti di immunoistochimica e/o biologia molecolare/biochimica per verificare l'effetto del trattamento su parametri neuroinfiammatori (attivazione microgliale, astrogliale, infiltrati linfocitari).

Il raggiungimento di tali obiettivi permetterà di identificare potenziali biomarcatori della sinaptopatia infiammatoria nella SM e target terapeutici al fine di sviluppare trattamenti sempre più personalizzati nella patologia SM

Unità Ricerca 3 – Laboratorio di Neurobiologia Cellulare e Molecolare, IRCCS San Raffaele, Dott. Leonardo Lupacchini

Identificazione di eventuali SNPs nel complesso della DNA-PK come potenziale biomarcatore periferico della Malattia di Alzheimer.

Background:

La mancata riparazione di danni al DNA e la presenza di difetti nel funzionamento dei sistemi di riparazione del DNA sono implicati nella morte neuronale osservata in diverse malattie neurodegenerative tra cui la malattia di Alzheimer (AD). Nei neuroni, le rotture del doppio filamento del DNA (DSBs) sono riparati dalla “not homologous end joining (NHEJ)”, un

sistema di riparazione basato sul complesso della proteina chinasi DNA-dipendente (DNA-PKcs, Ku70, Ku86). Una riduzione dell'attività della NHEJ è stata osservata sia in cervelli di soggetti anziani che di pazienti AD ed il trattamento con beta-Amiloide di cellule neuronali causa l'inibizione dell'attività e della funzione della DNA-PK.

La nostra ipotesi è che lo stress ossidativo associato all'accumulo della beta-Amiloide nell'AD e/o alla generazione di conformeri specifici citotossici (i.e. oligomeri) di questo peptide, possano causare una disfunzione dell'attività di riparazione dei DSBs dipendente dalla DNA-PK. In particolare lo stress ossidativo potrebbe causare la riduzione dell'espressione delle proteine Ku 70/ Ku 86 e/o dell'inibizione dell'attività chinica della DNA-PKcs. Questi fenomeni ipotizzati a livello periferico potrebbero riflettere i processi patologici in corso nel cervello dove un progressivo accumulo di beta-Amiloide "misfoldato" o in forma oligomerica è comunemente osservato. A riguardo, diverse evidenze sperimentali hanno mostrato una correlazione tra i livelli di beta-Amiloide 1-42 oligomerica presente nel cervello e quelli del sangue periferico in pazienti affetti da AD.

Un altro dato interessante è che i topi BALB/c, un ceppo murino comunemente usato in laboratorio e con una scarsa capacità di apprendimento, presentano due polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) nel gene codificante la DNA-PKcs (Prkdc SNPs R2140C e M3844V), che sono associati ad una ridotta espressione ed attività della DNA-PKcs così come della capacità di riparazione del DNA.

Obiettivi:

Obiettivi del presente progetto sono:

Identificare eventuali SNPs presenti nel gene codificante la DNA-PKcs al fine di identificare la ridotta espressione della proteina e/o della sua attivita' chinica come potenziale biomarcatore periferico dell'AD. Tale obiettivo sarà realizzato mediante:

1. Acquisizione di cellule PBMC provenienti da 20 pazienti con diagnosi clinica di AD ed un gruppo di 20 soggetti di controllo, provenienti dalla Biobanca dell'IRCCS San Raffaele Roma.
2. Whole Genome sequencing del genoma di cellule PBMC derivanti da pazienti AD e relativi soggetti di controllo, al fine di identificare il complesso della DNA-PK, e di eventuali SNPs, come potenziale biomarcatore periferico dell'AD.

Work Plan:

Per il raggiungimento degli obiettivi verrà adottato e realizzato un Work Plan consistente di 2 Work Packages (WP) come di seguito descritto:

WP1. Arruolamento pazienti/soggetti di controllo, prelievo ematico, isolamento e stoccaggio cellule PBMC.

Un totale di 25 pazienti con diagnosi clinica di AD ed un gruppo di 25 soggetti di controllo verranno reclutati, in collaborazione con la biobanca dell'IRCCS San Raffaele Roma, secondo i criteri di inclusione/esclusione di seguito definiti:

Criteri di inclusion:

- Età > 65 anni
- Probabile diagnosi di AD definita secondo i criteri del NINCDS-ADRDA
- Pazienti con un grado lieve di malattia in accordo con i criteri della clinical dementia rating (CDR scale ranged 0.5–1.5) e del mini-mental state examination (MMSE score 18-23).
- Il gruppo di controllo sarà costituito da un numero equivalente di soggetti confrontabili per età e per caratteristiche socio-culturali e cliniche, e privi di patologie neurodegenerative, con un MMSE > 26.
- Criteri di esclusione
- Presenza di diabete mellito
- Presenza di tumore
- Altre forme di demenza non Alzheimer (comprese quelle indotte da ischemia, trauma cranico...)
- Presenza di malattie autoimmuni
- Presenza di infezioni e infiammazioni acute
- Vaccinazioni effettuate nelle sei settimane precedenti l'esame
- Abuso di droghe o di alcol
- Malattie psichiatriche come le psicosi o la depressione maggiore

I soggetti selezionati verranno sottoposti ad un prelievo ematico di 12-16 ml di sangue intero periferico. Le cellule PBMC (peripheral blood mononuclear cells) verranno isolate e separate mediante gradiente di Ficoll e opportunamente aliquotate per le successive analisi.

WP2. Whole Genome sequencing del genoma di cellule PBMC derivanti da pazienti AD e relativi soggetti di controllo.

Opportune aliquote di cellule PBMC derivanti da pazienti AD e relativo gruppo di controllo verranno sottoposte ad estrazione di DNA genomico e sottoposti a sequenziamento in collaborazione con laboratori interni e/o esterni che utilizzano tecnologie all'avanguardia come NovaSeq 6000 System.

Eventuali potenzialità applicative, impatto scientifico e/o tecnologico e/o sociale e/o economico:

1. Creazione di una banca di PBMC umani derivanti da pazienti affetti da AD e corrispondenti individui di controllo, con relativi data-set.
2. L'eventuale follow-up dei pazienti coinvolti consentirà lo studio di una potenziale correlazione esistente tra i biomarcatori individuati e l'evoluzione naturale della patologia. Più specificatamente, si potrebbe definire una correlazione tra disfunzione del sistema di riparazione dei DSB dipendente dalla DNA-PK e i deficit cognitivi tipici dell'AD.

Unità Ricerca 4 – Dipartimento di Scienze Neurologiche e Riabilitative, IRCCS San Raffaele Prof. Paolo M. Rossini

L'Unità Ricerca 7 si occuperà di combinare allo studio e follow-up delle funzioni cognitive tramite una batteria standardizzata di tests neuropsicologici -quali la Batteria per il Deterioramento mentale (BDM)- a metodiche avanzate di analisi dei segnali Elettroencefalografici (EEG) registrati da un elevato numero di canali (in modo da avere una ricca rappresentazione delle connessioni del mantello corticale) valutati tramite la teoria dei grafi e mediante tecniche di intelligenza artificiale (p.es. *machine learning*, *deep learning*), dell'analisi del rischio genetico (es. alleli ApoE) e di PET con fluorodesossiglucosio (PET-FDG), al fine di incrementare l'indice predittivo della progressione dallo stadio MCI all'AD con elevata sensibilità e specificità.

Verranno quindi seguiti per un ulteriore anno i soggetti MCI già reclutati nella fase iniziale del progetto (circa un centinaio sino ad oggi) ed in cui è stato acquisito l'EEG multicanale (da 32 a 128 canali) e l'estrazione del DNA per una valutazione del rischio geneticamente determinato, con l'aggiunta di PET-FDG in circa la metà di essi. I dati epidemiologici e statistici verranno messi a punto con la collaborazione dell'Unità di neuroepidemiologia dell'IRCCS San Raffaele, Prof. Stefano Bonassi.

Criteri di inclusione:

- Età compresa tra 50 e 85 anni
 - Punteggio corretto di Mini Mental State Examination score uguale o maggiore di 24
 - Clinical Dementia Rating (CDR) global score di 0.5
- a) presenza di preoccupazione per un cambiamento cognitivo, espressa come disturbo soggettivo da parte del paziente o come impressione da parte di una persona che lo conosce bene o di un clinico esperto;
 - b) prestazione deficitaria rispetto a quella attesa per età e scolarità in uno o più domini cognitivi (memoria, funzioni esecutive, attenzione, linguaggio, funzioni visuospaziali); se sono disponibili valutazioni ripetute, presenza di declino;
 - c) conservazione dell'autonomia nelle capacità funzionali: anche se le prestazioni possono essere più lente, meno efficienti e con qualche errore, il soggetto rimane sostanzialmente indipendente;
 - d) non demente: le modificazioni cognitive non sono tali da interferire significativamente con il funzionamento sociale o con le attività lavorative.

Criteri di esclusione:

- Storia di malattia cerebrovascolare; alcolismo; patologie internistiche severe associate a deficit cognitivo (i.e. insufficienze d'organo, patologie endocrine in particolare tiroidee e da deficit di B12/folati); neuroimmagini con diagnosi di altra causa del disturbo cognitivo (es. ematoma subdurale, neoplasia etc.); trattamento cronico con farmaci psicotropi, qualsiasi patologia alle neuroimmagini che giustifichi il disturbo cognitivo; donne in età fertile.
- Pazienti con storia di neoplasia < 5 anni.
- Presenza di controindicazioni per la RMI: pacemaker; defibrillatore cardiaco o qualsiasi condizione per cui l'esecuzione della RMI cerebrale è sconsigliata.
- Infezione da HIV. Utilizzo di farmaci che possano interferire con le funzioni attentive/cognitive a giudizio del Medico reclutante.

Biomarcatori 4 e 5: 18F-FDG PET e PET Amiloide

Gli esami verranno acquisiti su scanner PET 3D

- 18FDG PET con analisi voxel-based del singolo soggetto utilizzando la procedura standardizzata basata su SPM-8 e il nuovo atlante FDG per la normalizzazione (Della Rosa et al, 2014; Perani et al., 2014).

EEG digitalizzato per studio connettività. Il software di analisi sarà realizzato sotto forma di servizio erogato da una piattaforma di cloud computing. L'attività elettrica cerebrale verrà registrata tramite EEG (0,3-100 Hz passa-banda, frequenza di campionamento: 512 Hz) da almeno 32 elettrodi posizionati secondo Sistema Internazionale 10-20 aumentato durante le condizioni di riposo ad occhi chiusi e aperti (5 minuti ciascuno). Per eliminare le interferenze causate da artefatti di origine oculare, muscolare, cardiaca ed altri tipi di rumore, l'EEG sarà frammentato in epochi da 2-s e verranno utilizzati due processi: i dati saranno rivisti per eliminare manualmente le epochi con forme d'onda aberranti; la rilevazione degli artefatti sarà completata con un algoritmo per l'analisi delle componenti indipendenti (ICA) sviluppato in EEGLAB. Verranno prese in considerazione gli spezzoni privi di artefatti per le successive analisi. Le bande di frequenza di interesse saranno delta (2-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa 1 (8-10,5 Hz), alfa 2 (10,5-13 Hz), beta 1 (13-20 Hz), beta 2 (20- 30 Hz) e gamma (30-40 Hz). I dati EEG saranno normalizzati e sarà calcolata la densità di corrente di attivazione delle sorgenti corticali su 6239 voxels usando standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA). Tale metodo si basa sulla risoluzione del problema inverso, ricostruendo la distribuzione corticale delle sorgenti di attività elettrica neuronale in maniera tridimensionale, partendo dai dati EEG. Data la bassa risoluzione spaziale insita del metodo, saranno ricostruite 12 regioni cerebrali di interesse (centrale, frontale, occipitale, temporale e limbica nell'emisfero destro e sinistro), basandosi sull'atlante di Talairach. L'analisi di coerenza spettrale EEG valuterà l'accoppiamento funzionale tra le aree cerebrali in esame. Saranno utilizzate innovative tecniche di teoria dei grafi per studiare la modulazione cerebrale in termini di network: un insieme di nodi (le aree cerebrali) che comunicano tramite una fitta rete di connessioni (connettività funzionale). Per ogni partecipante ed in ogni banda di frequenza saranno calcolati almeno i seguenti parametri sulle sorgenti di attivazione cerebrale: Characteristic path length (L): rappresenta una misura di integrazione cerebrale ed è data dalla media del più breve path tra ogni coppia di nodi connessi; Clustering coefficient (C): rappresenta una misura di segregazione cerebrale quantificata come la tendenza del network a formare cluster; Small-worldness (S): è calcolato il rapporto tra C ed L normalizzati. Il valore di 'Small-worldness' cioè del bilanciamento tra integrazione e segregazione -rappresentato dal rapporto C/L normalizzato- per descrivere l'equilibrio tra la connettività locale e l'integrazione globale del network in esame. La Connnettività funzionale sarà calcolata con il software eLORETA sui network cerebrali. Sarà calcolata la Lagged Linear Coherence tra tutte le possibili coppie di regioni di interesse. Questi valori di connettività saranno usati come pesi del grafo valutato con la teoria dei grafi.

Genotipo ApoE

Preparazione di DNA, Plasma e Siero

Effettuare il prelievo ematico preferibilmente a digiuno, utilizzando 3 provette da 6 ml con EDTA per la preparazione di plasma e DNA (6 ml x 3) e 1 provetta per siero (6 ml x 1).

A. Preparazione del DNA e Plasma (sangue in EDTA)

- Mettere in un tubo Arnika (tubo da 50 ml con filtro) 15 ml di Ficoll-Istopaque e centrifugare alla velocità massima per 5 minuti per far scendere il Ficoll sotto il filtro.
- Aggiungere il sangue intero non diluito e centrifugare a 1400 g per 15 minuti. Si formerà un anello linfocitario (buffy coat) al di sopra del filtro, immerso nel plasma.
- Prelevare il plasma, trasferirlo in provette di polipropilene (aliquote da 0.5 ml x 12 provette), congelare e conservare a -80°C.
- Versare il supernatante contenente l'anello linfocitario in un tubo da 50 ml e centrifugare a 1800 g per pellettare i linfociti.
- Buttare il surnatante, risospendere il pellet linfocitario con 10 ml di PBS e mettere il tutto in un tubo da 15 ml. Centrifugare di nuovo a 1800 g per 15 minuti.
- Buttare il surnatante e conservare il pellet di cellule a -20°C per la successiva estrazione del DNA. Per l'estrazione del DNA, aggiungere al pellet linfocitario 3 ml di tampone di lisi *, 500 µl di soluzione di PK **e 200 µl di SDS 10% *
- Mettere a 37°C over night
- Il giorno dopo aggiungere 1 ml di NaCl 6M
- Vortexare 30 secondi
- Centrifugare 15 minuti a 1100 g
- Prelevare il surnatante limpido e aggiungere 3 volumi di etanolo 100% freddo
- Prelevare il filamento di DNA (con la minore quantità possibile di liquido) e metterlo in una provetta da 1,5 ml. Centrifugare e buttare il surnatante.
- Lavare il pellet di DNA con 300 µl di etanolo 70% (aggiungere l'etanolo e rimuoverlo dopo centrifugazione)
- Lasciare asciugare
- Risospendere in 100 µl di TE 1X. Trasferire il campione in 2 provette di polipropilene della Sarstedt (50 µl per provetta) e segnare sulle provette la concentrazione di DNA. Il DNA si conserva a 4°C.

* Tampone di lisi: Tris HCl 10 mM, pH 8, NaCl 400 mM, EDTA 2 mM

** Soluzione PK: 2 mg di proteinasi K in 1 ml di soluzione di SDS 1% e EDTA 2mM.

- B. Preparazione del Siero (da provetta per siero)
- Sierare per 30 minuti a temperatura ambiente
 - Centrifugare a 2000 g per 15 minuti a temperatura ambiente
 - Prelevare il siero, trasferirlo nelle provette di polipropilene Sarstedt (aliquote da 0.5 ml per 4 provette).
 - Congelare e conservare a -80°C.

Genotipizzazione dell’Apolipoproteina E (APOE)

Sarà effettuata tramite Polymerase Chain Reaction (PCR) e successiva reazione di digestione con enzima di restrizione CfoI, come descritto da Wenham et al., 1991 (Wenham PR et al. 1991).

Unità Ricerca 5 – Centro Studi Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento, IRCCS

San Raffaele, Prof. Fabrizio Stocchi

Background e razionale:

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da sintomi motori e non motori. Depositi di α -sinucleina sono stati evidenziati a tutti i livelli dell’asse cervello-intestino, incluso il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso autonomo e quello enterico (Braak et al., 2003). A oggi non esiste un biomarker della malattia con conseguenti ritardi nella diagnosi e impossibilità di effettuare screening di soggetti potenzialmente a rischio di malattia.

Le interazioni tra cervello e intestino sono modulate dal microbiota attraverso meccanismi immunologici, neuroendocrini e neurali diretti (Mulak and Bonaz, 2015). L’alterata regolazione dell’asse microbiota-cervello nella MP può essere associata alle disfunzioni dell’apparato gastrointestinale che precedono la malattia ed alla sua patogenesi, a supporto della ipotesi che il processo patologico si diffonda dall’intestino al cervello (Braak et al., 2006). Scheperjans e colleghi hanno evidenziato alterazioni nella composizione del microbiota intestinale con pattern caratteristici, talora associati a particolari fenotipi quali la forma acinetico-rigida (Scheperjans et al., 2015).

Studi effettuati da Palamara A, Putignani L. e colleghi hanno dimostrato il ruolo del microbiota nella patofisiologia di alcune malattie (malattie neurologiche, immunologiche e gastro-enterologiche) (Putignani et al., 2016). Un recente studio sulla composizione del microbiota intestinale nella MP e sulla sua associazione con il fenotipo clinico della malattia ha mostrato una ridotta abbondanza della famiglia delle Prevotellaceae in 70 pazienti parkinsoniani rispetto

ai controlli sani. È stata rilevata anche una maggiore abbondanza di Enterobacteriaceae in pazienti con fenotipo caratterizzato da instabilità posturale e disturbi della deambulazione rispetto a quelli con fenotipo tremorigeno (Schepersjans et al., 2015).

I fattori che interferiscono con la somministrazione e l'assorbimento della levodopa giocano un ruolo fondamentale nella fisiopatologia delle fluttuazioni motorie nella MP (Stocchi et al., 2208).

Le vescicole extracellulari (EV) sono particelle di dimensioni nanometriche delimitate da membrana rilasciate attivamente dalle cellule; inizialmente sono state associate allo smaltimento di detriti cellulari tuttavia, recenti evidenze hanno dimostrato che le EVs partecipano alla comunicazione intercellulare attraverso il trasferimento di materiale biologico quale: proteine, miRNA, lcRNA, mRNA, nDNA, mtDNA e lipidi. Attualmente, la famiglia EVs comprende un gran numero di particelle tra cui nanovescicole, exosomi, microvescicole mediate dalla proteina 1 (ARMM) contenenti domini di arrestina, corpi apoptotici e oncosomi di grandi dimensioni (Sedgwick e D'Souza-Schorey, 2018; van Niel et al., 2018). Queste specie di vescicole spesso coesistono in campioni biologici e hanno caratteristiche sovrapposte; tuttavia, ciascuno di esse può essere riconosciuto da un distinto meccanismo di biogenesi e per la presenza di biomarcatori molecolari. Un caso tipico sono gli exosomi, piccole EVs (60-120 nm) di origine endosomiale, che si formano attraverso la gemmazione verso il lume dell'endosoma tardivo. Questo evento produce un corpo multivescicolare (MVB) che può quindi essere trasportato sulla superficie cellulare per rilasciare il suo contenuto carico di exosomi o reindirizzato per la degradazione lisosomiale (Colombo et al., 2014). Al contrario, un altro tipo di EVs, le microvescicole, sono considerate EV di grandi dimensioni (200-1000 nm) generati dalla gemmazione verso l'esterno della membrana plasmatica attraverso l'azione del macchinario molecolare del citoscheletro (Tricarico et al., 2017). In aggiunta alla complessa miscela di EVs precedentemente descritta, la tipologia delle EVs continua a crescere rapidamente nella sua identificazione di popolazioni vescicole distinte e sono state recentemente individuate anche sottopopolazioni derivanti dello stesso processo di biogenesi (Zhang et al., 2018).

Evidenze recenti suggeriscono gli exosomi come attori importanti della diffusione delle malattie neurodegenerative. Secondo numerosi studi, le cellule del sistema nervoso centrale (SNC) utilizzano gli exosomi come mezzo non solo per eliminare membrane, proteine tossiche e specie di RNA ma anche per diffondere da cellula-cellula molecole con attività potenzialmente patologica.

L'accumulo di aggregati proteici è una condizione patologica comune in molte malattie neurodegenerative, tra cui Morbo di Alzheimer, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, laterale amiotrofica sclerosi e malattie da prioni.

Gli aggregati proteici che si formano all'interno della cellula nervosa possono essere rimossi e degradati per via endo-lisosomiale oppure possono essere incorporati nei corpi multivescicolari (MVB) per essere poi liberati nell'ambiente extracellulare sotto forma di vescicole. È stato ipotizzato che aggregati proteici rilasciati tramite processi di vescicolazione possono contribuire alla diffusione di proteine mal ripiegate favorendo così il processo di neurodegenerazione.

Da quando nel 2006, le EVs sono state identificate nei fluidi biologici come sangue e urina, sono stati sviluppati numerosi protocolli per isolare e purificare le EVs da vari fluidi corporei. Teoricamente, le EVs circolanti rappresentano bio-marcatori ideali in quanto queste piccole vescicole trasportano numerosi segnali molecolari, protetti da una membrana biologica, che possono fornire informazioni uniche sullo stato del tessuto di origine [Gomes]; inoltre, la presenza di numerose proteine di membrana può essere sfruttata per separare vescicole derivanti da uno specifico tessuto. È questo l'esempio della molecola di adesione delle cellule neurali L1 (L1CAM) [Hornung], in un recente lavoro i gruppi di Goetzl, University of California, e Zhang presso l'Università di Washington [Goetzl; Zhang] hanno dimostrato la presenza di questo antigene sulla superficie di EVs circolanti, suggerendo che è possibile identificare e isolare, nel torrente ematico, vescicole di origine neurale. La possibilità di focalizzare le determinazioni molecolari solo sulla frazione di EVs di derivazione neurale rappresenta un'opportunità unica di indagine in quanto alla fase di isolamento delle EVs tessuto specifiche è possibile far seguire approcci mirati, Western blot o ELISA verso, ad esempio, proteine bersaglio come alpha-syn, proteina tau, etc) oppure approcci non mirati quali analisi proteomiche o di sequenziamento dei MiRNA e/o mRNA contenuti nelle EVs.

Ipotesi e Obiettivi Specifici:

Il microbiota sembra avere particolari caratteristiche nei pazienti con MP e la presenza di specifici patotipi, all'interno della popolazione batterica appartenente alla famiglia delle Enterobacteriacee, potrebbe essere associata alla MP. Altri ricercatori e il nostro gruppo hanno dimostrato che esistono specifiche diversità tra il microbiota dei pazienti con Parkinson e i controlli normali. Abbiamo anche dimostrato che il microbiota varie a seconda delle caratteristiche cliniche dei pazienti. Bisogna ora caratterizzare il microbiota in maniera più specifica e valutare quando il microbiota cambia e come cambia nei diversi stadi di malattia e

con i diversi approcci farmacologici. In questa seconda fase del progetto si vuole anche valutare la potenzialità dello studio delle EV come possibile ulteriore biomarker di malattia e di progressione di malattia.

Per testare queste ipotesi, nello studio verrà analizzato il pattern di microbiota nei pazienti parkinsoniani nei diversi stadi di malattia e nelle diverse espressioni fenotipiche.

Ulteriore obiettivo di questo studio è l'analisi di correlazione tra molecole chiave presenti nelle vescicole extracellulari circolanti, come antigeni di superficie, mtDNA e alcuni miRNA e diversi stadi clinici della malattia di Parkinson

Expected outcome:

Ci si aspetta che: (i) nella MP il microbiota assuma caratteristiche specifiche; (ii) un pattern specifico sia inoltre presente nei pazienti parkinsoniani mai trattati e che il trattamento dopaminergico non alteri tale pattern in maniera significativa; (iii) la farmacocinetica della levodopa sia influenzata dal microbiota. (iv) Quantificazione delle EVs circolanti individuazione dell'Alpha-syn.

Metodologia e statistica:

120 pazienti con malattia di Parkinson e 120 controlli sani saranno scrinati per essere arruolati nello studio.

Criteri di inclusione: diagnosi di malattia di Parkinson secondo i criteri della Brain Bank di età compresa fra i 18 e gli 80 anni. Durata di malattia inferiore o uguale ai 2 anni per la parte dello studio sperimentale 1 e 2 (early group); presenza di fluttuazioni motorie per la parte sperimentale 3. Un sottogruppo di pazienti (20% del gruppo early) saranno pazienti mai trattati. Criteri di esclusione: declino cognitivo moderato-grave al di sotto di 24 nel MMSE, diabete tipo 2, malattie neoplastiche, infiammazioni croniche dell'intestino, celiachia, terapia cronica con corticosteroidi. I soggetti di pari età e sesso saranno reclutati come gruppo di controllo.

Lo studio prevede una singola visita durante la quale saranno eseguite le seguenti valutazioni: somministrazione del MMSE (mini mental state examination), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn&Yahr stage, Non Motor Symptoms Scale, esame obiettivo., ECG, tests di laboratorio, raccolta di anamnesi dettagliata, raccolta di un campione di fuci per l'analisi del microbioma. I pazienti che parteciperanno allo studio sperimentale 2 e 3 saranno sottoposti ad una seconda visita per il follow-up e per lo studio di farmacocinetica.

Analisi del microbioma: il genoma DNA sarà isolato utilizzando il QIAamp DNA Stool Mini Kit (Hilden Germany). Sarà eseguita una Next generation sequencing analysis.

L'amplificazione del genomic DNA sarà fatta utilizzando bar-coded primers in grado di identificare le regioni dal V1 al V3 del 16S rRNA batterico. The sequencing e l'analisi di base saranno fatte secondo il metodo descritto dda Chun e completato da ChunLab Inc. (Seoul Corea) usando il pirosequencing system (Roche, Branfors, CT, USA).

Le sequenze saranno identificate usando i dati di sequenza sulla base del 16S rRNA. Il numero delle sequenze sarà analizzato, saranno osservate le diverse quantità (OTU) e stimate OTU richness e per fare questo sarà utilizzato il Mothur program (cut-off value 97%). I dati saranno espressi in medie \pm standard errors. L'analisi statistica dei dati con l'analisi della varianza (ANOVA). Le differenze con un valore di P inferiore a 0.05 corrette con FDR saranno considerate significative.

EVs saranno isolate da vari fluidi biologici. In particolare, le sub-popolazioni di vescicole extracellulari possono essere isolate da plasma, siero, saliva mediante un approccio combinatorio di ultracentrifugazione (UC), precipitazione basata su reagenti, separazione in gradiente di densità e cromatografia ad esclusione dimensionale.

A seconda degli obiettivi specifici, le EVs potranno essere ulteriormente purificate utilizzando immuno-precipitazione con anticorpi anti-CD9, -CD63 o- CD81. Abbiamo la possibilità di effettuare saggi di tracciamento delle nanoparticelle utilizzando LM10 Nanosight per quantificare le EVs isolati e determinarne la distribuzione dimensionale. Inoltre abbiamo le competenze per la caratterizzazione mediante analisi western blot per valutare l'affidabilità del protocollo di separazione EV utilizzando anticorpi contro marcatori vescicolari ben consolidati (CD63, CD9, CD81, Tsg101, Alix, Flot-1 e il controllo negativo Calnexin).

Dopo questa prima caratterizzazione, è possibile eseguire indagini non mirate volte a definire il contenuto molecolare delle EVs come ad esempio analisi trascrittomiche (small RNAseq) e proteomiche.

Studio di farmacocinetica (PK): saranno arruolati 30 pazienti con malattia di Parkinson secondo i criteri della Brain Bank con chiare fluttuazioni motorie. I parametri di PK per la levodopa saranno estratti da campioni di sangue presi immediatamente prima della somministrazione mattutina di una dose standard di levodopa e carbidopa (11+25) poi ad intervalli regolari dopo la dose (15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 260, 360 minuti post-dose). Il plasma ottenuta dall'immediata centrifugazione (3000 giri per 10 min) sarà storato a -80°. I campioni saranno poi processati utilizzando il sistema di cromatografia con HPLC con kit commerciali per le catecolammine. I dati saranno processati utilizzando il Total Chrome softwer (PerkinElmer).

Lo scopo di questo sub-study è quello di valutare se diversi patterns di microbiota influiscono diversamente sull'assorbimento della levodopa. I pazienti saranno suddivisi in due gruppi a

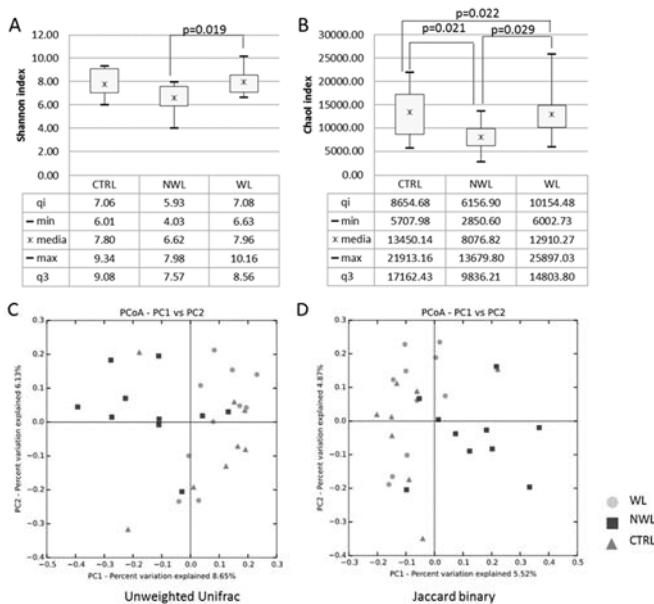
seconda del diverso microbiota e ogni gruppo riceverà una dose standard di levodopa/carbipoda. I parametri farmacocinetici saranno calcolati utilizzando un non-compartmental model. Ipotizzando due gruppi di 20 pazienti, il minimo dell'effetto misurabile ad alpha =0.05 e sensitività =0.8 è d=0.91.

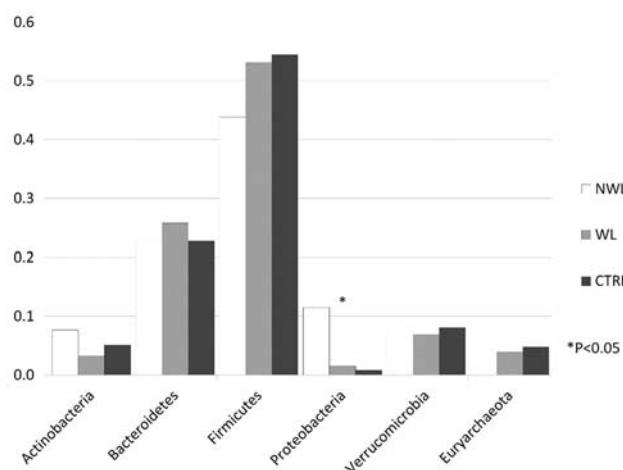
La dimostrazione di un minimo di d=0.91 significherebbe che in media i pazienti nel gruppo con maggior assorbimento avrebbero i parametri di PK che eccederebbero l'ottantesimo percentile del gruppo a minor assorbimento.

Descrizione dei compiti dell'Unità Ricerca

Dati Preliminari:

Nella prima parte del progetto sono stati prelevati campioni di microbiota in un'ampia popolazione di soggetti Parkinsoniani e controlli sani. I risultati preliminari su una parte della popolazione hanno mostrato che il T-test effettuato su alpha-diversity indexes (e.g., Shannon index), ha evidenziato una minore biodiversità microbica del microbiota nei pazienti verso i controlli





Analizzando l'abbondanza relativa fra PD and controlli, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa di Proteobacteria, che erano più abbomndanti nel gruppo PD group (Figure 1, Panel A).

Abbiamo inoltre riscontrato una differenza nelle caratteristiche del microbiota fra pazienti che perdevano peso verso coloro che non perdevano peso. I pazienti con perdita di peso avevano un microbiota più simile ai controlli.

Stocchi et al. hanno condotto diversi studi di farmacocinetica dimostrando che alcuni pazienti presentano livelli plasmatici di levodopa molto bassi. I meccanismi alla base di questa variabilità non sono ancora completamente compresi (Stocchi et al., 2015). È stato recentemente ipotizzato che la SIBO (55% vs 20% nei controlli sani) potrebbe contribuire alla patogenesi delle fluttuazioni nella risposta terapeutica tipica della MP in fase avanzata (Tan et al., 2014).

Obiettivo 1

Identificare uno specifico pattern di microbiota, che potrebbe costituire un biomarcatore di malattia, e valutare se specifici patotipi, all'interno della popolazione batterica appartenente alle Enterobacteriaceae, potrebbero essere associati a diversi stadi della malattia.

Obiettivo 2

Stabilire se il pattern di microbiota mostra le stesse caratteristiche nei pazienti de novo e se il trattamento dopaminergico sia in grado di alterare l'assetto del microbiota. Valutare se la farmacocinetica della levodopa sia influenzata dal microbiota.

Obiettivo 3

Obiettivo di questo studio è l'analisi di correlazione tra molecole chiave presenti nelle vescicole extracellulari circolanti, come antigeni di superficie, mtDNA e alcuni miRNA e diversi stadi clinici della malattia di Parkinson

Task 1

120 pazienti con MP in fase precoce (≤ 2 anni di malattia) e 120 controlli sani saranno sottoposti ad esame fisico, raccolta dell'anamnesi fisiologica, patologica e farmacologica, somministrazione di scale di valutazione specifiche per MP e analisi del microbioma fecale. I campioni fecali verranno analizzati per isolare le popolazioni batteriche appartenenti alle Enterobacteriaceae. I batteri fecali isolati saranno successivamente caratterizzati genotipicamente e fenotipicamente.

Task 2

Negli stessi pazienti saranno prelevati liquidi biologici, sangue, saliva per l'analisi delle EVs. In particolare le sub-popolazioni di vescicole extracellulari possono essere isolate da plasma, siero, saliva etc mediante un approccio combinatorio di ultracentrifugazione (UC), precipitazione basata su reagenti, separazione in gradiente di densità e cromatografia ad esclusione dimensionale.

Task 3

studi sulla farmacocinetica della levodopa saranno effettuati su un sottopopolazione di pazienti rappresentativi dei diversi stadi di malattia.

Risultati attesi:

Obiettivo 1: identificazione di una caratteristica del microbioma che sia associato in modo specifico al PD e che possa essere usato come biomarcatore per una diagnosi precoce.

Obiettivo 2: - Quantificazione delle EVs circolanti, Alpha-synuclein, miRNA signature, mitochondrial DNA associato alle EVs circolanti

Obiettivo 3: Correlazione tra le diverse caratteristiche del microbiota e i diversi stadi e fenotipi della malattia e valutare l'influenza e l'impatto della terapia dopaminergica sul microbiota intestinale.

Eventuali potenzialità applicative, impatto scientifico e/o tecnologico e/o sociale e/o economico
Significatività e innovazione:

A oggi non esiste un biomarcatore della malattia di Parkinson che possa portare ad una diagnosi nella fase pre-motoria di malattia. Chiarire le relazioni causali e temporali delle modificazioni del microbiota intestinale in relazione alla malattia di Parkinson potrebbe essere rilevante per trovare un possibile biomarcatore facilmente accessibile con tecniche non invasive.

L'analisi del microbiota è un test economico, non richiede biopsie o prelievi invasivi e potrebbe essere inserito negli esami di routine. Questa pratica potrebbe identificare soggetti ad elevato rischio di sviluppare la malattia rendere possibile l'introduzione di una possibile terapia in grado di rallentare il decorso di malattia nelle fasi precoci quando questa terapia dovesse rendersi disponibile.

Lo studio delle EV potrebbe portare all'individuazione di un potenziale biomarker della malattia.

I risultati di questo studio possono essere immediatamente trasferiti nella pratica clinica e possono avere un impatto rilevante sul SSN. L'identificazione di un biomarcatore precoce nella malattia di Parkinson potrebbe avere un'enorme importanza nell'identificazione e nella cura precoce della malattia. I potenziali e molto promettenti agenti neuroprotettivi potrebbero essere introdotti in una fase pre-motoria riducendo l'impatto della malattia sulle capacità del paziente e ridurre i costi correlati all'invalidità. Il test del microbiota è infatti un esame economico e non invasivo.

La correzione e l'armonizzazione del microbiota con terapie adeguate è già possibile. Le fluttuazioni nelle performances motorie del paziente parkinsoniano rimangono uno dei problemi più importanti nella terapia di questa malattia. Queste fluttuazioni sono correlate alla farmacocinetica della levodopa e potrebbero migliorare modificando il microbiota. Questo porterebbe ad una maggiore efficacia della terapia ed ad un conseguente miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Riferimenti bibliografici:

- Braak H et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:10609-10620.

- Braak H et al. Gastric alpha synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
- Scheperjans F et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015;30:350-8.
- Tan AH et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:535-40.
- Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease - the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol* 2015;11:625-636.
- Visanji NP et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1:2.
- de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: From correlation to causation. *Nutr Rev* 2012;70(Suppl 1):S45-S56.
- Spitzer, P et al. Amyloidogenic amyloid- β -peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity *Sci Rep* 2016;14;6:32228.
- Fasano A et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1241-49.
- Sampson et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease 2016 *Cell* 167,1469–1480.
- Putignani L et al. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:487-504.
- Stocchi F et al. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2008;23 Suppl:S599-612.
- Stocchi F et al. L-Dopa Pharmacokinetic Profile with Effervescent Melevodopa/Carbidopa versus Standard-Release Levodopa/Carbidopa Tablets in Parkinson's Disease: A Randomised Study. *Parkinsons Dis* 2015;2015:369465.

Richiesta Budget – Sintesi

Specifiche delle Unità Ricerca	Importo in €
Unità Ricerca CNR 1 - Laboratorio di Neuropsicofarmacologia, IBBC, Monterotondo	40.000
Unità Ricerca CNR 2 – IRIB CNR Catanzaro	25.000
Unità Ricerca 1 – Laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale, IRCCS San Raffaele	60.000
Unità Ricerca 2 – Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica, IRCCS San Raffaele	65.000
Unità Ricerca 3 – Laboratorio di Neurobiologia Cellulare e Molecolare, IRCCS San Raffaele	55.000
Unità Ricerca 4 – Dipartimento di Scienze Neurologiche e Riabilitative, IRCCS San Raffaele e Coordinamento	140.000
Unità Ricerca 5 – Centro Studi Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento	115.000
Total	500.000

Budget analitico

Unità Ricerca CNR 1 – Dott.ssa De Leonibus

Descrizione	Importo
Personale	18.000
Altre spese	15.000
Spese generali	7.000
Totale	40.000

Unità Ricerca CNR 2 – Mariamena Arbitrio

Descrizione	Importo
Personale	11.000
Altre spese	9.000
Spese generali	5.000
Totale	25.000

Unità Ricerca 1 – Prof.ssa Barbara Picconi

Descrizione	Importo
Personale	30.000
Reagenti e Consumabili	18.000
Spese generali	12.000
Totale	60.000

Unità Ricerca 2 – Prof.ssa Georgia Mandolesi

Descrizione	Importo
Personale	32.500
Altre spese	19.500
Spese generali	13.000
Totale	65.000

Unità Ricerca 3 – Dott. Leonardo Lupacchini

Descrizione	Importo
Personale	27.500
Altre spese	16.500
Spese generali	11.000
Totale	55.000

Unità Ricerca 4 - Prof. Paolo M. Rossini

Descrizione	Importo in €
Personale	70.000
Altre spese	29.500
Spese generali	28.000
Coordinamento Prof. Fini	12.500
Totale	140.000

Unità Ricerca 5 – Prof. Fabrizio Stocchi

Descrizione	Importo
Personale	57.500
Altre spese	34.500
Spese generali	23.000
Totale	115.000

Altre spese (consumabili, reagenti, attrezzature, servizi, consulenze, pubblicazioni, missioni)

Curricula vitae Coordinatore e Ricercatori

Coordinatore:

- Prof. Massimo Fini

Ricercatori:

- Dott.ssa Elvira De Leonibus
- Dott.ssa Mariamena Arbitrio
- Prof.ssa Barbara Picconi
- Prof.ssa Georgia Mandolesi
- Dott. Leonardo Lupacchini
- Prof. Paolo Maria Rossini
- Prof. Fabrizio Stocchi

**FORMATO EUROPEO PER
IL CURRICULUM VITAE
ANNI 2007-2022**



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome

Indirizzo

Telefono

Fax

E-mail

Nazionalità

Data di nascita

FINI MASSIMO

Direzione Scientifica – IRCCS San Raffaele Roma
Via di Val Cannuta 247, 00166 Roma

06-5225-3406

06-5225-5668

massimo.fini@sanraffaele.it

italiana

19/01/1956

POSIZIONE LAVORATIVA ATTUALE

12/2005 – a tutt’oggi

Direttore scientifico, IRCCS San Raffaele, Roma

03/2014-06/2020

Presidente, Consorzio Nutramed

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

1981

Diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia
Università degli Studi “La Sapienza” di Roma
Votazione 110/110 e Lode

1986

Diploma di Specializzazione in Medicina Interna
Università degli Studi “La Sapienza” di Roma
Votazione 70/70 e Lode

INCARICHI ISTITUZIONALI

11/2019

Professore Straordinario in Medicina Interna (MED09), Dipartimento di Promozione delle Scienze Umane e della Qualità della Vita, Università Telematica San Raffaele

02/2013

Componente, su nomina del Sottosegretario, del Comitato Scientifico e di Coordinamento Riabilitazione e Termalismo, Commissione Salute

10/2012-09/2013

Componente, su nomina del Ministro, del Consiglio Superiore di Sanità

06/2012-06/2015

Componente scelto dal Ministro, Commissione Consultativa Tecnico-Scientifica dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

03/2012

Coordinatore, Tavolo Tecnico di Lavoro con riferimento al Termalismo e alle Dimissioni Assistite della Riabilitazione

02/2012-05/2013

Componente Coordinatore, Tavolo Tecnico di Lavoro Riabilitazione e Termalismo

10/2011

Persona di Riferimento, su nomina del Ministro, per la Medicina Rigenerativa e la Riabilitazione nell’Ambito del Memorandum d’Intesa nel campo della Salute e delle Scienze Mediche tra le Amministrazioni Centrali di Italia e gli Stati Uniti

03/2011

Coordinatore Componente, Tavolo Tecnico per la definizione dei criteri e dei parametri di appropriatezza dei ricoveri postacuti.

11/2010	Componente, su nomina del Ministero della Salute, Consiglio Direttivo, "Italia Longeva" – Rete Nazionale di Ricerca sull'Invecchiamento la Longevità Attiva
09/2010-06/2012	Componente di diritto, Consiglio Superiore di Sanità
02/2010-06/2012	Componente, Consiglio Tecnico-Scientifico dell'Agenzia Spaziale Italiana
11/2009-05/2011	Coordinatore, Gruppo di Lavoro sulla Riabilitazione del Ministero della Salute
09/2009	Componente, Gruppo di Lavoro del Ministero sulle apparecchiature utilizzate nel settore della Medicina Fisica e Riabilitativa
04/2009-06/2012	Componente, con Decreto Ministeriale del 29.04.2009, della Unità di Crisi finalizzata a predisporre le misure di emergenza per fronteggiare i pericoli derivanti dalla influenza da nuovo virus AH1N1
02/2009	Componente, con Decreto Ministeriale del 27.02.2009, del Comitato Ordinatore per la Predisposizione degli Statuti di tre istituende reti di ricerca nelle materie cardiovascolari, neurologiche e oncologiche
02/2009	Coordinatore, Gruppo di Lavoro per le "Problematiche Farmacologiche in Età Geriatrica, Geriatric Working Group (GWG)
01/2009	Nomina, con Decreto Ministeriale del 13.01.2009, in qualità di Esperto della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria nell'area tematica della riabilitazione motoria e sensoriale, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
11/2008-06/2012	Componente, con Decreto Ministeriale del 11.11.2008, del Comitato Scientifico Permanente del Centro nazionale per la prevenzione ed il controllo delle malattie (CCM), in qualità di esperto nominato dal Ministro, con funzioni di Presidente
10/2008	Componente, con Decreto Ministeriale del 15.10.2008, del Gruppo di lavoro sullo stato vegetativo e di minima coscienza, del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
5/2008	Componente, con Decreto Ministeriale del 28.05.2008, della Commissione di Programmazione del Settore Salute del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. - Coordinatore del Gruppo di Lavoro "Anziani e Territorio" - Membro del Gruppo di Lavoro "Terapia del Dolore e Cure Palliative" - Membro del Gruppo di Lavoro "Comitati etici"
07/2007	Componente, Comitato Scientifico, Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio

ALTRI INCARICHI

11/2014	Nomina, componente Comitato Scientifico della Scuola di Formazione in Ricerca in medicina Generale della Federazione Italiana Medici di Famiglia
03/2011	Nomina, componente Comitato Scientifico per la Formazione, Fondazione "Opera San Camillo" Milano.
05/2010	Vice Presidente, Consiglio Nazionale Società Italiana Geriatri Ospedalieri (SIGOs) per il quadriennio 2010-2014
03/2009-03/2015	Nomina, componente Commissione per la valutazione, la programmazione e la verifica degli aspetti economico-finanziari dell'attività di ricerca scientifica della Fondazione Salvatore Maugeri
01/2009	Vice-Presidente, Società Italiana di Riabilitazione di Alta Specializzazione (SIRAS)
10/2008	Componente Comitato Scientifico Centro Studi della Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata (SICOA)
03/2005	Nomina, Componente Comitato Tecnico-Scientifico Poste Italiane S.p.A.

ATTIVITÀ EDITORIALE

- 1/2010** Componente, Comitato Scientifico Quaderni del Ministero della Salute
- 1/2009** Componente, Comitato Editoriale della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
- 12/2007** Componente, Comitato Editoriale della Rivista Sindrome Metabolica e Malattie Cardiovascolare

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

- Italian Heart Failure Association (ITAHFA)
- Società Italiana Geriatri Ospedalieri – Segretario Nazionale (SIGOs)
- Società Italiana di Cardiologia (SIC)
- Società Italiana Gerontologi e Geriatri (SIGG)
- Associazione Italiana Psicogeriatría – Consiglio Direttivo (AIP)
- Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata (SICOA)
- Associazione Nazionale Cardiologici Extraospedalieri (ANCE)
- Associazione Interregionale Cardiologi e Specialisti Medici Ambulatoriali (ACSA)
- Società Italiana di Neurogeriatria (SINeG)
- Società Italiana di Cardiologia Geriatrica (SICGe) 2011- 2015

Il Prof. Fini è autore di oltre 200 pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali ed internazionali ed è stato relatore su invito e moderatore in numerose congressi ed eventi scientifici.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7305-9925>

Research ID: AAA-9948-2021

Scopus ID: 7102081043

Roma, 26/05/2022

Prof. Massimo Fini

Autorizzo il trattamento dei dati personali contenuti nel mio curriculum vitae in base all'art. 13 GDPR 679/16.

Roma, 26/05/2022

Prof. Massimo Fini

PUBBLICAZIONI

1. De Mattia G, Fini M, Laurenti O, Balsano F. Effetti della 2-bromo-alfa-ergocriptina nel soggetto diabetico. *La Clinica Terapeutica* 1983;104(1):21-26.
2. De Mattia G, Fini M, Laurenti O, Lalli S, Tullo MG, Ventura C. Effetti della ranitidina sul metabolismo glicidico. Atti dell'83° Congresso, Roma. *Rendiconti della Soc Ital Med Interna* 1983:1-3.
3. De Mattia G, Fini M, Ventura C, Tullo MG, Alessandri C, Lalli S. Un approccio terapeutico per ovviare ai danni indotti dall'iperinsulinismo nel soggetto diabetico insulino-dipendente. *La Clinica Terapeutica* 1983;107(3):193-197.
4. De Mattia G, Fini M, Ventura C, Tullo MG, Laurenti O, Spada R, Marinoni G. Lipodistrofia insorta in corso di trattamento con insulina monocomponenete. *La Clinica Terapeutica* 1984;111(2):169-170.
5. De Mattia G, Fini M, Tullo MG, Ventura C, Lalli S, Chiapparelli M. Comportamento dell'IVGTT nel paziente affetto da epatopatia cronica. Atti dell'85° Congresso, Roma. *Rendiconti della Soc Ital Med Interna* 1984:106-108.
6. De Mattia G, Ventura C, Tullo MG, Fini M, Laurenti O, Cerbara R, Peverini F. Assetto degli ormoni tiroidei nei soggetti affetti da epatopatia cronica. Atti dell'85° Congresso, Roma. *Rendiconti della Soc Ital Med Interna* 1984:104-105.
7. De Mattia G, Laurenti O, Ventura C, Tullo MG, Lalli S, Fini M, Del Porto MA, Balsano F. Alterazioni del metabolismo glicidico e modificazioni del rapporto IRI/C-peptide nel soggetto affetto da epatite cronica attiva. *Prog Med* 1984;40:723-727.
8. De Mattia G, Alessandri C, Fini M, Laurenti O, Ventura C, Tullo MG. Valutazione e significato del TPA e dell'alfa fetoproteina nel soggetto cirrotico. Atti dell'86° Congresso, Roma. *Rendiconti della Soc Ital Med Interna* 1985:247-249.
9. Falera A, Ruggi M, Fini M, Sibaud L. Valutazione della sospensione della terapia digitalica in pazienti anziani. *Giornale di Gerontologia* 1988;9(708):Poster 8.
10. Gomez Miguel MJ, Pietroiusti A, Galante A, Fini M, Bergamaschi A, Luzzi I. Reliability of the detection of Helicobacter pylori in feces in eradicated and non eradicated patients. Abstracts 10th Int Workshop on Campylobacter, Helicobacter and related organisms. Baltimore Sep 1999;138. Abstract
11. Pietroiusti A, Galante A, Luzzi I, Fini M, HEPYG study group. Endoscopic evaluation of Helicobacter pylori in clinical practice. 10th Int Workshop on Campylobacter, Helicobacter and related organisms. Baltimore Sep 1999;138. Abstract
12. Fini M, Bergamaschi A, Galetta P, Pietroiusti A, Galante A, Gomez-Miguel MJ. Infezione con ceppi di Helicobacter pylori Cag A positivi e lesioni gastroduodenali: dati provenienti da una popolazione di ultraottantenni. *Microbiologia Medica* 1999; 14:130. Abstract
13. Carta S, Bergamaschi A, Fini M, Benedetti I, Pietroiusti A, Galante A. Ricerca dell'antigene fecale nella diagnosi di infezione da Helicobacter pylori nel follow-up post eradicazione. Atti 100° Congr Naz Soc It Med Int 1999;439. Abstract
14. Pietroiusti A, Fini M, Galante A, Gomez MJ, Bergamaschi A, Magrini A, Frascà F. Infezioni con ceppi virulent di Helicobacter pylori e lesioni gastroduodenali: una associazione non confermata. Atti 100° Congr Naz Soc It Med Int 1999;102. Abstract
15. Galetta P, Benedetti I, Carta S, Fini M, Galante A, Pietroiusti A, Magrini A, Bergamaschi A. Incremento della prevalenza di infezione da Helicobacter pylori con l'età: un fenomeno di coorte o un'acquisizione continua? Atti 100° Congresso Nazionale Soc Ital Med Int 1999;458.
16. Fini M. Invecchiamento e problematiche. *Caspie* 2000;6:11. Periodico d'Informazione Scientifica e Socio-sanitaria.
17. Fini M. Carcinoma a cellule di Hurthle della tiroide: un enigma clinico. Descrizione di un caso atipico e aggressivo in un paziente anziano. *Geriatría* 2000;(Suppl):311-312.
18. Rosano GM, Fini M. Hormone replacement therapy and or lipid lowering drugs for menopausal women with hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2000;2 Suppl G:G17-G22.
19. Rosano G, Fini M. Mechanisms of cardiovascular activity of ovarian hormones. *European Heart Journal* 2000;2 Suppl G: G7-G14.

20. Rosano GM, Graziottin A, Fini M. Cardioprotective effect of ovarian hormones and the HERS in perspective. *Maturitas* 2000;34:S3-S10.
21. Rossini P, Galli M, Vitale C, Silvestri A, Fini M, Sanguigni V, Lauro R. Progressione dell'aterosclerosi carotidea e fattori predisponenti in un gruppo di soggetti anziani. *Giornale Gerontologia;Suppl* (vol XLIX) 2000.
22. Silvestri A, Rosano G, Leonardo F, Rossini P, Vitale C, Fini M, Lauro R.. Effetto anti-ischemico acuto del 17 β estradiolo in donne anziane in menopausa avanzata con coronaropatia. *Giornale Gerontologia;Suppl* (vol XLIX) 2000.
23. Rosano G, Fini M, Rossini P, Vitale C, Onorati D. Terapia ormonale sostitutiva e/o farmaci ipolipemizzanti in donne in menopausa con ipercolesterolemia. *Ginecologia della terza età CIC Edizioni Internazionali* 2000;226:531-536.
24. Vitale C, Frasca F, Fini M, Rossini P, Silvestri A, Bertoli A, Lauro R.. Patologia del tratto gastrointestinale superiore in una popolazione geriatrica. *Giornale Gerontologia;Suppl* (vol XLIX) 2000. Abstract
25. Visconti G, Silvestri A, Pagano S, Mochi M, Fini M, Lauro R. Prevalence of depression and cognitive deficit in a geriatric population. *Atti del Congresso Cognitive affective and behavior disorders in the elderly, Bologna* 2000. Abstract
26. Silvestri A, Fini M, Pagano S, Cisternino D, Mochi M, Cavazzini C, Landoni F, Lauro R. Prevalence of depression and cognitive deficit in a geriatric population. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2001; Suppl. 7:351-355. (0.457)
27. Rosano G, Simon T, Mercuro G, Sans S, Schenck-Gustaffson K, Stevenson JC, Swahn E, Jaillon P, Fini M. Hormone replacement therapy. Where we stand in Europe. *European Heart Journal* 2001;22:439-441.
28. Patrizi R, Leonardo F, Chierchia SL, Galetta P, Cerquetani E, Frascà F, Fini M, Rosano GMC. Effect of sildenafil citrate upon myocardial ischemia in patients with chronic stable angina in therapy with beta-blockers. *It Heart Journal* 2001;2(11):841-844.
29. Rosano G, Mercuro G, Vitale C, Galetta P, Fini M. How progestins influence the cardiovascular effect of hormone replacement. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(Suppl 6):9-17.
30. Rosano G, Fini M. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk: consistency of results and unreliable data. *Maturitas* 2001 May 30;38(3):225-6. PubMed PMID: 11358637.
31. Cerquetani E, Leonardo F, Pagnotta P, Galetta P, Onorati D, Fini M, Rosano G. Anti-ischemic effect of chronic oestrogen replacement therapy alone or in combination with medroxyprogesterone acetate in different replacement schemes. *Maturitas* 2001 Sep 28;39(3):245-51. PubMed PMID: 11574184.
32. Rosano G, Fini M, Mercuro G. Hormone replacement therapy in women with angina and normal coronary arteriograms. Pathogenetic or symptomatic therapy? *Eur Heart J* 2001;22:2051-2054.
33. Rosano G, Fini M. Comparative cardiovascular effects of different progestins in menopause. *International Journal of Fertility & Womens Medicine* 2001;46(5):248-256.
34. Vitale C, Fini M, Leonardo F, Rossini P, Cerquetani E, Onorati D, Rosano GM. Effect of estradiol valerate alone or in association with cyproterone acetate upon vascular function of postmenopausal women at increased risk for cardiovascular disease. *Maturitas* 2001 Dec 14;40(3):239-45. PubMed PMID: 11731185.
35. Rosano G, Fini M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. *Gynaecol Forum* 2001;5(1):25-28.
36. Fini M. Le patologie cardiovascolari. Dalla prevenzione primaria alle terapie: le tappe per arginare i rischi. Edizione speciale del PTE EXPO Sole 24ore Sanità 2002:16.
37. Fini M, Onorati D, Vitale C, Rossini P. Disabilità e osteoartrosi. *Atti del 46° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Giornale di Gerontologia* 2001 Vol XLIX (10):655-657.
38. Fini M, Ferretti F. La sessualità in età geriatrica. In: Linee guida in geriatria. 2002
39. Fini M. La valutazione delle capacità residue: quale riabilitazione neurologica? *Geriatra* 2002, Suppl Vol XIV (2):43.

40. Rosano GMC, Vitale C, Fini M. L'ipertensione sistolica isolata nel paziente anziano. Atti del 103° Congresso Nazionale Società Italiana Medicina Interna. Ann Ital Med Int 2002;17(Suppl 3):75S-80S.
41. Fini M, Silvestri A. Obiettivo indipendenza: In: Cucinotta D (ed). La terza età merita più serenità: Guida agli aspetti dei problemi di salute e mobilità per le persone anziane 2002:17-21.
42. Fini M, Rosano GMC. Revascularization strategies in the elderly. Geriatria 2002 Suppl (vol XIV);1:25-28.
43. Fini M. Le patologie cardiovascolari. Sole 24ore Sanità 2002 19-25 febbraio pag. 16.
44. Rosano GM, Fini M. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. Cardiology in Review 2002 Jan-Feb;10(1):51-60.
45. Gambacciani M, Monteleone P, Vitale C, Silvestri A, Fini M, Rosano GM. Dydrogesterone does not reverse the effects of estradiol on endothelium-dependant vasodilation in postmenopausal women: a randomised clinical trial. Maturitas 2002;43(2):117-123.
46. Gambacciani M, Rosano GM, Monteleone P, Fini M, Genazzani AR. Clinical relevance of HERS trial. Lancet 2002;360(9333):641.
47. Rosano GMC, Castiglioni C, Vitale C, Fini M. HRT and prevention of cardiovascular disease in women. J Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology 2002:29-35.
48. Scopetta C, Onorati P, Eusebi F, Fini M, Evoli A, Vincent A. Autoimmune myasthenia gravis after cardiac surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:392-394. Case report with data on 3 patients.
49. Zannino G, Silvestri A, Fini M. An example of good medical practice: the treatment of depression in the elderly. Giornale Gerontologia;Suppl (vol XLII) 2003. Abstract
50. Fini M. Nuove prospettive nella gestione del paziente anziano: lo studio Prosper. Atti del 1° Congresso Nazionale SICOA. Cardiology Science 2003;(3) Suppl. Abstract
51. Fini M, Silvestri A. Solo la continuità fa la cura. IlSole24Ore Sanità. Speciale PTE EXPO 2003;11-17 febbraio:5.
52. Fini M. Le patologie cardiovascolari nell'anziano: istituzione di gruppi di studio. Geriatria 2003;Suppl (XV)3:211-214.
53. Fini M. Terapia delle demenze. Atti Congressi Le demenze: approccio multidisciplinare 2003;6-10.
54. Fini M. La riabilitazione geriatrica cardiaca delle prevenzione delle disabilità. Atti V Convegno Beato Angelico, Aquino, maggio 2003. Geriatria 2003;(XV)Suppl;2:181-184.
55. Mercuro G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano GMC. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomised trial. Int J Cardiol 2003;89 (2-3):257-265.
56. Silvestri A, Rosano G, Troianiello M, Zannino G, Trani I, Marotta M, Marigliano V, Fini M. Demenza e comunicazione. Giornale di Gerontologia 2003;53:18-22.
57. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JAF, Fini M, Mercuro G, Rosano GMC. Increased Levels of C-Reactive Protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. Circulation 2003, July 1:3165-3169.
58. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GMC. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. Eur Heart Journal 2003;24 (21):1928-1932.
59. Vitale C, Cerquetani E, Wajngarten M, Leonardo F, Silvestri A, Mercuro G, Fini M, Ramires A, Rosano GMC. In patients with coronary artery disease endothelial function is associated with plasma levels of C-reactive protein and is improved by optimal medical therapy. It Heart Journal 2003;4(9):627-632.
60. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Metabolic and vascular effect of progestins in post-menopausal women. Implications for cardioprotection. Maturitas 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S17-29. Review. PubMed PMID: 14670642.

61. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? *Ann NY Acad Sci* 2003;997:351-357. Review. PubMed PMID: 14644842.
62. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercuro G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;28 (2-1):16.
63. Lello S, Paoletti AM, Fini M, Melis GB. Estrogeni e malattia di Alzheimer. *Menopause surveillance* 2003;1:27-33.
64. Silvestri S, Rosano G, Zannino G, Ricca BF, Marigliano V, Fini M. Behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a non pharmacological therapeutic approach. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2004 (Suppl 9):379-386. PubMed PMID: 15207436.
65. Rosano GM, Onorati D, Vitale C, Fini M. Cardiopatia ischemica e qualità di vita nel paziente anziano. *Ital Heart* 2004;5:16S-22S.
66. Fini M, Vitale C. Prevenzione dell'ictus cerebri ischemico nel paziente anziano. *Geriatría* 2004;Suppl Vol XVI;5:45-48.
67. Cerquetani E, Vitale C, Mercuro G, Fini M, Zoncu S, Rosano GM. Comparative vascular effects of hormone replacement therapy and raloxifene in women at increased cardiovascular risk. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Jun;18(6):291-298.
68. Vitale C, Wajngarten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(20):1814-1821. PubMed PMID: 15474696.
69. Silvestri A, Vitale C, Ferretti F, Onorati D, Fini M, Rosano GMC. Plasma levels of inflammatory c-reactive protein and interleukin-6 predict outcome in elderly patients with stroke. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(9):1586.
70. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. The metabolic syndrome in women: implications for therapy. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004 Mar;(139):20-25.
71. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, Rosano GMC. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased risk. *Amer J Cardiol* 2004;94:932-935.
72. Rosano GM, Vitale C, Onorati D, Fini M. Quality of life in elderly patients with ischemic cardiopathy. *Ital Heart J*. 2004 Mar;5 Suppl 2:16S-22S. Review. Italian.
73. Fini M, Zuccaro SM, Vitale C, Silvestri A, Coen D, Manor M. Gruppo di studio di cardio-geriatria. *Geriatría* 2005 Suppl al Vol XVII;1:85-90.
74. Tulli A, Fini M, Rosano GMC. Funzione endoteliale, metodiche di studio ed implicazioni per la disfunzione erettile. Articolo di aggiornamento/riview. *GIMSeR* 2005;12:230-236.
75. Vitale C, Mercuro G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4 (1):6.
76. Rosano GMC, Marazzi G, Patrizi R, Cerquetani E, Vitale C, Volterrani M, Fini M, Mercuro G. Comparison of trimetazidine plus sildenafil to chronic nitrates in the control of myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95(3):327-331.
77. Rosano GMC, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005;47(2):214-220.
78. Vitale C, Gebara O, Mercuro G, Wajngarten M, Silvestri A, Rossini P, Ramires JA, Fini M, Rosano GMC. Value of C-reactive protein levels and IL 6 in predicting events levels in women at increased cardiovascular risk. *Maturitas* 2005;50(4):239-246.
79. Silvestri A, Gambacciani M, Vitale C, Monteleone P, Ciapponi M, Fini M, Genazzani AR, Mercuro G, Rosano GMC. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and titolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas* 2005;50(4):305-311. PubMed PMID: 15780531.

80. Vitale C, Mercuro G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Int Medicine* 2005;258(3):250-256.
81. Rosano GM, Cornoldi A, Fini M. Effects of androgens on the cardiovascular system. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3):32-38. Review
82. Vitale C, Cornoldi A, Gebara O, Silvestri A, Wajngarten M, Cerquetani E, Fini M, Ramires JA, Rosano GM. Interleukin-6 and flow mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 2005;12(5):552-558.
83. Rosano GM Vitale C, Volterrani M, Fini M. Metabolic therapy for the diabetic patients with ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis* 2005;16(1):S17-21.
84. Rosano GM, Collins P, Gerbara O, Sheiban I, Silvestri A, Wajngarten M, Ramires JA, Fini M, Mercuro G. Effect of estradiol 17beta upon coronary artery vasoconstrictor response to methylergometrine maleate in female menopausal patients. *Int J Cardiol*. 2006 Feb 15;107(2):254-259. PubMed PMID: 16412806.
85. Alesii A, Mazzarella F, Mastrelli E, Fini M. The elderly and quality of life: current theories and measurements. *G Ital Med Lav Ergon*. 2006 Jul-Sep;28(3 Suppl 2):99-103. Review. PubMed PMID: 18924299.
86. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1092:341-348. Review. PubMed PMID: 17308159.
87. Vitale C, Marazzi G, Volterrani M, Aloisio A, Rosano G, Fini M. Metabolic syndrome. *Minerva Med*. 2006 Jun;97(3):219-229. Review.
88. Rosano GM, Gebara O, Sheiban I, Silvestri A, Wajngarten M, Vitale C, Aldrighi JM, Ramires AF, Fini M, Mercuro G. Acute administration of 17beta-estradiol reduces endothelin-1 release during pacing-induced ischemia. *Int J Cardiol*. 2007 Mar 2;116(1):34-9. Epub 2006 Jun 30. Erratum in: *Int J Cardiol*. 2007 Dec 15;123(1):73. Aldrighi, Jose [corrected to Aldrighi, Jose M]. PubMed PMID: 16814412.
89. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercuro G, Volterrani M, Aversa A, Fini M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res*. 2007; 19(2):176-82.
90. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, Pierr H, Ramires JAF, Volterrani M, Fini M, Rosano G. Effect of free acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007;120(1):79-84.
91. Vitale C, Fini M. Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nell'anziano. *Giornale di Gerontologia* 2007;LV(1/6):31-34.
92. Coletti D, Teodori L, Albertini MC, Rocchi M, Pristerà A, Fini M, Molinaro M, Adamo S. Static magnetic fields enhance skeletal muscle differentiation in vitro by improving myoblast alignment. *Cytometry A* 2007;71(10):846-856.
93. Vitale C, Mercuro G, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Pelliccia F, Volterrani M, Fini M, Collins P, Rosano GM. Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Feb;28(2):348-352. Epub 2007 Dec 6. PubMed PMID: 18063808.
94. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Statins for prevention of cardiovascular disease in women: one size fits all? *Letter in response*. *Climacteric*. 2008;11(4):348-350.
95. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, Rosano GMC. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with type 2 diabetes. Original article: Complications. *Diabetic Medicine* 2008;25:37-44.
96. Rosano GMC, Fini M, Caminiti G, Barbaro G. Cardiac metabolism in myocardial ischemia. *Curr Pharmac Design* 2008;14(25):2551-2562. Review. PubMed PMID: 18991672
97. Fini M. Vivere più a lungo, e in buona salute. *Specchio Economico* 2008, Anno XXVII;(12):44-45.

98. Pucci B, Bertani F, Indelicato M, Sale P, Lococo E, Grassi F, Pagani F, Colafrancesco V, Morgante E, Tafani M, Fini M, Russo MA. Insulin-like growth factor-i inhibits STS-induced cell death and increases functional recovery of in vitro differentiated neurons. *Cell Cyle* 2008 Dec 15;7(24):3869-3877. Epub 2008 Dec 27. PubMed PMID: 19098425.
99. Marfe G, Tafani M, Indelicato M, Sinibaldi-Salimei P, Pucci B, Fini M, Russo M. Kaempferol induces apoptosis in two different cell lines via akt inactivation, BAX and SIRT3 activation, and mitochondrial dysfunction. *J Cell Biochemistry* 2009;106(4):643-650.
100. Gatta L, Cardinale A, Wannenes F, Consoli C, Armani A, Molinari F, Mammi C, Stocchi F, Torti M, Rosano GMC, Fini M. Peripheral Blood Mononuclear Cells from Mild Cognitive Impairment patients show deregulation of Bax and Sod1 mRNAs. *Neuroscience Letters* 2009 Marc 27;453(1):36-40. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.003. Epub 2009 Feb 7. PubMed PMID: 19429011.
101. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Piepoli M, Fini M. Effect of Long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Journal of American College of Cardiology* 2009 Sep 1;54;(10):919-927. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078. PubMed PMID: 19712802.
102. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterrani M, Ramires JA, Rosano G, Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther*. 2009 Apr;26(4):455-61.
103. Paleari L, Cesario A, Fini M, Russo P. alpha7-Nicotinic receptor antagonists at the beginning of a clinical era for NSCLC and Mesothelioma? *Drug Discov Today*. 2009 Sep;14(17-18):822-36. Epub 2009 Jul 16. Review. PubMed PMID: 19616116.
104. Paleari L, Negri E, Catassi A, Cilli M, Servent D, D'Angelillo R, Cesario A, Russo P, Fini M. Inhibition of nonneuronal alpha7-nicotinic receptor for lung cancer treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 15;179(12):1141-50. Epub 2009 Jan 16. Retraction in: Sznajder JI. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec 1;182(11):1456. PubMed PMID: 19151195.
105. Pucci B, Indelicato M, Paradisi V, Reali V, Pellegrini L, Aventaggiato M, Karpinich N, Fini M, Russo M, Farber J, Tafani M. ERK-1 MAP Kinase Prevents TNF Induced Apoptosis Through Bad Phosphorylation and Inhibition of Bax Translocation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2009 Dec 1;108(5):1166-174. doi:10.1002/jcb.22345. PubMed PMID: 19777442.
106. Semprini R, Sale P, Foti C, Fini M, Franceschini M. Gait impairment in neurological disorders: a new technological approach *Functional Neurology* 2009; 24(4):179-183. Review. PubMed PMID: 20412722.
107. Indelicato M, Pucci B, Schito L, Reali V, Aventaggiato M, Mazzarino MC, Stivala F, Fini M, Russo MA, Tafani M. Role of Hypoxia and Autophagy in MDA-MB-231 Invasiveness. *Journal of Cellular Physiology* 2010 May 223(2):359-368. doi: 10.1002/jcp.22041. PubMed PMID: 20112292.
108. Pistoia F, Mura E, Govoni S, Fini M, Sarà M. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs? *CNS Drugs* 2010 Aug 1;24(8):625-638.
109. Vitale C, Iellamo F, Volterrani M, Lombardi M, Fini M, Banach M, Rosano GM. Heart rate control in an unselected consecutive population of outpatients with stable coronary artery disease: Analysis of the CARDIf Study Cohort. *Angiology* 2010 Nov;61(8):763-7. doi: 10.1177/0003319710369102. Epub 2010 May 12. PubMed PMID: 20462892.
110. Gorini S, Callegari G, Romagnoli G, Mammi C, Mavilio D, Rosano G, Fini M, Di Virgilio F, Gulinelli S, Falzoni S, Cavani A, Ferrari D, la Sala A. ATP secreted by endothelial cells blocks CX₃-CL1-elicited natural killer cell chemotaxis and cytotoxicity via P2Y₁₁ receptor activation. *Blood* 2010 Nov 25;116(22):4492-500. doi: 10.1182/blood-2009-12-260828. Epub 2010 Jul 28. PubMed PMID: 20668227.
111. Vitale C, Fini M, Spezziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol* 2010 Dec;24(6):675-85. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00817.x. Review PMID:20199585
112. Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, Volterrani M, Miceli M, Fini M, Spera G, Rosano G. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010 Jun 25;142(1):50-55.

113. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, Collins P, Rosano GM. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind randomized placebo controlled study. *J Amer Coll Cardiol* 2010 Oct 12;56(16):1310-1316.
114. Lombardi M, Mercuro G, Fini M, Rosano GM. Gender-specific aspects of treatment of cardiovascular risk factors in primary and secondary prevention. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010 Dec;24(6):699-705. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00834.x. Review.
115. Tafani M, Carpi F, Morgante E, Russo A, Carpi A, Fini M, Marino B, Frustaci A and Russo MA. The vectorial organization of human myocardium is designed for optimal electrical and contractile activity. Clinical implications of its alterations. *WIT Transactions on Ecology and Environment*, 138:593-603, 2010.
116. Bernabei R, Caputi A, Di Cioccio L, Fini M, Folino Gallo P, Marchionni N, Marrocco W, Melchiorri D, Mugelli A, Pilotto A, Rasi G, Zuccaro S. Need for redesigning pharmacologic research in older individuals. A position statement of the Geriatric Working Group of the Agenzia Italia del Farmaco (AIFA). *J Gerontology A Biol Sci Med Sci* 2011 Jan;66(1):66-7.
117. Mammi C, Pastore D, Lombardo MF, Ferrelli F, Caprio M, Consoli C, Tesauro M, Gatta L, Fini M, Federici M, Sbraccia P, Donadel G, Bellia A, Rosano GM, Fabbri A, Lauro D. Sildenafil reduces insulin-resistance in human endothelial cells. *PLoS One.* 2011 Jan 28;6(1):e14542. doi: 10.1371/journal.pone.0014542. PubMed PMID: 21297971; PubMed Central PMCID: PMC3030559.
118. Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F, Volterrani M, Cerquetani E, Spoletini I, Mercuro G, Bonassi S, Dall'Armi V, Fini M, Rosano GM. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Pharmacol Res.* 2011 Apr;63(4):278-83. doi: 10.1016/j.phrs.2011.01.003. Epub 2011 Jan 8. PubMed PMID: 21220024.
119. Schwartz JB, Volterrani M, Caminiti G, Marazzi G, Fini M, Rosano GM, Iellamo F. Effects of testosterone on the Q-T Interval in older men and older women with chronic heart failure. *Int J Androl.* 2011 May 25. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01163.x.
120. Formica V, Del Monte G, Giacchetti I, Grenga I, Giaquinto S, Fini M, Roselli M. Rehabilitation in neuro-oncology: a meta-analysis of published data and a mono-institutional experience. *Integr Cancer Ther.* 2011 Jun;10(2):119-26. doi:10.1177/1534735410392575. Epub 2010 Dec 31. PubMed PMID: 21196433.
121. Vitale C, Spoletini I, Volterrani M, Iellamo F, Fini M. Pattern of Use of β -Blockers in Older Patients with Stable Coronary Artery Disease: An Observational, Cross-Sectional, Multicentre Survey. *Drugs Aging.* 2011 Sep 1;28(9):703-711. doi: 10.2165/11594220-00000000-00000. PubMed PMID: 21913736.
122. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GM. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol.* 2011 Sep 1;151(2):218-224.
123. Rosano G, Vitale C, Spoletini I, Fini M. Cardiovascular health in the menopausal woman: impact of the timing of hormone replacement therapy. *Climacteric.* 2012 Aug;15(4):299-305. doi: 10.3109/13697137.2012.658899. Epub 2012 Mar 16. Review. PubMed PMID: 22424090.
124. Vitale C, Marazzi G, Iellamo F, Spoletini I, Dall'Armi V, Fini M, Volterrani M. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 8;155(2):279-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.099. Epub 2011 Nov 9. PubMed PMID: 22078979.
125. Filippini P, Cesario A, Fini M, Locatelli F, Rutella S. The Yin and Yang of Non-Neuronal α 7-Nicotinic Receptors in Inflammation and Autoimmunity. *Curr Drug Targets.* 2012 May 1;13(5):644-55. Review PubMed PMID: 22300039.
126. Russo P, Cesario A, Fini M. Concluding notes of special issue "a-7 nicotinic receptor (α 7-nAChR): one target different diseases". *Curr Drug Targets.* 2012 May;13(5):726-7. PubMed PMID: 22300041.
127. Pellegrini L, Pucci B, Villanova L, Marino ML, Marfe G, Sansone L, Vernucci E, Bellizzi D, Reali V, Fini M, Russo MA, Tafani M. SIRT3 protects from hypoxia and staurosporine-mediated cell death by maintaining mitochondrial membrane potential and intracellular pH. *Cell Death Differ.* 2013 Nov;19(11):1815-25. PubMed PMID: 22595756.

128. Sale P, De Pandis MF, Vimercati SL, Sova I, Foti C, Tenore N, Fini M, Stocchi F, Albertini G, Franceschini M, Galli M. The relation between Parkinson's disease and ageing. Comparison of the gait patterns of young Parkinson's disease subjects with healthy elderly subjects. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013 Apr;49(2):161-7. Epub 2012 May 8.
129. Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG, Gindin J, Cruz-Jentoft AJ, Fini M, Gambassi G, Bernabei R; SHELTER project. Polypharmacy and Mortality Among Nursing Home Residents With Advanced Cognitive Impairment: Results From the Shelter Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jun;14(6):450.e7-450.e12. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.014. PubMed PMID: 23647778.
130. Scuteri A, Tesauro M, Guglini L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol.* 2013 Nov 20;169(5):371-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.09.009. Epub 2013 Oct 3. PubMed PMID: 24120214.
131. Pucci B, Villanova L, Sansone L, Pellegrini L, Tafani M, Carpi A, Fini M, Russo MA. Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity. *Intern Emerg Med.* 2013 2013 Apr;8 Suppl 1:S23-5. doi:10.1007/s11739-013-0920-3. Review. PubMed PMID: 23462891.
132. Sansone L, Reali V, Pellegrini L, Villanova L, Aventaggiato M, Marfe G, Rosa R, Nebbioso M, Tafani M, Fini M, Russo MA, Pucci B. SIRT1 silencing confers neuroprotection through IGF-1 pathway activation. *J Cell Physiol.* 2013 Aug;228(8):1754-61. PubMed PMID: 23359486.
133. Russo P, Frustaci A, Del Bufalo A, Fini M, Cesario A. From traditional European medicine to discovery of new drug candidates for the treatment of dementia and Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Chem.* 2013;20(8):976-83. Review. PubMed PMID: 23210783.
134. Russo P, Frustaci A, Fini M, Cesario A. Multitarget drugs of plants origin acting on Alzheimer's disease. *Curr Med Chem.* 2013 Apr 1;20(13):1686-93. Review. PubMed PMID: 23410167.
135. Fini M, Volterrani M. Role of regulatory authorities in healthcare delivery for the elderly. *Giornale italiano di cardiologia* 2013 03;14(3):31-4. DOI: 10.1714/1261.13937
136. Villanova L, Vernucci E, Pucci B, Pellegrini L, Nebbioso M, Mauri C, Marfe G, Spataro A, Fini M, Banfi G, Russo MA, Tafani M. Influence of age and physical exercise on Sirtuin activity in humans. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013 Apr-Jun;27(2):497-507. PubMed PMID: 23830399.
137. Paoloni M, Tavernese E, Fini M, Sale P, Franceschini M, Santilli V, Mangone M. Segmental muscle vibration modifies muscle activation during reaching in chronic stroke: A pilot study. *NeuroRehabilitation.* 2014 Jan 1;35(3):405-14. doi: 10.3233/NRE-141131. PubMed PMID: 25227540.
138. Mazzone P, Paoloni M, Mangone M, Santilli V, Insola A, Fini M, Scarnati E. Unilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in idiopathic Parkinson's disease: effects on gait initiation and performance. *Gait Posture.* 2014 Jul;40(3):357-62. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.05.002. Epub 2014 May 14. PubMed PMID: 24908195.
139. Malara NM, Givigliano F, Trunzo V, Macrina L, Raso C, Amodio N, Aprigliano S, Minniti AM, Russo V, Roveda L, Coluccio ML, Fini M, Voci P, Prati U, Di Fabrizio E, Mollace V. In vitro expansion of tumour cells derived from blood and tumour tissue is useful to redefine personalized treatment in non-small cell lung cancer patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014 Oct-Dec;28(4):717-31. PubMed PMID: 25620181.
140. Massaro R, Caminiti G, Tulli A, Fossati C, Volterrani M, Fini M, Rosano GMC. Intensive cardiac rehabilitation improves glucometabolic state of non-diabetic patients with recent coronary artery bypass grafting. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2014 6;3:20-4. doi: 10.1016/j.ijcme.2014.04.001
141. Russo P, Del Bufalo A, Milic M, Salinaro G, Fini M, Cesario A. Cholinergic receptors as target for cancer therapy in a systems medicine perspective. *Curr Mol Med.* 2014;14(9):1126-38. Review. PubMed PMID: 25324001.
142. Russo P, Fini M, Cesario A. Editorial: Disease control and active and healthy ageing: new paradigms of therapeutic strategy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(38):5919-20. PubMed PMID: 24641221.
143. Alzetta R, Cesario A, Fini M. Hyper-Longevity, A Late-Modern Paradigm for Understanding Longevity, Ageing and their Complexities in Western Developed Globalised Countries. *Curr Pharm Des.* 2014;20(38):5921-7. PubMed PMID: 24641235.

144. Cesario A, Auffray C, Agusti A, Apolone G, Balling R, Barbanti P, Bellia A, Boccia S, Bousquet J, Cardaci V, Cazzola M, Dall'Armi V, Daraselia N, Ros LD, Del Bufalo A, Ducci G, Ferri L, Fini M, Fossati C, Gensini G, Granone PM, Kinross J, Lauro D, Lo Cascio G, Lococo A, Maier D, Marcus F, Margaritora S, Marra C, Minati G, Neri M, Pasqua F, Pison C, Pristipino C, Roca J, Rosano G, Rossini PM, Russo P, Salinaro G, Shenhav S, Soreq H, Sterk PJ, Stocchi F, Torti M, Volterrani M, Wouters EF, Frustaci A, Bonassi S. A systems medicine clinical platform for understanding and managing non-communicable diseases. *Curr Pharm Des.* 2014;20(38):5945-56. PubMed PMID: 24641232.
145. Russo P, Del Bufalo A, Frustaci A, Fini M, Cesario A. Beyond acetylcholinesterase inhibitors for treating Alzheimer's disease: α7-nAChR agonists in human clinical trials. *Curr Pharm Des.* 2014;20(38):6014-21. Review. PubMed PMID: 24641224.
146. Del Bufalo A, Cesario A, Salinaro G, Fini M, Russo P. Alpha9 alpha10 nicotinic acetylcholine receptors as target for the treatment of chronic pain. *Curr Pharm Des.* 2014;20(38):6042-7. PubMed PMID: 24641230.
147. Del Bufalo A, Russo P, Milic M, Pristipino C, Fini M, Cesario A. Systems biology and systems medicine: The technological tools of the system approaches to complexity. *Med chem.* 2014;4:473-80. doi: 10.4172/2161-0444.1000181.
148. Frustaci A, Bonassi S, Fini M. La gestione clinica dell'anziano complesso: la continuità ospedale-territorio. The clinical management of the complex older: The hospital-community continuity. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione.* 2014;6(3):69-74.
149. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, Pani L, Pecorelli S, Sancarlo D, Scuteri A, Trifirò G, Vitale C, Zuccaro SM, Bernabei R, Fini M; Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Apr;69(4):430-7. doi: 10.1093/gerona/glt118. Epub 2013 Aug 2. PubMed PMID: 23913935.
150. Onder G, Vetrano DL, Cherubini A, Fini M, Mannucci PM, Marengoni A, Monaco A, Nobili A, Pecorelli S, Russo P, Vitale C, Bernabei R. Prescription drug use among older adults in Italy: a country-wide perspective. *J Am Med Dir Assoc.* 2014 Jul;15(7):531.e11-5. doi: 10.1016/j.jamda.2014.04.005. Epub 2014 May 28. PubMed PMID: 24878216.
151. Paoloni M, Tavernese E, Ioppolo F, Fini M, Santilli V. Complete remission of plantar fasciitis with a gluten-free diet: relationship or just coincidence? *Foot (Edinb).* 2014 Sep;24(3):140-2. doi: 10.1016/j.foot.2014.06.004. Epub 2014 Jun 26. PubMed PMID: 25063015.
152. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, Barbanti P. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia.* 2015 Sep;35(10):931-7. doi: 10.1177/0333102414564888. Epub 2015 Jan 8. PubMed PMID: 25573894.
153. Bugada D, De Gregori M, Compagnone C, Muscoli C, Raimondi F, Bettinelli S, Avanzini MA, Cobianchi L, Peloso A, Baciarello M, Dagostino C, Giancotti LA, Ilari S, Lauro F, Grimaldi S, Tasciotti E, Fini M, Saccani Jotti GM, Meschi T, Fanelli G, Allegri M. Continuous wound infusion of local anesthetic and steroid after major abdominal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015 Aug 14;16(1):357. doi: 10.1186/s13063-015-0874-z. PubMed PMID: 26272452; PubMed Central PMCID: PMC4536778.
154. Malara NM, Trunzo V, Musolino G, Aprigliano S, Rotta G, Macrina L, Limongi T, Gratteri S, Di Fabrizio E, Renzulli A, Fini M, Mollace V. Soluble CD54 induces human endothelial cells ex vivo expansion useful for cardiovascular regeneration and tissue engineering application. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015 Jan 9;6:48-53. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.01.004. eCollection 2015 Mar 1. PubMed PMID: 28785626; PubMed Central PMCID: PMC5497162.
155. Mollace V, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Muscoli S, Mollace R, Tavernese A, Gratteri S, Palma E, Morabito C, Vitale C, Muscoli C, Fini M, Romeo F. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:152-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.007. Epub 2015 Feb 11. PubMed PMID: 25703423.
156. Valdiglesias V, Bonassi S, Dell'Armi V, Settanni S, Celi M, Mastropaoletto S, Antocicco M, Fini M, Onder G. Micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes and frailty status in elderly. A lack of association with clinical features. *Mutat Res.* 2015 Jul 29;780:47-54. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.07.010. PubMed PMID: 26292172.

157. Postacchini R, Paoloni M, Carbone S, Fini M, Santilli V, Postacchini F, Mangone M. Kinematic analysis of reaching movements of the upper limb after total or reverse shoulder arthroplasty. *J Biomech.* 2015 Jul 13. pii: S0021-9290(15)00379-6. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.07.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26194874.
158. Bugada D, De Gregori M, Compagnone C, Muscoli C, Raimondi F, Bettinelli S, Avanzini MA, Cobianchi L, Peloso A, Baciarello M, Dagostino C, Giancotti LA, Ilari S, Lauro F, Grimaldi S, Tasciotti E, Fini M, Saccani Jotti GM, Meschi T, Fanelli G, Allegri M. Continuous wound infusion of local anesthetic and steroid after major abdominal surgery: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015 Aug 14;16(1):357. doi: 10.1186/s13063-015-0874-z. PubMed PMID: 26272452; PubMed Central PMCID: PMC4536778.
159. Nisticò SP, Bottoni U, Gliozi M, Ehrlich J, Fini M. Bergamot polyphenolic fraction counteracts photoageing in human keratinocytes. *PharmaNutrition* 2015 Sep;35(10):931-937. doi:10.1016/j.phanu.2015.11.004
160. Paoloni M, Bernetti A, Belelli A, Brignoli O, Buoso S, Caputi AP, Catani F, Coclite D, Fini M, Mantovani L. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Ann Ist Super Sanità.* 2015;51(2):131-138. doi: 10.4415/ANN_15_02_11 PMID: 26156184
161. Paoloni M, Tavernese E, Cacchio A, D' Orazi V, Ioppolo F, Fini M, Santilli V, Mangone M. Extracorporeal shock wave therapy and ultrasound therapy improve pain and function in patients with carpal tunnel syndrome. A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(5):521-528. [Epub ahead of print Feb 20.] PubMed PMID: 25697763.
162. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Testosterone in men with hypogonadism and high cardiovascular risk, Pros. *Endocrine.* 2015 Nov;50(2):320-325. doi: 10.1007/s12020-015-0561-6. Epub 2015 Mar 7. Review. PubMed PMID: 25749966.
163. Polletta L, Vernucci E, Carnevale I, Arcangeli T, Rotili D, Palmerio S, Steegborn C, Nowak T, Schutkowski M, Pellegrini L, Sansone L, Villanova L, Runci A, Pucci B, Morgante E, Fini M, Mai A, Russo MA, Tafani M. SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy. *Autophagy* 2015;11(2):253-70. doi: 10.1080/15548627.2015.1009778.
164. Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, Fini M, Russo MA. The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016;2016:3907147. doi: 10.1155/2016/3907147. Epub 2015 Dec 20. Review. PubMed PMID: 26798421; PubMed Central PMCID: PMC4699039. 2015:Article ID 421023.
165. Russo P, Del Bufalo A, Fini M. Deep sea as a source of novel-anticancer drugs: Update on discovery and preclinical/clinical evaluation in a systems medicine perspective. *EXCLI Journal.* 2015;14:228-36. doi: 10.17179/excli2014-632. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26600744; PubMed Central PMCID: PMC4652633.
166. Russo P, Kisialiou A, Lamonaca P, Moroni R, Prinzi G, Fini M. New Drugs from Marine Organisms in Alzheimer's Disease. *Mar. Drugs* 2016;14,5;doi:10.3390/md14010005 2015 Dec 25;14(1):5 [Epub ahead of print]. DOI: 10.3390/md14010005. PMID: 26712769. Review
167. Onder G, Marengoni A, Russo P, Degli Esposti L, Fini M, Monaco A, Bonassi S, Palmer K, Marrocco W, Pozzi G, Sangiorgi D, Buda S, Marchionni N, Mammarella F, Bernabei R, Pani L, Pecorelli S; Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA); Medicines Utilization Monitoring Center Health Database Network. Advanced Age and Medication Prescription: More Years, Less Medications? A Nationwide Report From the Italian Medicines Agency. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Feb 1;17(2):168-72. PubMed PMID: 26441359. pii:S1525-8610(15)00535-6. doi: 10.1016/j.jamda.2015.08.009. [Epub ahead of print 2015 Sep 30.]
168. Di Bari M, Esposti LD, Veronesi C, Pecorelli S, Fini M, Baldasseroni S, Mossello E, Fumagalli S, Scatigna M, Marchionni N. Combination evidence-based therapy is effective in the oldest 'old patients' following myocardial infarction. The "Salute e Benessere nell'Anziano" (SeBA) observational study. *Intern Emerg Med.* 2016 Aug;11(5):677-85. doi: 10.1007/s11739-016-1391-0. Epub 2016 Feb 3.
169. Malafoglia V, Traversetti L, Del Grosso F, Scalici M, Lauro F, Russo V, Persichini T, Salvemini D, Mollace V, Fini M, Raffaeli W, Muscoli C, Colasanti M. Transient Receptor Potential Melastatin-3 (TRPM3) Mediates Nociceptive-Like Responses in *Hydra vulgaris*. *PLoS One.* 2016 Mar 14;11(3):e0151386. doi: 10.1371/journal.pone.0151386. eCollection 2016. PubMed PMID: 26974325; PubMed Central PMCID: PMC4790967.

170. Russo MA, Ravenna L, Pellegrini L, Petrangeli E, Salvatori L, Magrone T, Fini M, Tafani M. Hypoxia and Inflammation in Prostate Cancer Progression. Cross-talk with Androgen and Estrogen Receptors and Cancer Stem Cells. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016;16(4):235-248. doi: 10.2174/1871530316666161130160144.
171. Vetrano DL, La Carpia D, Grande G, Casucci P, Bacelli T, Bernabei R, Onder G; Italian Group for Appropriate Drug Prescription in the Elderly (I-GrADE). Anticholinergic Medication Burden and 5-Year Risk of Hospitalization and Death in Nursing Home Elderly Residents With Coronary Artery Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Nov 1;17(11):1056-1059. doi: 10.1016/j.jamda.2016.07.012. PubMed PMID: 27590402. (Bonassi S, Fini M, Vitale C collaboratori Italian Group for Appropriate Drug Prescription in the Elderly (I-GrADE)
172. Marengoni A, Onder G, Degli Esposti L, Russo P, Sangiorgi D, Buda S, Fini M, Marchionni N, Bonassi S, Mammarella F, Marrocco W, Pozzi G, Palmer K, Monaco A, Pecorelli S, Pani L; Geriatrics Steering Committee of the Italian Medicines Agency on behalf of the OsMed Health-DB Network. Adherence to Selective Serotonin and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Prescriptions Affects Overall Medication Adherence in Older Persons: Evidence From the Italian Nationwide OsMed Health-DB Database. *J Clin Psychiatry*. 2016 Dec;77(12):1712-1718. doi: 10.4088/JCP.15m10503. PubMed PMID: 28086009.
173. Vitale C, Rosano G, Fini M. Are elderly and women under-represented in cardiovascular clinical trials? Implication for treatment. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Dec;128(Suppl 7):433-438. Epub 2016 Sep 21. PubMed PMID: 27655475.
174. Vitale C, Fini M, Spoletini I, Lainscak M, Seferovic P, Rosano GM. Under-representation of elderly and women in clinical trials. *Int J Cardiol*. 2017 Apr 1;232:216-221. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.018. Epub 2017 Jan 10. PubMed PMID: 28111054.
175. Vitale C, Mammi C, Gambacciani M, Russo, N, Spoletini I, Fini M, Volterrani M, Rosano GMC. Effect of hormone replacement therapy with the anti-mineralocorticoid progestin Drosiprenone compared to tibolone on endothelial function and central haemodynamics in post-menopausal women. 2017 Jan 15;227:217-221. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.149. Epub 2016 Nov 9.
176. Lamonaca P, Prinzi G, Kisialiou A, Cardaci V, Fini M, Russo P. Metabolic Disorder in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Towards a Personalized Approach Using Marine Drug Derivatives. *Mar Drugs*. 2017 Mar 20;15(3). pii: E81. doi: 10.3390/md15030081. Review. PubMed PMID: 28335527; PubMed Central PMCID: PMC5367038.
177. Russo P, Prinzi G, Kisialiou A, Cardaci V, Stirpe E, Conti V, Fini M, Bonassi S. Action plans and coping strategies in elderly COPD patients influence the result of pulmonary rehabilitation: an observational study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Apr 14. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04501-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28417609.
178. Carnevale I, Pellegrini L, D'Aquila P, Saladini S, Lococo E, Polletta L, Vernucci E, Foglio E, Coppola S, Sansone L, Passarino G, Bellizzi D, Russo MA, Fini M, Tafani M. SIRT1-SIRT3 Axis Regulates Cellular Response to Oxidative Stress and Etoposide. *J Cell Physiol*. 2017 Jul;232(7):1835-1844. doi: 10.1002/jcp.25711. Epub 2017 Jan 6. PubMed PMID: 27925196.
179. Bettoli A, Lucenteforte E, Vannacci A, Lombardi N, Onder G, Agabiti N, Vitale C, Trifirò G, Corrao G, Roberto G, Mugelli A, Chinellato A; Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). Calcium Channel Blockers in Secondary Cardiovascular Prevention and Risk of Acute Events: Real-World Evidence from Nested Case-Control Studies on Italian Hypertensive Elderly. *Clin Drug Investig*. 2017 Dec;37(12):1165-1174, Oct 3. doi: 10.1007/s40261-017-0576-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28975522. (Fini M collaboratore)
180. Mollace V, Rosano G, Malara N, Di Fabrizio E, Vitale C, Coluccio M, Maiuolo J, Ali Wasti A, Muscoli C, Gliozi M, Mollace R, Musolino V, Carresi C, Fini M, Silvestrini B. Aspirin wears smart. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017 Oct 1;3(4):185-188. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx017. PubMed PMID: 28505311; PubMed Central PMCID: PMC5843133.
181. Russo P, Kisialiou A, Moroni R, Prinzi G, Fini M. Effect of Genetic Polymorphisms (SNPs) in CHRNA7 Gene on Response to Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEI) in Patients with Alzheimer's Disease. *Curr Drug Targets* 2017;18(10):1179-1190. doi: 10.2174/1389450116666151001111826. Review. PubMed PMID: 26424395.
182. Musolino V, Gliozi M, Carresi C, Maiuolo J, Mollace R, Bosco F, Scarano F, Scicchitano M, Maretta A, Palma E, Iannone M, Morittu VM, Gratteri S, Muscoli C, Fini M, Mollace V. Lipid-lowering effect of bergamot polyphenolic fraction: role of pancreatic cholesterol ester hydrolase. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Oct-Dec;31(4):1087-1093. PubMed PMID: 29254319.

183. Roberto G, Bartolini C, Rea F, Onder G, Vitale C, Trifirò G, Kirchmayer U, Chinellato A, Lucenteforte E, Corrao G, Mugelli A, Lapi F, Gini R; Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 May;74(5):637-643. doi: 10.1007/s00228-018-2411-y. Epub 2018 Jan 30. PubMed PMID: 29383397; PubMed Central PMCID: PMC5893698.
184. Biffi A, Scotti L, Rea F, Lucenteforte E, Chinellato A, Vetrano DL, Vitale C, Agabiti N, Sultana J, Roberto G, Mugelli A, Corrao G; Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). Adherence to Antidepressants and Mortality in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. *Clin Drug Investig.* 2018 Jul;38(7):593-602. doi: 10.1007/s40261-018-0642-4. PubMed PMID: 29589292.
185. Prinzi G, Santoro A, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M, Russo P. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Possible Utility of Marine Bioactive Compounds. *Mar Drugs.* 2018 Sep 4;16(9). pii: E313. doi: 10.3390/md16090313. Review. PubMed PMID: 30181485; PubMed Central PMCID: PMC6163567.
186. Rea F, Calusi G, Franchi M, Vetrano DL, Roberto G, Bonassi S, Kirchmayer U, Chinellato A, Bettoli A, Sultana J, Mugelli A, Corrao G; I-GrADE Investigators. Adherence of Elderly Patients with Cardiovascular Disease to Statins and the Risk of Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence from an Italian Real-World Investigation. *Drugs Aging.* 2018 Dec;35(12):1099-1108. doi: 10.1007/s40266-018-0600-0. PubMed PMID: 30361806.
187. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Scicchitano M, Carresi C, Scarano F, Bosco F, Nucera S, Ruga S, Zito MC, Mollace R, Palma E, Fini M, Muscoli C, Mollace V. The "Frail" Brain Blood Barrier in Neurodegenerative Diseases: Role of Early Disruption of Endothelial Cell-to-Cell Connections. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 10;19(9). pii: E2693. doi: 10.3390/ijms19092693. Review. PubMed PMID: 30201915; PubMed Central PMCID: PMC6164949.
188. Vitale C, Fini M, Rosano, G.M.C. Trimetazidine in the frail patient. *Heart and Metabolism* 2018 Jan; 76:23-26.
189. Russo P, Tomino C, Santoro A, Prinzi G, Proietti S, Kisialiou A, Cardaci V, Fini M, Magnani M, Collacchi F, Provinciali M, Giacconi R, Bonassi S, Malavolta M. FKBP5 rs4713916: A Potential Genetic Predictor of Interindividual Different Response to Inhaled Corticosteroids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Real-Life Setting. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 24;20(8). pii: E2024. doi: 10.3390/ijms20082024. PubMed PMID: 31022961.
190. Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M, Russo P. Tobacco Smoking: Risk to Develop Addiction, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Lung Cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2019;14(1):39-52. doi: 10.2174/1574892814666190102122848. PubMed PMID: 30605063.
191. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Iса S, Filardi PP, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC. Response letter to Dr. William's letter to the editor entitled "The CARVIVA HF trial - Is the devil in the detail?" published August 2018. *Int J Cardiol.* 2019 Aug 1;288:114. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.034. PubMed PMID: 31101222.
192. Russo P, Lamonaca P, Milic M, Rojas E, Prinzi G, Cardaci V, Vitiello L, Proietti S, Santoro A, Tomino C, Fini M, Bonassi S. Biomarkers of DNA damage in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: Integrating clinical parameters with genomic profiling. *Mutat Res.* 2019 Jul;843:111-117. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.04.003. Epub 2019 Apr 12. PMID: 31421732
193. Russo P, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M. Flavonoids and Reduction of Cardiovascular Disease (CVD) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Curr Med Chem.* 2019;26(39):7048-7058. doi: 10.2174/0929867325666180514100640
194. Kisialiou A, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Tomino C, Fini M, Bonassi S, Russo P. Pharmacological Management of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). Evidence from a Real-World Perspective - Part 2. *Curr Med Chem.* 2019;26(10):1734-1745. doi: 10.2174/0929867325666181031101128. PMID: 30378484 Review
195. Russo P, Lococco F, Kisialiou A, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M. Pharmacological Management of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). Focus on Mutations. *Curr Med Chem.* Russo P, Lococco F, Kisialiou A, Prinzi G, Lamonaca P, Cardaci V, Fini M. Pharmacological Management of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). Focus on Mutations. *Curr Med Chem.* 2019;26(10):1721-1733. doi: 10.2174/0929867325666180601100235.
196. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Iса S, Filardi PP, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC. Response letter to Dr. William's letter to the editor entitled "The CARVIVA HF trial - Is the devil in the detail?" published

August 2018. Int J Cardiol. 2019 Aug 1;288:114. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.034. PMID: 31101222 No abstract available.

197. Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Cardaci V, Fini M, Macera L, Russo P, Maggi F. Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Natural Products Against Microbial Pathogens. Curr Med Chem. 2020;27(18):2931-2948. doi: 10.2174/0929867327666191213110551. PMID: 31838985 Review.
198. Ilari S, Giancotti LA, Lauro F, Glioza M, Malafoglia V, Palma E, Tafani M, Russo MA, Tomino C, Fini M, Salvemini D, Mollace V, Muscoli C. Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain-Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway. Antioxidants (Basel). 2020 Nov 9;9(11):E1103. doi: 10.3390/antiox9111103. PMID: 33182469
199. Ambrosi C, Prezioso C, Checconi P, Scribano D, Sarshar M, Capannari M, Tomino C, Fini M, Garaci E, Palamara AT, De Chiara G, Limongi D. SARS-CoV-2: Comparative analysis of different RNA extraction methods. J Virol Methods. 2021 Jan;287:114008. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114008
200. Lupacchini L, Maggi F, Tomino C, De Dominicis C, Mollinari C, Fini M, Bonassi S, Merlo D, Russo P. Nicotine Changes Airway Epithelial Phenotype and May Increase the SARS-CoV-2 Infection Severity. Molecules. 2020 Dec 28;26(1):101. doi: 10.3390/molecules26010101. PMID: 33379366; PMCID: PMC7794754
201. Musolino V, Glioza M, Bombardelli E, Nucera S, Carresi C, Maiuolo J, Mollace R, Paone S, Bosco F, Scarano F, Scicchitano M, Macrì R, Ruga S, Zito MC, Palma E, Gratteri S, Ragusa M, Volterrani M, Fini M, Mollace V. The synergistic effect of Citrus bergamia and Cynara cardunculus extracts on vascular inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. J Tradit Complement Med. 2020 Feb 8;10(3):268-274. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.02.004. eCollection 2020 May. PMID: 32670822
202. Carresi C, Glioza M, Musolino V, Scicchitano M, Scarano F, Bosco F, Nucera S, Maiuolo J, Macrì R, Ruga S, Oppedisano F, Zito MC, Guarneri L, Mollace R, Tavernese A, Palma E, Bombardelli E, Fini M, Mollace V. The Effect of Natural Antioxidants in the Development of Metabolic Syndrome: Focus on Bergamot Polyphenolic Fraction. Nutrients. 2020 May 21;12(5):1504. doi: 10.3390/nu12051504. PMID: 32455840 Review.
203. Ilari S, Giancotti LA, Lauro F, Dagostino C, Glioza M, Malafoglia V, Sansone L, Palma E, Tafani M, Russo MA, Tomino C, Fini M, Salvemini D, Mollace V, Muscoli C. Antioxidant modulation of sirtuin 3 during acute inflammatory pain: The ROS control. Pharmacol Res. 2020 Jul;157:104851. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104851. Epub 2020 May 11. PMID: 32423865
204. Mollace R, Glioza M, Macrì R, Tavernese A, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, Muscoli C, Tomino C, Rosano GM, Fini M, Volterrani M, Silvestrini B, Mollace V. Efficacy and Safety of Novel Aspirin Formulations: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Pharmaceutics. 2022 Jan 13;14(1):187. doi: 10.3390/pharmaceutics14010187. PMID: 35057084

CAPITOLI IN LIBRI

- Fini M. Sviluppare in Italia una cultura della riabilitazione. In: La Sanità non è una opinione. Editore: Tiziano Motti Grafica Veneta Spa 2008:33-34.
- Di Fiandra T, Landoni F, Magliocchetti N, Fini M. Salute della popolazione anziana. In: Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008. Capitolo A.4.3.
- Boldrini R, De Cesare M, Fini M. I servizi di assistenza sanitaria – Riabilitazione. In: Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008. Capitolo C.2.4.

- Di Fiandra T, Landoni F, Magliocchetti N, Fini M. Assistenza agli anziani. In: Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008. Capitolo C.2.8.
- Russo MA, Fini M. L'invecchiamento. In: Patologia Generale: IV Edizione. Editori: Pontieri GM, Russo MA, Frati L. Piccin 2009; Capitolo 9:271-298.
- Fini M. Fragilità nel mondo che invecchia e il possibile ruolo della riabilitazione. Atti Convegno Internazionale Neurologia del terzo millennio, Milano 17-18 aprile 2009. In: Fabiano Editore 2010:17-20. ISBN 978-88-89629-62-8.
- Fini M. The Italian scientific network of Excellence Centers in Aging. In. Clinical trials in brain diseases in elderly patients. Eds Nisticò G, Del Signore S, Salmonson T. Exorma University of Rome Tor Vergata European School Monograph Series 2009;101-104.
- Tafani M, Carpi F, Morgante E, Russo A, Carpi A, Fini M, Marino B, Frustaci A, Russo MA. The vectorial organization of the human myocardium is designed for optimal electrical and contractile activity: clinical implications of its alterations. In: Brebbia CA, Carpi A (Eds). Design & Nature V. Wit Press 2010;138:593-602.
- Fini M, Giaquinto S. La riabilitazione neurologica. In. Enc. Trecani 2011.
- Fini M. Frailty in an ageing world and the possible role of rehabilitation. Proceedings International Conference Neurology of the Third Millennium, Milan April 17-18, 2009. For well being in disability: quality of life from rehabilitation to accessible tourism. Fabiano Editore ISBN 978-88-89629-69-1 2010:15-18.
- Piano d'Indirizzo per la Riabilitazione – Accordo 10 febbraio 2011 Conferenza Stato Regioni. Gazzetta Ufficiale 02/03/2011 Supplemento ordinario n. 60 Serie generale n. 50, Allegato A. (Presidente/Coordinatore Gruppo di lavoro sulla Riabilitazione, 10/2009-05/2010).
- Russo MA, Perrone GA, Polese M, Mechanick JI, Fini M, Tafani M. Molecular Nutrient Targeting with Mediterranean Diets In: Molecular Nutrition The Practical Guide 2015; DOI: 10.1210/MN1.9781936704842.ch6

BIOGRAPHICAL SKETCH

ELVIRA DE LEONIBUS	Group Leader (Senior scientist), Neuropsychopharmacology Laboratory, Institute of Cellular Biology and Biochemistry (IBBC) (previously called Institute of Cellular Biology and Neurobiology), Monterotondo (RM), Italy Group Leader (Faculty), Behavioral Genetics laboratory, Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Naples, Italy Head, Animal Behavioral Facility , Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Naples, Italy
---------------------------	---

EDUCATION/TRAINING (*Begin with baccalaureate or other initial professional education, such as nursing, and include postdoctoral training.*)

INSTITUTION AND LOCATION	DEGREE	YEAR(s)	FIELD OF STUDY
University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy	Master degree	1999	Psychology
University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy	PhD	1999-2002	Psychobiology and Psychopharmacology

A. Personal statement

Dr. De Leonibus is a Neuropsychopharmacologist group leader at IBBC, CNR and at the Telethon Institute of Genetic and Medicine (TIGEM), Telethon Foundation where she also has an appointment as Head of the behavioral facility. Her research focuses on the brain mechanisms of learning and memory in normal and pathological conditions including neurodevelopmental genetic, aging and neurodegenerative disorders.

She has published more than 40 peer-reviewed research papers in high top journals (Brain, PNAS, Human Molec Med etc) contributing to: 1. The targeting early disease mechanisms in animal' models of Parkinson's disease (PMID:30927362; PMID:29281030; PMID:18704096); 2. the identification of disease' mechanisms and novel therapeutic tools for developmental genetic disorders including lysosomal storage disorders (PMID:20021231; PMID:20133588, PMID:20181585; PMID:21119624; PMID:32087148; PMID:31788497; PMID:29118420; PMID:27881461; PMID:26813976).

Her research group is supported by national and international grants (American Alzheimer Association, SanFilippo Children Foundation, Cure the Children etc) and is based on a solid network of collaborators (Prof. Prof David Sulzer Columbia University, Prof Paolo Calabresi Università Cattolica etc). She has received invitation to give seminars in prestigious international universities (Bordeaux University, Marseille University, etc) and many honors (EMBO short term fellowship, Rotary Club international prize, Premio "Le Scienze" in Psychobiology etc).

Her research group combines *in vivo* (electrophysiology, optogenetics behavior, gene therapy and small molecules treatments) with *ex vivo* (immunohistochemistry, western blot, gene expression analysis etc) and *in vitro* (mice fibroblasts and direct reprogramming of fibroblasts in neurons and primary neuronal cultures etc) approaches to find disease' mechanisms and treatment for neurodevelopment and neurodegenerative disorders.

B. Positions and Honors.**CURRENT POSITIONS**

- 2018 - Present Group Leader (Senior scientist), Neuropsychopharmacology Laboratory, Institute of Cellular Biology and Biochemistry (IBBC) (previously called Institute of Cellular Biology and Neurobiology), Monterotondo (RM), Italy
- 2011 – Present Group Leader (Faculty), Behavioral Genetics laboratory, Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Naples, Italy
- 2007 – Present Head, Animal Behavioral Facility, Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Naples, Italy

PREVIOUS POSITIONS

- 2018 – Present Visiting scientist, Biomedical Center, Medical Charles University of Pilzen, Chez Republic. EMBO fellowship

Applicant Name (De Leonibus, Elvira)	
2010 - 2018	Head, Neuropsychopharmacology Laboratory, Institute of Genetics and Biophysics (IGB-CNR) “Adriano Buzzati-Traverso”, Naples, Italy
2006 - 2007	Post Doctoral fellow, Psychobiology Laboratory, Dept. of Genetic and Molecular Biology “C. Darwin”, Mathematics and Natural Sciences Department, University of Rome “La Sapienza”, Rome, Italy
2004 - 2006	Clinical Training, Skinner Institute, Rome, Italy
2005	Visiting scientist (one month), Neurobiologie de la Cognition Lab, CNRS, Marseille, France
2003 - 2004	Associate Researcher (Rotary Club Research Grant), Neuropsychopharmacology Laboratory, Catholic University of Nijmegen, Nijmegen, Netherlands

TITLES

2021	National Qualification (ASN): Full Professor in Psychobiology (BANDO D.D. 2175/2018-Sector 11/E, VALIDO DAL 31/05/2021 AL 31/05/2030, art. 16, comma 1, Legge 240/10).
2019	Eligibility - CNR Level I Research Director, Neuroscience competition area (315.46DR, 22 January 2021).
2018	Eligibility - CNR Level II Research Competition, Neuroscience competition area (Prot. No. 0059076, 12 September 2018).
2012	National Qualification (ASN): Associate Professor in Psychobiology (2012 DD No.222/2012-Sector 11/E).
2010	Nomination ‘Expert’ - subjects related to the SSD M-PSI / 02 of the Master Degree Course in Biological Sciences of the University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy
2009	National Qualification CNR Level III Researcher (Call 364.13 Tit. 0019751) 03/10/2009
2002	Order of Psychologists registration – Res. Order of Psychologists of the Lazio Region 27/06/2002

SUPERVISION OF GRADUATE STUDENTS AND POSTDOCTORAL FELLOWS

2010 – Present n. 2 Senior Researchers, n.7 post-docs, n. 6 PhD students, n. 8 young fellow, n. 3 technician, n.20 master Degree, 10 bachelor Degree.

Most of the scientists supervised by Dr. De Leonibus have continued to work either in academia or industry, both in Italy, Europe and USA.

Selection of invited oral communications

- “The dopamine active transporter regulates striatal metaplasticity”, Symposium “Role of neuromodulators in synaptic plasticity and memory”, **Dopamine Meeting**, 21th May 2020, Montreal, Canada.
- “Memory load capacity: from pathophysiology to rescue strategies”. 22nd January 2020, **University of Heidelberg**, Heidelberg, Germany.
- “Memory load capacity: from pathophysiology to rescue strategies”. October 16, 2019, **Department of Neuroscience, SCRIPPS**, Jupiter (USA), FL 33458-5284.
- “Targeting Early disease’ mechanism in neurodegenerative disorders”. 19th July 2019, **Institute of Biochemistry and Cellular Biology (CNR)**, Naples, Italy.
- “Disrupted Dopamine Signalling in Neurodegenerative disorders holds clue to Autism”. 17th July 2019, **Invited-Seminars Sapienza**, Rome, Italy.
- “Early signs in Parkinson’s disease: from motion to vision”. 18th March 2019, **Joint seminar Sapienza-Institute of molecular Pathology**, Rome, Italy.
- “Animal models of Alzheimer’ disease”. 29th June 2018, Biomedical Center, **Medical Charles University of Pilsen**, Chez Republic.
- “Challenging striatal neurons with learning protocols unmasks synaptic plasticity impairment in alpha-synuclein overexpressing neurons”, in the symposium “Aberrant pre- and post-synaptic mechanisms in Parkinson’s: pre-degeneration to late stage disease” **Federation of the European Neuroscience Society (FENS)**, 2018, July, Berlin, Germany (**Symposium organizer**).
- Iemolo A, Giordano NC, Bjorklund A, Calabresi P, Picconi B, **De Leonibus E**. “Early cognitive and neuronal dysfunction preceding neurodegeneration in a mouse model of alpha-synucleinopathy” Selected for the nanosymposium in “**Cell Dysfunction and Degeneration in Parkinson’s Disease**”, **American Society for Neuroscience, 2015**, October 17-21, Chicago, IL
- “Using computer science and mathematics for the integration of behavioral and molecular data can enrich our understanding of cognition” **Workshop Bringing Maths to Life**, Naples, Italy, October 2014
- “Early dysfunctions preceding neurodegeneration in synucleinopathy”, 2nd **International Conference on Alzheimer’s Disease and Dementia**, Valentia, Spain, 23-25 September 2014.

Applicant Name (De Leonibus, Elvira)

- "Do mice have a working memory span?" **Lemanic Neuroscience Doctoral Study**, Lausanne, Switzerland, 15th March 2013.

MAJOR COLLABORATIONS

External international: Prof Richard Huganir (John Hopkins University, Baltimore, USA); Prof Anders Björklund (University of Lund, Sweden); Prof Bruno Giros (McGill University, Canada); Dr. Michele Studer (Université de Nice Sophia Antipolis, Nice, France); Dr. Marianne Amalric (CNRS, Neurobiologie de la Cognition, Marseille, France); Prof Ježek Karel (Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen Charles University, Pilsen, Czech Republic); Prof David Sulzer (Columbia University, New York, USA).

External national: Prof Paolo Calabresi (Fondazione Santa Lucia, Rome); Dr. Martine Ammassari-Teule (Fondazione Santa Lucia, Roma); Dr. Barbara Picconi (San Raffaele della Pisana, Rome); Prof Nicola Mercuri (Fondazione Santa Lucia, Rome); Prof. Andrea Mele (University of Rome "La Sapienza", Rome); Prof Stefano Puglisi-Allegra (Fondazione Santa Lucia, Rome/University of Rome "La Sapienza", Rome); Prof Germana Meroni (University of Trieste, Trieste), Marilena Grigiulo (EBRI); Dr. Elia De Schiavi (CNR); Prof. Alessandro Treves (SISSA, Trieste); Giancarlo Bellonchi (CNR).

Internal TIGEM/CNR: Prof. Andrea Ballabio, Dr. Alessandro Fraldi, Dr. Alessia Indrieri, Dr. Roman Polishchuk, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Brunella Franco.

FELLOWSHIPS/HONOURS/PRIZES

2018	EMBO short-term Fellowship as visiting Scientist at the Biomedical Center, Medical Charles University of Pilsen, Chez Republic.
2010	Young investigator grant award, American Alzheimer' Association
2008	Annual prize for scientific achievements in psychobiology from the magazine "Mente e Cervello" (part of the Italian version of the American magazine "Scientific American")
2007	Research Fellow from the Telethon Foundation
2007	IBRO travel-grant to attend the 37 th Annual Meeting of Society of Neuroscience, San Diego (California), USA, November 2005
2005	IBRO travel-grant to attend the 35 th Annual Meeting of Society of Neuroscience, Washington DC, USA, November 2005
2004	IBRO travel-grant to attend the 9 th Multidisciplinary International Conference of Biological Psychiatry "Stress and Behavior", San Petersburg (Russia), May 2005
2003	Award as a one-year scholar Ambassador of Rotary International, Rotary International, Evanston (USA), at the Catholic University of Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands (Dr. A.B. Ellenbroek and A.L. Cools).
2002	Fellowship for training in foreign country, University of Rome "la Sapienza", Rome Italy
1999-2002	PhD fellowship, University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy "PhD in Psychobiology and Psychopharmacology"
1996	Undergraduate fellowship at the Faculty of Literature, University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy

NATIONAL AND INTERNATIONAL COMMITTEE

Reviewer:	Research project Reviewer (peer-reviewed) for the following national and international organization: Università degli Studi di Siena (Italia); Parkinson's Disease' Society (USA); American Alzheimer's Association (USA); Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) (Italia); Agence Nationale de la Recherche (ANR) (France)
2021-2022	Member of the evaluation panel Marie Skłodowska Curie Postdoctoral Fellowships (HORIZON-MSCA-2021-PF) Contract CT-EX2019D348588-102
2021	Reviewer for scientific proposals submitted to the European Research Council (ERC) Consolidator Grant 2021 Call.
2021	Reviewer for the joint-Phd program Vinci, Italian-French Universities
2019 - 2020	Member of the evaluation panel of the Biomedical Center, Medical Charles University of Prague, Chez Republic.
2019 - 2020	Member of the evaluation panel ANR Molecular and Cellular Neuroscience committee, France.
2019	Member of the selection committee at the Advanced PhD School, SISSA, Trieste, Italy
2018 – 2019	Member of the evaluation panel ANR Molecular and Cellular Neuroscience committee, France.
2018	PhD in Neuroscience, External Examiner Defence, University of Naples Federico II, Naples, Italy.

Applicant Name (De Leonibus, Elvira)

2018	President of the Committee for the Selection of post-doc, Institute of Cellular biology and Neurobiology (IBCN-CNR), Rome, Italy - Call identifier: Prot. AR04.2018.RM.
2018	President of the Committee for the Selection of fellows, - Call identifier: Prot. 5132.
2013	President of the Committee for the Selection of Researchers, Genetic and Biophysics Institute (IGB-CNR), Naples, Italy - Call identifier: IGB-TD-11/2013 Prot. 0004722 dated 21/11/2013.
2001 -	Reviewer of the following international scientific journals: Nature Communications, Neuropsychopharmacology, Biochemical Journal, Brain Structure and Function, Plos One, Psychopharmacology, Brain Research Bulletin, Behavioral Brain Research, Frontiers in Behavioral Neuroscience, Neurobiology of Learning and Memory, Neuropharmacology, Physiology and Behavior, Neuroscience Letters, Human Psychopharmacology Clinical & Experimental, Neurodegenerative Disorders, Neurobiology of Ageing, Aging Clinical and Experimental Research, Behavioral Neurology, Neuropsychiatry, Frontiers in Psychology, Frontiers in Cellular Neuroscience, Journal of Experimental Pharmacology

SYMPOSIUM/NATIONAL MEETING ORGANIZER

- Invited moderator for the session: "Update sulle distonie: genetica, fisiopatologia e nuovi approcci terapeutici", 7th National Congress of the Italian Academy of Parkinson' disease and Movement Disorders, LIMPSE-DISMOV, Bologna, September 15-17, 2021.
- Symposium organizer: "Aberrant pre- and post-synaptic mechanisms in Parkinson's: pre-degeneration to late stage disease" accepted for Federation of the European Neuroscience Society (FENS), 2018, July, Berlin, Germany
- Member of the Local Organizing Committee: "Congresso Nazionale della Società Italiana di Neuroscienze (SINS)" - Perugia, September 26-29, 2019.

C. Peer-reviewed publications (in chronological order).

- Torromino G, Loffredo V, Cavezza D, Esposito F, Crevenna AH, Gioffrè M, De Risi M, Treves A, Griguoli M, **De Leonibus E**. Thalamo-hippocampal pathway regulates incidental memory load: insights from sex differences. *BioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.08.07.453742>. Under revision **Nature Comm (IF=13.7)**
- Barral DC, Staiano L, Almeida CG, Cutler DF, Eden ER, Futter CE, Galione A, Marques ARA, Medina DL, Napolitano G, Settembre C, Vieira OV, Aerts JMFG, Atakpa-Adaji P, Bruno G, Capuozzo A, **De Leonibus E**, Di Malta C, Escrevente C, Esposito A, Grumati P, Hall MJ, Teodoro RO, Lopes SS, Luzio JP, Monfregola J, Montefusco S, Platt FM, Polishuck R, De Risi M, Sambri I, Soldati C, Seabra MC. Current methods to analyse lysosome morphology, positioning, motility and function. Manuscript Under revision in **Traffic** (ID TRA-21-1120) **(IF=6.215)**
- Capuozzo A, Montefusco S, Cace V, Martina S, Esposito A, Napolitano G, Nusco E, Polishchuk E, Pizzo MT, De Risi M, **De Leonibus E**, Sorrentino CN, Medina DL. Fluoxetine ameliorates Mucopolysaccharidosis type IIIA. **Mol Ther**. 2022 Feb 2:S1525-0016(22)00076-4. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.01.037 **(IF=8.9)**
- Forte N, Boccella S, Tunisi L, Fernandez-Rilo AC, Imperatore R, Iannotti FA, De Risi M, Iannotta M, Piscitelli F, Capasso R, Girolamo P, **De Leonibus E**, Maione S, Di Marzo V, Cristino L. Orexin-A and endocannabinoids are involved in obesity-associated alteration of hippocampal neurogenesis, plasticity and episodic memory. *Nat Commun*. 2021 Oct 21;12(1):6137. **Nature Comm (IF=13.7)**
- Fiedler J, **De Leonibus E**, Treves A. Has the hippocampus really forgotten about space? 2021 Dec;71:164-169. **Current Opinion in Neurobiology (IF=6.27)**.
- De Risi M, Tufano M, Alvino FG, Ferraro MG, Torromino G, Gigante Y, Monfregola J, Marrocco E, Pulcrano S, Tunisi L, Lubrano C, Papy-Garcia D, Tuchman Y, Salleo A., Santoro f, Bellonchi GC, Cristino L, Ballabio A., Fraldi A. **D Leonibus E**. Altered metabolism of heparan sulfate leads to developmental dopaminergic abnormalities responsible for autistic-like behaviours in lysosomal storage disorders. 2021 Jun 9;12(1):3495 **Nature Comm (IF=13.7)**. **Featured in the Editors' highlights webpage: From brain to behaviour (nature.com)**.
- Tozzi A, Sciaccaluga M, Loffredo V, Megaro A, Ledonne A, Cardinale A, Federici M, Bellingacci L, Paciotti S, Ferrari E, La Rocca A, Martini A, Mercuri N.B, Gardoni F, Picconi B, Ghiglieri V, **De Leonibus E**, Calabresi P. Dopamine-dependent synaptic and motor dysfunctions induced by alpha-synuclein in the nigrostriatal circuit. 2021 Dec 16;144(11):3477-3491 **Brain (11.337)**.

8. Indrieri A, Pizzarelli R, Franco B, **De Leonibus E**. Synaptic and mitochondrial dysfunctions in Parkinsonian eyes, Topic: [Seeing Beyond the Eye: The Brain Connection](#). Oct 19;14:567129, 2020, **Frontiers in Neuroscience (IF=3.72)**.
9. Torromino G., Maggi A., **De Leonibus E**. Estrogens-dependent hippocampal wiring as a risk factor for ageing-related dementia in women. Feb;197:101895, 2021 **Progress in Neurobiology (IF=10.16)**.
10. De Risi M, Torromino G, Tufano M, Moriceau S, Rivogorda M, Pignataro A, Ammassari Teule M, Gardoni F, Middei S, Mele A, Oury F, **De Leonibus E**. Mechanisms through which autophagy regulates memory capacity in ageing". Sep;19(9):e13189, 2020, **Aging Cell (IF=7.346)**.
11. Rinaldi A*, **De Leonibus E***, Cifra A, Torromino G, Minicocci E, De Sanctis E, Lopez-Pedrajas R, Oliverio A and Mele A. Flexible use of allocentric and egocentric spatial memories activates differential neural networks in mice. Jul 9;10(1):11338, 2020, **Scientific Reports (IF=4.01)**. *Identical Contribution
12. Marrocco E, Indrieri A, Esposito F, Tarallo V, Carboncino A, Alvino FG, De Risi M, , Franco B, Auricchio A, **De Leonibus E**. Alpha-synuclein in the retina leads to degeneration of dopamine amacrine cells impairing vision. 10(1):9619, 2020, **Scientific Reports (IF=4.01)**
13. Sorrentino NC, Cacace V*, De Risi* M, Maffia V*, Strollo S, Tedesco N, Nusco E, Roagnoli N, Bacci ML, Huang Y, Liu N, Kalled SL, Choi VW, **De Leonibus# E**, Fraldi# A. Improved secretion and post-translational activation of sulfamidase enhances the bio-distribution and the therapeutic potential of sulfamidase for the treatment of MPS-IIIA. Oct 28;15:333-342, 2019, **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development (IF=4.87)**.#Co-corresponding author
14. Monaco A, Maffia V, Sorrentino NC, Sambri I, Ezhova Y, Giuliano T, Cace V, Nusco E, De Risi M, **De Leonibus E**, Schrader T, Klanrner FG, Bitan G, Fraldi A. Inhibiting amyloid protein aggregation relieves lysosomal-autophagic dysfunction and protects against neurodegeneration in a severe lysosomal storage disease 28(4):1167-1176, 2020, **Embo Molecular Medicine (IF= 10.529)**.
15. Indrieri A, Carrella S, Romano A, Spaziano A, Marrocco E, Fernandez-Vizarra, Barbato S, Pizzo M, Ezhova Y, Golia FM, Ciampi L, Tammaro R, Henao-Mejia J, Williams A , Flavell RA, **De Leonibus E**, Zeviani M, Surace EM, Banfi S, Franco B. miR-181a/b Downregulation ameliorates Mitochondrial Diseases by coordinated activation of mitochondrial biogenesis and mitophagy. May;11(5), 2019, **Embo Molecular Medicine, (IF= 10.529)**.
16. Durante V, de Iure A, Loffredo V, Vaikath N, De Risi M, Paciotti S, Quiroga-Varela A, Chiasserini D, Mellone M, Mazzocchetti P, Calabrese V, Campanelli F, Mechelli A, Di Filippo M, Ghiglieri V, Picconi B, El-Agnaf OM, **De Leonibus E**, Gardoni F, Tozzi A, Calabresi P. Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuo-spatial memory alteration. May 1;142(5):1365-1385, 2019, **Brain (IF=10.29)**.
17. Olivito L*, De Risi M*, Russo F, Cecere A, **De Leonibus E**. Role of dopamine receptors in working memory capacity. Nov 2;359:197-205, 2018, **Behav Brain Res. (IF=3.17)**.
18. Iannotti FA, Pagano E, Moriello AS, Alvino FG, Sorrentino NC, D'Orsi L, Gazzero E, Capasso R, **De Leonibus E**, De Petrocellis L, Di Marzo V. Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice. Aug 3, 2018, **Br J Pharmacol.** [Epub ahead of print] **(IF=6.81)**.
19. Miniaci MC, **De Leonibus E**. Missing the egocentric spatial frame: a blank on the map. Feb 9;7:168, 2018, **F1000Res** (Invited Review).
20. Picconi B, **De Leonibus E**, Calabresi P. Synaptic plasticity and levodopa induced dyskinesia: electrophysiological and structural abnormalities. Special issue on Parkinson disease, Feb 28. 2018, **Journal Neural Transmission** (Invited Review).
21. Giordano NC*, Iemolo A*, Mancini M, Cacace F, De Risi M, Latagliata EC, Ghiglieri V, Bellonchi GC, Puglisi-Allegra S, Calabresi P, Picconi B, **De Leonibus E**. Dopamine active transporter mediates learning-induced shift in striatal plasticity: relevance for Parkinson's disease. Feb 1;141(2):505-520, 2018, **Brain (IF=10.29)**.
22. Gatto F, Rossi B, Tarallo T, Polishchuk E, Polishchuk R, Carrella A, Nusco E, Alvino FG, Iacobellis F, **De Leonibus E**, Auricchio A, Diez-Roux G, Ballabio A, Parenti G. AAV-mediated TFEB gene delivery ameliorates muscle pathology and function in the murine model of Pompe Disease. 8;7(1):15089, 2017, **Scientific Reports, Nov (IF=4.26)**.
23. Viggiano D, Speranza L, Crispino M, Bellonchi GC, Di Porzio U, Iemolo A, **De Leonibus E**, Volpicelli F, Perrone-Capano C. Information content of dendritic spines after motor learning. Jan 15;336:256-260, 2017, **Behavior Brain Research. (IF=3.26)**

24. Sambri I, D'Alessio R, Ezhova Y, Sorrentino NC, Nusco E, De Risi M, Cataldi M, Annunziato L, **De Leonibus E**, Fraldi A. Re-establishing presynaptic function via cysteine string protein- α prevents neurodegeneration in lysosomal storage disorders. Jan;9(1):112-132, 2017, **EMBO Mol Med.** (IF=9.25)
25. Flore G, Di Ruberto G, Sannino S, Russo F, Illingworth E, Studer M, **De Leonibus E**. Gradient COUP-TFI Expression is Required for Proper Functional Organization of the Hippocampal Septo-Temporal Longitudinal Axis. Feb 1;27(2):1629-1643, 2017, **Cerebral Cortex** (IF=6.55).
26. Olivito L, Saccone P, Perri V, Bachman J, Fragapane P, Mele A, Huganir RL, **De Leonibus E**. Phosphorylation of the AMPA receptor GluA1 subunit regulates memory load capacity. Nov 8. 2014 [Epub ahead of print] **Brain Structure Function** (IF=5.61).
27. Ferla R, Claudiani P, Cotugno G, Saccone P, **De Leonibus E**, Auricchio A. Gene therapy overcomes the need for multiple infusions of enzyme replacement therapy in a mouse model of lysosomal storage disease. Jul;25(7):609-18, 2014, **Human Gene Therapy** (IF=5.46).
28. Saccone P, Cotugno G, Russo F, Mastrogiacomo R, Tessitore A, Auricchio A, **De Leonibus E**. Behavioural characterization of an animal model of Maroteaux-Lamy syndrome (or Mucopolysaccharidosis VI). Jan 10;4:3644, 2014, **Scientific Reports** (IF=5.57).
29. Sorrentino NC, D'Orsi L, Nusco E, Sambri I, Spamanato C, Polishchuk E, Saccone P, **De Leonibus E**, Ballabio A, Fraldi A. A highly secreted sulfamidase engineered to cross the blood-brain barrier corrects the CNS pathology of mice with mucopolysaccharidoses type IIIA. 2013, May;5(5):675-90, **EMBO Molecular Medicine** (IF=8.24)
30. Managò F, Lopez S, Oliverio A, Amalric M, Mele A, **De Leonibus E**. Interaction between the mGlu receptors 5 antagonist, MPEP, and amphetamine on memory and motor functions in mice. Nov Epub ahead of print, 2012, **Psychopharmacology** (IF=4.06).
31. Murdocca M, Malgieri A, Luchetti A, Saieva L, Dobrowolny G, **De Leonibus E**, Filareto A, Quitadamo MC, Novelli G, Musarò A, Sangiuolo F. IPLEX administration improves motor neuron survival and ameliorates motor functions in a severe mouse model of spinal muscular atrophy. Sep 25;18:1076-85, 2012, **Mol Med.** (IF=4.46)
32. Sannino S*, Russo F*, Torromino G, Pendolino V, Calabresi P, **De Leonibus E**. Role of the hippocampus in object memory load. 19: 211-18, 2012, **Learning & Memory** (IF=4.05).
33. Rotundo IL, Faraso S, **De Leonibus E**, Nigro G, Vitiello C, Lancioni A, Di Napoli D., Castaldo S, Russo V, Russo F, Piluso S, Auricchio A, Nigro V. Worsening of cardiomyopathy using Deflazacort in an animal model rescued by gene therapy. 6: e24729, 2011, **Plos One**.
34. Lodato S*, Tomassy GS*, **De Leonibus E***, Yoryani GU, Andolfi G, Armentano M., Gaztelu JM, Arlotta P, Mendez de la Prida L, Studer M. Loss of COUP-TF1 function alters the balance of CGE- and MGE-derived interneurons resulting in an epilepsy resistant phenotype. 31(12):4650-62, 2011, **Journal Neuroscience** (IF=7.11).
35. **De Leonibus E***, Costantini VJA*, Massaro A, Vanni V, Mandolesi G, Luvisetto S, Pavone F, Oliverio A, Mele A. Cognitive and neural determinants of response strategy in the dual-solution plusmaze task. 18(4):241-4, 2011, **Learning & Memory** (IF=4.21).
36. Spamanato C*, **De Leonibus E***, Dama P, Gargiulo A, Fraldi A, Sorrentino CN, Russo F, Nusco E, Auricchio A, Surace EM, Ballabio A. Efficacy of a combined intracerebral and systemic gene delivery approach for the treatment of a severe lysosomal storage disorder. 19(5):860-9, 2011, **Human Molecular Genetics** (IF=7.6).
37. Cotugno G, Annunziata A, Tessitore A, O'Malley T, Capalbo A, Faella A, Bartolomeo R, O'Donnell P, Wang P, Russo F, Sleeper MM, Knox VW, Fernandez S, Levanduski L, Hopwood J, **De Leonibus E**, Haskins M, Auricchio A. Long-term amelioration of feline MPS VI after AAV-mediated liver gene transfer. 19(3):461-9, 2011, **Molec. Therapy** (IF=6.87).
38. Lancioni A, Pizzo M, Fontanella B, Ferrentino R, **De Leonibus E**, Meroni G. Lack of *Mid1*, the mouse ortholog of the Opitz Syndrome gene, causes abnormal development of the anterior cerebellar vermis. 30(8):2880-7, 2010, **Journal Neuroscience** (IF=7.27).
39. Tomassy GS*, **De Leonibus E***, Jabaudon D*, Lodato S, Alfano C. Mele A, Macklis JD, Studer M. Area-Specific temporal control of corticospinal motor neuron differentiation by COUP-TF1. Feb 2. [Epub ahead of print], 2010, **PNAS** (IF=9.77).

Applicant Name (De Leonibus, Elvira)

40. Cotugno G, Tessitore A, Annunziata P, Strisciuglio C, Faella A, Aurillo M, Di Tommaso M, Russo F, Mancini A, **De Leonibus E**, Aloj L, Auricchio A. Different serum enzyme levels are required for the rescue of the various systemic features in mucopolysaccharidoses. Dec 18, 2009, **Hum Gene Ther (IF=6.28)**.
41. Manago' F, Castellano C, Oliverio A, Mele A, **De Leonibus E**. Role of dopamine receptors subtypes, D1-like and D2-like, within the nucleus accumbens subregions, core and shell, on memory consolidation in the one-trial inhibitory avoidance task. 16(1):46-52, 2009, **Learning & Memory (IF=4.07)**.
42. **De Leonibus E**, Managò F, Giordani F, Petrosino F, Lopez S, Oliverio A, Amalric M, Mele A. Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson disease. 34(3):729-38, 2009, **Neuropsychopharmacology (IF=6.99)**.
43. Verheij MM, de Mulder EL, **De Leonibus E**, van Loo KM, Cools AR. Rats that differentially respond to cocaine differ in their dopaminergic storage capacity of the nucleus accumbens. Mar 1, 2008, **J Neurochem. (IF=4.5)**.
44. Lopez S, Turle-Lorenzo N, **De Leonibus E**, Mele A, Amalric M. Targeting group III metabotropic glutamate receptors in Parkinsonian rats produces opposite behavioral effects in the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Jun 20;27(25):6701-11, 2007, **Journal Neuroscience (IF=7.49)**.
45. **De Leonibus E**, Pascucci T, Lopez S, Amalric M, Oliverio A, Mele A. Visuo-spatial deficits in animal models of Parkinson disease Jul 11, 2007, **Psychopharmacology (IF=3.56)**.
46. **De Leonibus E**, Verheij MMM, Mele A, Cools AR. Distinct kinds of novelty processing differentially increase extracellular dopamine in different brain regions. 2006; 23(5):1332-40, **Eur J Neurosci (IF=3.7)**.
47. **De Leonibus E**, Oliverio A, Mele A. A study on the role of the dorsal striatum and the nucleus accumbens in allocentric and egocentric spatial memory consolidation. 2005; 12(5): 491-503. Epub 2005 Sep 15. **Learning & Memory JOURNAL COVER (IF=4.14)**.
48. Ferretti V, Florian C, Costantini VJ, Roullet P, Rinaldi A, **De Leonibus E**, Oliverio A, Mele A. Co-activation of glutamate and dopamine receptors within the nucleus accumbens is required for spatial memory consolidation in mice. 2005, 179: 108-116. **Psychopharmacology (Berl). (IF=3.99)**.
49. Mele A, Avena M, Roullet P, **De Leonibus E**, Mandillo S, Sargolini F, Cocciarello R, Oliverio A. Nucleus accumbens dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. 2004 Sep;15(5-6):423-31 **Behav Pharmacol.**
50. **De Leonibus E**, Costantini VJ, Castellano C, Ferretti V, Oliverio A, Mele A. Distinct roles of the different ionotropic glutamate receptors within the nucleus accumbens in passive-avoidance learning and memory in mice. 2003 Oct;18(8):2365-73. **Eur J Neurosci. (IF=3.87)**.
51. **De Leonibus E**, Lafenetre P, Oliverio A, Mele A. Pharmacological evidence of the role of dorsal striatum in spatial memory consolidation in mice. 2003 Aug;117(4):685-94 **Behav Neurosci. (IF=2.9)**
52. **De Leonibus E**, Mele A, Oliverio A, Pert A. Distinct pattern of c-fos mRNA expression after systemic and intra-accumbens amphetamine and MK-801. 2002;115(1):67-78. **Neuroscience (IF=3.45)**.
53. **De Leonibus E**, Mele A, Oliverio A, Pert A. Locomotor activity induced by the non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801: role of nucleus accumbens efferent pathways. 2001;104(1):105-16. **Neuroscience (IF=3.21)**.

D. Research Support.

Current Research support

- The role of heparan sulfate and dopamine as disease' modifiers in MPS-IIIA. Cure SanFilippo, SanFilippo Children Foundation, SanFilippo Fighters- 2021/2023, Role: PI;
- Biomarkers of early synaptic dysfunction in neurodegenerative disorders. MUR (ITALY) – 2021/2022 Role: Co-PI
- Role of alpha-synuclein and LRRK2 in Levodopa-Induced Dyskinesia. PRIN, MIUR (Italy) – 2019\2022, Role: PI;

Previous research support (Last 5 years)

- New therapeutic strategies for the treatment of behavioural symptoms in MPS-IIIA. Sanfilippo Children's Foundation (Australia) - 2019\2020, Role: PI

Applicant Name (De Leonibus, Elvira)

- Neurobiology of sex differences in memory capacity in ageing and AD. AMERICAN ALZHEIMER' ASSOCIATION (US)– 2016\2020, Role: PI
- Targeting early synaptic dysfunctions induced by alpha-synuclein as a novel therapeutic approach in Parkinson's disease. PRIN (MIUR, Italy) – 2016\2019, Role: PI
- Disease mechanisms of working memory load capacity in ageing and Alzheimer' disease. MIUR (Italy) – 2015\2018, Role: Coordinator
- New markers for dementia: a multidisciplinary approach. 2013/2016, Fondazione con il SUD (Italy), Role: Coordinator
- Disease' mechanisms leading to dopaminergic dysfunction underlying behavioural symptoms in MPSIIIA. American National MPS Society (US), 2018, Role: PI

CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Dott.ssa Mariamena Arbitrio

Name: Mariamena Arbitrio

Position Title: Researcher

Nationality: Italian

Place and date of birth: Catanzaro (CZ), 29/06/1966, Italy

Residence and Domicile: Via Solferino n.8, 88100 CATANZARO (CZ)

mobile:335/8250932

e-mail: mariamenaarbitrio@yahoo.com, mariamena.arbitrio@cnr.it,
mariamena.arbitrio@irib.cnr.it

Actual Position (since 1997): Researcher of III professional level (notice n. 307.197.1) c/o National Research Council (NCR), Institute for Biomedical Research and Innovation – IRIB, Section of Catanzaro.

Address: complesso Nini Barbieri, 88021 Roccelletta di Borgia, Catanzaro Italy.

Education/Training

1984: High School Scientific Diploma, Liceo Scientifico "L.Siciliani", Catanzaro, Italy

1991: Full Degree in Medicine and Surgery, 110/110, at University of Reggio Calabria, Italy (now Magna Graecia University of Catanzaro).

Qualification to practice medicine at the same university.

1992: Scholarship of Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino (Pavia) to perform a Neuroimmunopharmacology research program at the Department of Pharmacology, Department of Biology, University of "Tor Vergata", Rome.

1993 -1995: CNR scholarship c / o Pharmacology Laboratory of Experimental Medicine Department of the University of Reggio Calabria.

1995:CNR scholarship c/o Institute of Biotechnology Applied to Pharmacology, complesso "Nini Barbieri", Catanzaro.

1998: Course on "Pharmaco-biology of abuse substances" at Magna Graecia University of Catanzaro.

2001: qualified to teach subjects regarding "Food Science" to be performed at higher secondary schools.

2004: Degree of Specialization in Clinical Pharmacology (Summa cum laude) discussing a thesis entitled "Change in MAPKinasi in an experimental model of fetal alcohol syndrome".

2005-2006: Master's Degree in "Medicine Drug Addiction, Alcoholism and related disorders" - c / o "Magna Grecia" University of Catanzaro.

2011: Master's Degree in "Design and conduct of clinical trials" - c / o the Faculty of Medicine of the University "Magna Graecia" of Catanzaro.

From January 2009 to today: tutoring for students in experimental thesis for degree courses in medicine and surgery and biomedical laboratory techniques of the Magna Graecia University of Catanzaro.

aa. 2015/2016: Teaching of Dietary Technical Sciences Applied to the Integrated Course of Nutraceuticals in the C.I. of Nutraceuticals (4 CFU), at the Master's Degree Course in Biotechnologies Applied to Nutrition (MED / 49).

aa. 2017-2019: Expert in MED06 group subjects, School of Medicine and Surgery of the University of "Magna Graecia" of Catanzaro.

15/06 / 2020-31 / 12/2023: Clinical pharmacologist to Phase I Experimentation Center in Medical Oncology and Oncohematology - AOU Mater Domini Catanzaro (CNR-Repertoire n. INCN 2020/1002; 2021/3277).

From 03/07/2020: Chair of the IRIB-CNR secondary office in Roccelletta di Borgia (CZ).

Scientific activity

2007-2021: active collaboration with the group of Medical Oncology of the Department of Experimental and Clinical Medicine of the "Magna Graecia" University of Catanzaro and of the Translational Medicine Unit in the context of pharmacogenomic approaches, for which she acquired skills and quality certification, issued by the Californian company Affymetrix, with the platform DMET Plus (Drug Metabolizing Enzymes and Transporters), based on Affymetrix genomic platform, now Thermofisher. DMET Plus allowed to study, with a simple blood sample, 1936 genetic variants in 231 genes validated and recognized by the FDA as fundamental regulators of the metabolism of drugs. The identification of polymorphic variants related to the activity

and to the pharmacological toxicity will allow to select the type of chemotherapeutic treatment most suitable for the patient.

She acquired experiences in:

Molecular biology techniques acquired: Cell Culture, Polymerase Chain Reaction (PCR), Western Blots, Immunohistochemistry, DNA Extractions.

- In vivo experimentation: stereotaxic techniques for implantation of cannulae in specific brain areas, transplantation of tumor cells in mouse models, transplantation of human tumors in mouse models, administration of antineoplastic treatments in mouse models, removal of organs from animals, behavioral tests.
- Direct DNA Extraction and Sequencing.

She is author and co-author of 45 papers on prestigious international journals with peer review.

Moreover, her scientific activity focused on the organization of the phase I center in agreement with AIFA determination 809/2015 at the Unit of Translational Medical Oncology of the Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini in Catanzaro (Italy), directed by Prof. Pierfrancesco Tassone. Furthermore, she compiled and supervised the submission of all the scientific documentation (Investigational Medicinal Product Dossier, Investigator's Brochure, synopsis and clinical protocol, insurance draft) that were forwarded to the competent Authorities (AIFA and local Ethical Committee) for the request of authorization for the trial "first in human" for a miRNA inhibitor, LNA-i-miRNA-221, in multiple myeloma and other advanced solid tumors.

Participation in national / international projects

- "Fetal alcohol syndrome (FAS): definition of behavioral and neurological changes in an experimental model of acute alcohol intoxication in pregnancy. "Spontaneous proposals with a free theme" of the CNR (DG. RSTL. 081.001), 2005-2006.
- CNR ME order. P02.014.001 Pharmacology of hereditary diseases of the nervous system, 2005-2014
- PRIN 2009 project: "Liposomal zoledronic acid in the experimental therapy of multiple myeloma: evaluation in innovative in vivo preclinical models based on the reconstitution of the human medullary microenvironment"
- A Research Platform for miRNA-based Treatment of Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia ", Italian Association for Cancer Research (AIRC) PI: PT" Special Program Molecular Clinical Oncology - 5 per mille "n. 9980, 2010/15

- Phase I studies of LNA-i-miR 221 and LNA Gapmer 17-92 inhibitor in refractory multiple myeloma patients, 9980 Extension Program AIRC x mille
- AIRC CARICAL- 2014 Calabria-16695 "microRNA-based immunotherapeutic strategies for Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia- Innovative immunotherapeutic treatments of human cancer"
- "Small molecule-based targeting of lncRNAs 3D structure: a translational platform for the treatment of multiple myeloma" - AIRC- IG 2018 Id.215
 - Scientific coordinator for IRIB-CNR of "Nuovi Biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie degenerative" (FOE 2020).

She is the author of 58 scientific papers published in international journals. She has participated with original papers in numerous national and international congresses also as a speaker

H. INDEX 19

Language: English

Scientific production:

1. Staropoli N., Arbitrio M., Salvino A., Scionti F., Ciliberto D., Ingargiola R., Labanca C., Agapito G., Iuliano E., Barbieri V., Cucè M., Zuccalà M., Cannataro M., Tassone P. and Tagliaferri P. (2022) A Prognostic and Carboplatin Response Predictive Model in Ovarian Cancer: A Mono-Institutional Retrospective Study Based on Clinics and Pharmacogenomics. *Biomedicines*, 10, 1210. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051210>
2. Scionti F, Di Martino MT, Caracciolo D, Pensabene L, Tagliaferri P, Arbitrio M. Tools in Pharmacogenomics Biomarker Identification for Cancer Patients. (2022) *Methods Mol Biol.*;2401:1-12. doi: 10.1007/978-1-0716-1839-4_1. PMID: 34902118.
3. Di Martino MT, Arbitrio M, Caracciolo D, Cordua A, Cuomo O, Grillone K, Riillo C, Caridà G, Scionti F, Labanca C, Romeo C, Siciliano MA, D'Apolito M, Napoli C, Montesano M, Farenza V, Uppolo V, Tafuni M, Falcone F, D'Aquino G, Calandruccio ND, Luciano F, Pensabene L, Tagliaferri P, Tassone P. miR-221/222 as biomarkers and targets for therapeutic intervention on cancer and other diseases: A systematic review. (2022) *Mol Ther Nucleic Acids.* 11;27:1191-1224. doi: 10.1016/j.omtn.2022.02.005. PMID: 35282417; PMCID: PMC8891816

4. Di Martino MT, Riillo C, Scionti F, Grillone K, Polerà N, Caracciolo D, Arbitrio M, Tagliaferri P, Tassone P. miRNAs and lncRNAs as Novel Therapeutic Targets to Improve Cancer Immunotherapy. (2021). *Cancers (Basel)*. 30;13(7):1587. doi: 10.3390/cancers13071587. PMID: 33808190; PMCID: PMC8036682
5. Caracciolo D, Scionti F, Juli G, Altomare E, Golino G, Todoerti K, Grillone K, Riillo C, Arbitrio M, Iannone M, Morelli E, Amodio N, Di Martino MT, Rossi M, Neri A, Tagliaferri P, Tassone P. Exploiting MYC-induced PARPness to target genomic instability in multiple myeloma (2021). *Haematologica*. 1;106(1):185-195. doi: 10.3324/haematol.2019.240713.
6. Vecchio I, Sorrentino L, Paoletti A, Marra R, Arbitrio M. The State of The Art on Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021 Jul 7;13: doi:10.1177/11795735211029113.
7. Di Martino MT, Riillo C, Scionti F, Grillone K, Polerà N, Caracciolo D, Arbitrio M, Tagliaferri P, Tassone P. miRNAs and lncRNAs as Novel Therapeutic Targets to Improve Cancer Immunotherapy (2021). *Cancers (Basel)*. 30;13(7):1587. doi: 10.3390/cancers13071587.
8. Caracciolo D, Riillo C, Juli G, Scionti F, Todoerti K, Polerà N, Grillone K, Fiorillo L, Arbitrio M, Di Martino MT, Neri A, Tagliaferri P, Tassone P. miR-22 Modulates Lenalidomide Activity by Counteracting MYC Addiction in Multiple Myeloma. (2021) *Cancers (Basel)*. 29;13(17):4365. doi: 10.3390/cancers13174365.
9. Caracciolo D, Riillo C, Ballerini A, Gaipa G, Lhermitte L, Rossi M, Botta C, Duroyon E, Grillone K, Gallo Cantafio ME, Buracchi C, Alampi G, Gulino A, Belmonte B, Conforti F, Golino G, Juli G, Altomare E, Polerà N, Scionti F, Arbitrio M, Iannone M, Martino M, Correale P, Talarico G, Ghelli Luserna di Rorà A, Ferrari A, Concolino D, Sestito S, Pensabene L, Giordano A, Hildinger M, Di Martino MT, Martinelli G, Tripodo C, Asnafi V, Biondi A, Tagliaferri P, Tassone P. (2021) Therapeutic afucosylated monoclonal antibody and bispecific T-cell engagers for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer*.9(2):e002026. doi: 10.1136/jitc-2020-002026.
10. Lemmolo R, La Cognata V, Morello G, Guarnaccia M, Arbitrio M, Alessi E, Cavallaro S. Development of a Pharmacogenetic Lab-on-Chip Assay Based on the In-Check Technology to Screen for Genetic Variations Associated to Adverse Drug Reactions to Common Chemotherapeutic Agents. (2020). *Biosensors (Basel)*. 9;10(12):202. doi: 10.3390/bios10120202. PMID: 33317085; PMCID: PMC7764726
11. Arbitrio M., Scionti F., Di Martino M.T., Caracciolo D., Pensabene L., Tassone P., Tagliaferri P., Pharmacogenomics biomarker discovery and validation for translation in clinical practice (2020) *Clin Transl Sci*. 14(1):113-119, doi: 10.1111/cts.12869
12. Franzoni S., Morbioli L., Turtoro A., Solazzo L., Greco A., Arbitrio M., Tagliaferri P., Tassone P., Di Martino M.T., Breda M. Development and validation of bioanalytical methods for LNA-i-miR-221 quantification in human plasma and urine by LC-MS/MS (2020) *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 10.1016/j.jpba.2020.113451

13. Agapito G., Settino M., Scionti F., Altomare E., Guzzi P. H., Tassone P., Tagliaferri P., Cannataro M., Arbitrio M., Di Martino M.T. DMET(TM) Genotyping: Tools for Biomarkers Discovery in the Era of Precision Medicine (2020) High-throughput 10.3390/ht9020008.
14. Di Martino M.T., Arbitrio M., Caracciolo D., Scionti F., Tagliaferri P., Tassone P. Dose-Finding Study and Pharmacokinetics Profile of the Novel 13-Mer Antisense miR-221 Inhibitor in Sprague-Dawley Rats (2020) MOLECULAR THERAPY-NUCLEIC ACIDS 10.1016/j.omtn.2020.01.036
15. Caracciolo D.; Riillo C.; Arbitrio M.; Di Martino M.T.; Tagliaferri P.; Tassone P. Error-prone DNA repair pathways as determinants of immunotherapy activity: an emerging scenario for cancer treatment (2020) International journal of cancer 10.1002/ijc.33038
16. Rossi M., Altomare E., Botta C., Gallo Cantafio M.E., Sarvide S., Caracciolo D., Riillo C., Gaspari M., Taverna D., Conforti F., Critelli P., Bertucci B., Iannone M., Polerà N., Scumaci D., Arbitrio M., Amodio N., Di Martino M.T., Paiva B., Tagliaferri P. & Tassone P. miR-21 antagonism abrogates Th17 tumor promoting functions in multiple myeloma (2020) Leukemia, 10.1038/s41375-020-0947-1
17. Settino M.; Arbitrio M.; Scionti F.; Caracciolo D.; Di Martino M.T.; Tagliaferri P.; Tassone P.; Cannataro M. (2020) Mmrf-commpass data integration and analysis for identifying prognostic markers in Lecture notes in computer science, p.564-571 10.1007/978-3-030-50420-5_42
18. Di Martino M.T., Arbitrio M., Fonsi M., Erratico C. A., Scionti F., Caracciolo D., Tagliaferri P., Tassone P. Allometric Scaling Approaches for Predicting Human Pharmacokinetic of a Locked Nucleic Acid Oligonucleotide Targeting Cancer-Associated miR-221 (2019), Cancers 10.3390/cancers12010027
19. Caracciolo D.; Di Martino M.T.; Amodio N.; Morelli E.; Montesano M.; Botta C.; Scionti F.; Talarico D.; Altomare E.; Gallo Cantafio M.E.; Zuccala V.; Maltese L.; Todoerti K.; Rossi M.; Arbitrio M.; Neri A.; Tagliaferri P.; Tassone P. miR-22 suppresses DNA ligase III addiction in multiple myeloma(2019), Leukemia 10.1038/s41375-018-0238-2
20. Cucè M, Gallo Cantafio ME, Siciliano MA, Riillo C, Caracciolo D, Scionti F, Staropoli N, Zuccalà V, Maltese L, Di Vito A, Grillone K, Barbieri V, Arbitrio M, Di Martino MT, Rossi M, Amodio N, Tagliaferri P, Tassone P, Botta C. Trabectedin triggers direct and NK-mediated cytotoxicity in multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2019 Mar 21;12(1):32. doi: 10.1186/s13045-019-0714-9.
21. Arbitrio M, Scionti F, Altomare E, Di Martino MT, Agapito G, Galeano T, Staropoli N, Iuliano E, Grillone F, Fabiani F, Caracciolo D, Cannataro M, Arpino G, Santini D, Tassone P, Tagliaferri P. Polymorphic variants in NR1I3 and UGT2B7 predict taxane neurotoxicity and have prognostic relevance in breast cancerpatients: a case-control study. Clin Pharmacol Ther. 2019 Feb 10. doi:10.1002/cpt.1391.
22. Arbitrio M, Martino MTD, Scionti F, Barbieri V, Pensabene L, Tagliaferri P. Pharmacogenomic Profiling of ADME Gene Variants: Current Challenges and

Validation Perspectives. High Throughput. 2018 Dec 18;7(4). pii: E40. doi:10.3390/ht7040040.

23. Gallo Cantafio ME, Grillone K, Caracciolo D, Scionti F, Arbitrio M, Barbieri V, Pensabene L, Guzzi PH, Di Martino MT. From Single Level Analysis to Multi-Omics Integrative Approaches: A Powerful Strategy towards the Precision Oncology. High Throughput. 2018 Oct 26;7(4). pii: E33. doi: 10.3390/ht7040033. Review.
24. Caracciolo D, Di Martino MT, Amodio N, Morelli E, Montesano M, Botta C, Scionti F, Talarico D, Altomare E, Gallo Cantafio ME, Zuccalà V, Maltese L, Todoerti K, Rossi M, Arbitrio M, Neri A, Tagliaferri P, Tassone P. miR-22 suppresses DNA ligase III addiction in multiple myeloma. Leukemia. 2018 Aug 17. doi: 10.1038/s41375-018-0238-2.
25. Rossi M., Botta C., Arbitrio M., Tagliaferri P., and Tassone P. Mouse models of Multiple Myeloma: technologic platforms and perspectives, Oncotarget (2017), Oncotarget. 2018 Apr 13;9(28):20119-20133. doi: 10.18632/oncotarget.24614.
26. Ciliberto D., Staropoli N., Caglioti F., Chiellino S., Ierardi A., Ingargiola R., Botta C., Arbitrio M., Correale P., Tassone P., Tagliaferri P. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 May; 125:69-77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.003.
27. Scionti F., Di Martino M.T., Sestito S., Nicoletti A., Falvo F., Roppa K., Arbitrio M., Guzzi P.H., Agapito G., Pisani A., Riccio E., Concolino D., Pensabene L. Genetic variants associated with Fabry Disease progression despite enzyme replacement therapy; Oncotarget (2017), <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22505>.
28. Stamato A., Romeo E.; Ronchetti D., Arbitrio M., Caracciolo D.; Neri A., Tagliaferri T., Tassone P. and Amodio N. Inhibition of EZH2 triggers the tumor suppressive miR-29b network in multiple myeloma. Oncotarget (2017), Nov 20;8(63):106527-106537. doi: 10.18632/oncotarget.22507.
29. Di Martino MT, Scionti F, Sestito S, Nicoletti A, Arbitrio M, Hiram Guzzi P, Talarico V, Altomare F, Sanseviero MT, Agapito G, Pisani A, Riccio E, Borrelli O, Concolino D, Pensabene L. Genetic variants associated with gastrointestinal symptoms in Fabry disease. Oncotarget. 2016 Dec 27;7(52):85895-85904. doi: 0.18632/oncotarget.13135. PubMed PMID: 27825144.
30. Agapito G., Botta C., Guzzi P.H., Arbitrio M., Di Martino M.T., Tassone P., Tagliaferri P, Cannataro M. OS Analyzer: A Bioinformatics Tool for the Analysis of Gene Polymorphisms Enriched with Clinical Outcomes. Microarrays (Basel). 2016 Sep 23;5(4). pii: E24. doi: 10.3390/microarrays5040024. PubMed PMID: 27669316

31. Gallo Cantafio M.E., Nielsen B.S., Mignogna C., Arbitrio M., Botta C., Frandsen N.M., Rolfo C., Tagliaferri P., Tassone P, Di Martino MT. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a 13-mer LNA-inhibitor-miR-221 in Mice and Non-human Primates. *Mol Ther Nuclei Acids.* 2016 Jun; 21;5(6). doi: 10.1038/mtna.2016.36. PubMed PMID: 27327137.
32. Arbitrio M., Di Martino M.T., Scionti F., Agapito G., Guzzi P.H., Cannataro M., Tassone P., Tagliaferri P. DMET™ (Drug Metabolism Enzymes and Transporters): a pharmacogenomic platform for precision medicine. *Oncotarget.* 2016 Aug 16;7(33):54028-54050. doi: 10.18632/oncotarget.9927. Review. PubMed PMID: 27304055.
33. Di Martino M.T., Arbitrio M., Guzzi P.H., Cannataro M., Tagliaferri P. & Tassone P. (2016). "Experimental treatment of multiple myeloma in the era of precision medicine". *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, Personalized medicine in drug development and clinical practice*, Vol.1, Issue 1 pp 37-51; <http://dx.doi.org/10.1080/23808993.2016.1142356>.
34. Arbitrio M., Di Martino M.T., Barbieri V., Agapito G., Guzzi P.H., Botta C., Iuliano E., Scionti F., Altomare E., Codispoti S., Conforti S., Cannataro M., Tassone P., Tagliaferri P. Identification of polymorphic variants associated with erlotinib-related skin toxicity in advanced non-small cell lung cancer patients by DMET microarray analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Jan;77(1):205-9. doi: 10.1007/s00280-015-2916-3.
35. Pitari M.R., Rossi M., Amodio N., Botta C., Morelli E., Federico C., Gullà A., Caracciolo D., Di Martino M.T., Arbitrio M., Giordano A., Tagliaferri P., Tassone P. Inhibition of miR-21 restores RANKL/OPG ratio in multiple myeloma-derived bone marrow stromal cells and impairs the resorbing activity of mature osteoclasts. *Oncotarget.* 2015 Sep 29;6(29):27343-58. doi: 10.18632/oncotarget.4398.
36. Cucinotto I., Fiorillo L., Gualtieri S., Arbitrio M., Ciliberto D., Staropoli N., Grimaldi A., Luce A., Tassone P., Caraglia M., Tagliaferri P. Nanoparticle albumin bound Paclitaxel in the treatment of human cancer: nanodelivery reaches prime-time? *J Drug Deliv.* (2013); 2013:905091. doi: 10.1155/2013/905091.
37. Guzzi P.H., Agapito G., Di Martino M.T., Arbitrio M., Tassone P., Tagliaferri P., Cannataro M. DMET-analyzer: automatic analysis of Affymetrix DMET data. *BMC Bioinformatics.* 2012 Oct5;13:258. doi: 10.1186/1471-2105-13-258.
38. Di Martino M.T., Arbitrio M., Leone E., Guzzi P.H., Rotundo M.S., Ciliberto D., Tomaino V., Fabiani F., Talarico D., Sperlongano P., Doldo P., Cannataro M., Caraglia M., Tassone P., Tagliaferri P. Single nucleotide polymorphisms of ABCC5 and ABCG1 transporter

genes correlate to irinotecan-associated gastrointestinal toxicity in colorectal cancer patients: a DMET microarray profiling study. *Cancer Biol Ther.* 2011 Nov 1;12(9):780-7.

39. Di Martino M.T., Arbitrio M., Guzzi P.H., Leone E., Baudi F., Piro E., Prantera T., Cucinotto I., Calimeri T., Rossi M., Veltri P., Cannataro M., Tagliaferri P., Tassone P. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) polymorphism associated with zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: analysis by DMET microarray profiling. *Br J Haematol.* 2011 Aug;154(4):529-33.
40. Tagliaferri P., Ventura M., Baudi F., Cucinotto I., Arbitrio M., Di Martino M.T., Tassone P. BRCA1/2 genetic background-based therapeutic tailoring of human ovarian cancer: hope or reality? *J Ovarian Res.* 2009 Oct;2:14.
41. Neri P., Tagliaferri P., Di Martino M.T., Calimeri T., Amodio N., Bulotta A., Ventura M., Eramo P.O., Visconti C., Arbitrio M., Rossi M., Caraglia M., Munshi N.C., Anderson K.C., Tassone P. *Br J Haematol.* In vivo anti-myeloma activity and modulation of gene expression profile induced by valproic acid, a histone deacetylase inhibitor. 2008 Nov;143(4):520-31.
42. Frasca D., Guidi F., Arbitrio M., Pioli C., Poccia F., Cicconi R., Doria G. (2000). Hematopoietic reconstitution after lethal irradiation and bone marrow transplantation: effects of different hematopoietic cytokines on the recovery of thymus, spleen and blood cells. *Bone Marrow Transplant.*, 25 (4): 427-433.
43. Caroleo M.C., Arbitrio M., Di Francesco P., Pulvirenti L., Garaci E., Nisticò G. (1998). Cocaine induced T-cell proliferation in the rat: role of amygdala dopamine D1 receptors. *Neuroscience Letters*, 256 (2): 61-64.
44. Frasca D., Guidi F., Arbitrio M., Pioli C., Leter G., Spanò M., Doria G. (1997). Use of hematopoietic cytokines to accelerate the recovery of the immune system in irradiated mice. *Experimental Hematology*, 25: 1167-1171.
45. Frasca D., Pioli C., Guidi F., Pucci S., Arbitrio M., Leter G., Doria G. (1996). IL-11 synergizes with IL-3 in promoting the recovery of the immune system after irradiation. *International Immunology*, 8; 11: 1651-1657.
46. Caroleo M.C., Rispoli V., Arbitrio M., Strongoli M.C., Rainaldi G., Rotiroti D., Nisticò G. (1996). Chronic administration of paraquat produces immunosuppression of T lymphocytes and astrocytosis in rats. *Toxic Substances Mech. Journal*, 15: 183-194.

47. Nisticò G., Caroleo M.C., Arbitrio M., Pulvirenti L. (1994). Dopamine D1 receptors in the amygdale enhance the immune response in the rat. Ann. N.Y. Acad. Sci. (USA), vol. 741, 316-323.
48. Nisticò G., Caroleo M.C., Arbitrio M., Pulvirenti L. (1994). Evidence for an involvement of dopamine D1 receptors in the limbic system in the control of immune mechanisms. Neuroimmunomodulation 1, 174-180.
49. Caroleo M.C., Arbitrio M., Melchiorri D., Nisticò G. (1994). A reappraisal of the role of the various opioid receptor subtypes in cell mediated immunity. Neuroimmunomodulation 1, 141-147.
50. Nisticò G., Caroleo M.C., Arbitrio M., Pulvirenti L. (1994). Corticotropin Releasing Factor microinfused into the Locus Coeruleus produces electrocortical desynchronization and immunosuppression. Neuroimmunomodulation 1, 135-140
51. Caroleo M.C., Pulvirenti L., Arbitrio M., Lopilato R., Nisticò G. (1993). Evidence that CRH microinfused into the Locus Coeruleus decreases cell-mediated immune response in rats. Funct. Neurol. 4 (7), 271-277.

Book chapters

1. Tagliaferri P., Arbitrio M., Ierardi A., Ciliberto D., Di Martino M.T., and Tassone P. Precision Oncology: Present Status and Perspectives. Liquid Biopsy in Cancer Patients. The Hand Lens for Tumor Evolution (2017); cap.2 pag.7-26.
2. Gallo Cantafio M.E, Grillone K., Caracciolo D., Scionti F., Arbitrio M., Barbieri V., Pensabene L., Guzzi P. H., Di Martino M. T. From Single Level Analysis to Multi-Omics Integrative Approaches: A Powerful Strategy towards the Precision Oncology The Road from Nanomedicine to Precision Medicine (26): 1-41, 000-000-0000-00-0 (eBook)
3. Arbitrio M., Scionti F., Di Martino M.T., Pensabene L., Tassone P., Tagliaferri P. Pharmacogenetics/Pharmacogenomics of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters, chapter 00026 in Comprehensive Pharmacology, Elsevier , in press
4. Agapito G, Arbitrio M. Microarray Data Analysis Protocol. Methods Mol Biol. 2022;2401:263-271. doi: 10.1007/978-1-0716-1839-4_17. PMID: 34902134.
5. Scionti F, Agapito G, Caracciolo D, Riillo C, Grillone K, Cannataro M, Di Martino MT, Tagliaferri P, Tassone P, Arbitrio M. Risk Alleles for Multiple Myeloma susceptibility in ADME Genes. Cells. 2022 Jan 6;11(2):189. doi: 10.3390/cells11020189. PMID: 35053305; PMCID: PMC8773885.
6. Scionti F, Arbitrio M, Caracciolo D, Pensabene L, Tassone P, Tagliaferri P, Di Martino MT. Integration of DNA Microarray with Clinical and Genomic Data. Methods Mol Biol. 2022;2401:239-248. doi: 10.1007/978-1-0716-1839-4_15. PMID: 34902132.

7. Arbitrio M., Cordua A., Uppolo V., D'Apolito M., Caracciolo D., Staropoli N., Cuomo O., Fiorillo L., Tassone P., Di Martino M.T., Tagliaferri P. (2022) Liquid Biopsy: New Challenges in the era of Immunotherapy and Precision Oncology. Elsevier Inc., in press.

Catanzaro, 27 maggio 2022

Dott.ssa Mariamena Arbitrio

Mariamena Arbitrio

PERSONAL INFORMATION

Barbara Picconi



 247, di Val Cannuta, 00166, Rome, Italy

 0039-52252258  0039-32904569024

 [State e-mail address](#)

 [State personal website\(s\)](#)

Female | Date of birth 03/03/1970 | Nationality Italian

Enterprise	University	EPR
<input type="checkbox"/> Management Level	<input checked="" type="checkbox"/> Full professor	<input type="checkbox"/> Research Director and 1st level Technologist / First Researcher and 2nd level Technologist
<input type="checkbox"/> Mid-Management Level	<input type="checkbox"/> Associate Professor	<input type="checkbox"/> Level III Researcher and Technologist
<input type="checkbox"/> Employee / worker level	<input type="checkbox"/> Researcher and Technologist of IV, V, VI and VII level / Technical collaborator	<input type="checkbox"/> Researcher and Technologist of IV, V, VI and VII level / Technical collaborator

WORK EXPERIENCE

- From 15Mar2022
From 10Jul2020
- From Jul 2018 to date
16Mar2018
- From 2005 to 2018
2Feb2005
2002
- From 2001 to 2004
- From 1998 to 2000
- From 1996 to 1997
- From 1993 to 1995
- Full Professor in Physiology, San Raffaele University, Rome, Italy.
 - National Scientific Qualification Full Professor in Physiology (Scientific Disciplinary Area 05 / D1, BIO09 Physiology).
 - Head of Laboratory of Experimental Neurophysiology, IRCCS San Raffaele Rome, Italy.
 - Associate Professor in Physiology, San Raffaele University, Rome, Italy.
 - Researcher - Laboratory of Neurophysiology, Santa Lucia Foundation, Rome, Italy.
 - Obtain the PhD in Neuroscience at Department of Neuroscience, University of Rome "Tor Vergata".
 - During PhD period spent a period of fellowship in the Laboratory of Neurobiology tutor by Prof. M. Angela Cenci, Wallenberg Centre, University of Lund, Sweden, aimed to the improving of behavioral tests in parkinsonian animal models.
 - PhD student at Department of Neuroscience, University of Rome "Tor Vergata" and Laboratory of Neurophysiology, Fondazione Santa Lucia Rome, tutor Professor Calabresi.
 - Telethon Foundation grant fellowship (Department of Neuroscience, University of Rome "Tor Vergata", directed by Prof. Paolo Calabresi) titled "Mechanisms underlying cell-type specific vulnerability of striatal neurons: implications for Huntington's disease".
 - Apprenticeship in Pharmacology, Pharmacognosy and Toxicology, Inst. Pharmacology, University La Sapienza, Rome, tutor Prof. B. Silvestrini.
 - Works at the Laboratory of Ultrastruttture for the graduation thesis, National Institute of Health, Rome

EDUCATION AND TRAINING

1995	Biological Sciences	University "La Sapienza", Rome
2005	PhD in Neuroscience	Tor Vergata University of Rome

Replace with EQF
(or other) level if relevant

PERSONAL SKILLS

- Experimental models of Neurodegenerative diseases
- Neurodegeneration
- Electrophysiology
- Synaptic plasticity
- Parkinson's disease in vitro and in vivo models

Mother tongue(s) Italian

Other language(s) English and proficiency Level B2

Job-related skills Replace with any job-related skills not listed elsewhere.

Higher Education & Training skills PhD in Neuroscience, Tor Vergata University of Rome

ADDITIONAL INFORMATION

Projects

- 1) **Proposal RF-2013-02357386**
Title: Ruolo del sistema serotoninergico nella modulazione delle discinesie indotte da trattamento cronico con L-DOPA
Fondazione Santa Lucia – **B Picconi** Coordinator 2016-2019 **380.200€**
- 2) **Proposal CARIPLO (UNIMI)**
Title: Targeting NR2A-containing NMDA receptors in striatal postsynaptic membranes in early stages of Parkinson's Disease and in L-DOPA induced dyskinesia.
Fondazione Santa Lucia – **B Picconi** Unit 2011 – 2012 (24 mesi) **80.000€**
- 3) **Proposal Giovani Ricercatori Ministero Sanità (GR-2008-1142336)**
Title: NMDA receptor modulation in early Parkinsonism and in L-DOPA-induced dyskinesia: a new therapeutic strategy.
Fondazione Santa Lucia – **B Picconi** Coordinator 2010 – 2013 (36 mesi) **585.923€**
- 4) **Proposal STRATEGICO Ministero della Sanità (RFPS-2007-1-643500)**
Project 3 From L-DOPA to stereotaxic surgery: new therapeutic prospects for Parkinson's disease.
Fondazione Santa Lucia – **B Picconi** Unit 22/12/2008 – 22/12/2010 **133.000€**
- 5) **Proposal Strategico ex art56 2005 Centro San Raffaele del Monte Tabor**
Title: A multidisciplinary approach to test the therapeutic potential of neural stem cell transplantation in preclinical mouse models of Parkinson's disease.
Fondazione Santa Lucia – **B Picconi** Unit 21/05/2007 – 20/05/2009 **35.000€**
- 6) **Proposal Finalizzato 2005**
Title: Meccanismi di protezione e danno neuronale nella depravazione energetica
Fondazione Santa Lucia – **B Picconi** Unit 03/05/2006 – 02/05/2008 **48.500€**

Publication Track record

Articles 138, h-index 50, num citations 9278 (scopus)

Publications

1. Tozzi A, Sciaccaluga M, Loffredo V, Megaro A, Ledonne A, Cardinale A, Federici M, Bellingacci L, Paciotti S, Ferrari E, La Rocca A, Martini A, Mercuri NB, Gardoni F, **Picconi B**, Ghiglieri V, De Leonibus E, Calabresi P (2021) Dopamine-dependent early synaptic and motor dysfunctions induced by alpha-synuclein in the nigrostriatal circuit. *Brain*. (IF = 13.5)
2. Cardinale A, Calabrese V, de Iure A, **Picconi B** (2021) Alpha-Synuclein as a Prominent Actor in the Inflammatory Synaptopathy of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 22. (IF = 4.556)
3. Calabrese V, Di Maio A, Marino G, Cardinale A, Natale G, De Rosa A, Campanelli F, Mancini M, Napolitano F, Avallone L, Calabresi P, Usiello A, Ghiglieri V, **Picconi B** (2020) Rapamycin, by Inhibiting mTORC1 Signaling, Prevents the Loss of Striatal Bidirectional Synaptic Plasticity in a Rat Model of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Front Aging Neurosci* 12:230. (IF = 4.504)
4. Krashia P, Cordella A, Nobili A, La Barbera L, Federici M, Leuti A, Campanelli F, Natale G, Marino G, Calabrese V, Vedele F, Ghiglieri V, **Picconi B**, Di Lazzaro G, Schirinzi T, Sancesario G, Casadei N, Riess O, Bernardini S, Pisani A, Calabresi P, Visconti MT, Serhan CN, Chiurchiu V, D'Amelio M, Mercuri NB (2019) Blunting neuroinflammation with resolinin D1 prevents early pathology in a rat model of Parkinson's disease. *Nat Commun* 10:3945. (IF = 11.88)
5. Tomagra G, Picollo F, Battiatto A, **Picconi B**, De Marchis S, Pasquarelli A, Olivero P, Marcantoni A, Calabresi P, Carbone E, Carabelli V. (2019) Quantal release of dopamine and action potential firing detected in midbrain neurons by multifunctional diamond-based microarrays. *Front Neurosci*. 13:288 (IF = 3.882)
6. Durante V, de Iure A, Loffredo V, Vaikath N, De Risi M, Paciotti S, Quiroga-Varela A, Chiasserini D, Mellone M, Mazzocchetti P, Calabrese V, Campanelli F, Mechelli A, Di Filippo M, Ghiglieri V, **Picconi B**, El-Agnaf OM, De Leonibus E, Gardoni F, Tozzi A, and Calabresi P. (2019) Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuospatial memory alteration. *Brain* 142:1365-1385. (IF = 10.848)
7. **Picconi B**, Hernandez LF, Obeso JA, Calabresi P (2018) Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias. *Mov Disord*

33:867-876. (IF = 7.07)

8. Giordano N, Iemolo A, Mancini M, Cacace F, De Risi M, Latagliata EC, Ghiglieri V, Bellonchi GC, Puglisi-Allegra S, Calabresi P, **Picconi B**, De Leonibus E (2018) Motor learning and metaplasticity in striatal neurons: relevance for Parkinson's disease. *Brain* 141:505-520. (IF = 10.29)
9. Calabresi P, Pisani A, Rothwell J, Ghiglieri V, Obeso JA, **Picconi B** (2016) Hyperkinetic disorders and loss of synaptic downscaling. *Nat Neurosci* 19:868-875. (IF = 16.72)
10. Ghiglieri V, Mineo D, Vannelli A, Cacace F, Mancini M, Pendolino V, Napolitano F, di Maio A, Mellone M, Stanic J, Tronci E, Fidalgo C, Stancampiano R, Carta M, Calabresi P, Gardoni F, Usiello A, **Picconi B** (2016) Modulation of serotonergic transmission by eltoprazine in L-DOPA-induced dyskinesia: Behavioral, molecular, and synaptic mechanisms. *Neurobiol Dis* 86:140-153. (IF = 5.078)
11. Bastide MF,* Meissner WG,* **Picconi B**,* Fasano S,* Fernagut PO, Feyder M, Francardo V, Alcacer C, Ding Y, Brambilla R, Fisone G, Stoessl AJ, Bourdenx M, Engeln M, Navailles S, De Duerwaerdere P, Ko WK, Simola N, Morelli M, Groc L, Rodriguez MC, Gurevich EV, Quik M, Morari M, Mellone M, Gardoni F, Tronci E, Guehl D, Tison F, Crossman AR, Kang UJ, Steece-Collier K, Fox S, Carta M, Cenci MA, Bezard E (2015) Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 132:96-168. (IF = 9.99)
12. Calabresi P, Ghiglieri V, Mazzocchetti P, Corbelli I, **Picconi B** (2015) Levodopa-induced plasticity: a double-edged sword in Parkinson's disease? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370. (IF = 7.05)
13. Rylander D, Bagetta V, Pendolino V, Zianni E, Grealish S, Gardoni F, Di Luca M, Calabresi P, Cenci MA, **Picconi B** (2013) Region-specific restoration of striatal synaptic plasticity by dopamine grafts in experimental parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:E4375-4384. (IF = 9.68)
14. Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, **Picconi B** (2013) New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 12(8):811-821. (IF = 23.46)
15. Bagetta V, Sgobio C, Pendolino V, Del Papa G, Tozzi A, Ghiglieri V, Giampa C, Zianni E, Gardoni F, Calabresi P, **Picconi B** (2012) Rebalance of striatal NMDA-AMPA receptor ratio underlies the reduced emergence of dyskinesia during D2-like dopamine agonist treatment in experimental Parkinson's disease. *J Neurosci* 32(49):17921-17931. (IF = 7.12)
16. **Picconi B**, Bagetta V, Ghiglieri V, Paille V, Di Filippo M, Pendolino V, Tozzi A, Giampa C, Fusco FR, Sgobio C, Calabresi P (2011) Inhibition of phosphodiesterases rescues striatal long-term depression and reduces levodopa-induced dyskinesia. *Brain* 134:375-87. (IF = 9.6)
17. Calabresi P, Filippo MD, Ghiglieri V, Tambasco N, **Picconi B**. (2010) Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol* 9:1106-1117. (IF = 14.27)
18. **Picconi B**, Ghiglieri V, Calabresi P. (2010) L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced sprouting of serotonin axon terminals: A useful biomarker for dyskinesias? *Ann Neurol* 68:578-580. (IF = 9.93)
19. **Picconi B**, Paille V, Ghiglieri V, Bagetta V, Barone I, Lindgren HS, Bernardi G, Angela Cenci M, Calabresi P (2008) L-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiol Dis* 29:327-335. (IF = 4.37)
20. **Picconi B**, Centonze D, Rossi S, Bernardi G, Calabresi P (2004) Therapeutic doses of L-dopa reverse hypersensitivity of corticostriatal D2-dopamine receptors and glutamatergic overactivity in experimental parkinsonism. *Brain* 127:1661-1669. (IF = 8.2)
21. **Picconi B**, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, Cenci MA, Calabresi P (2003) Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 6:501-506. (IF = 15.7)
22. **Picconi B**, Pisani A, Centonze D, Battaglia G, Storto M, Nicoletti F, Bernardi G, Calabresi P (2002) Striatal metabotropic glutamate receptor function following experimental parkinsonism and chronic levodopa treatment. *Brain* 125:2635-2645. (IF = 8.2)

Collaborations

Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, Italy; Institute of Biochemistry and Cell Biology - CNR, Monterotondo Scalo, Italy; Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Milan, Italy; Neurology Unit, Department of Systems Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome; Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italy; Neurological Clinic, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy; Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Universita` Cattolica del "Sacro Cuore", Rome, Italy; Laboratory of Cellular Physiology & Molecular Neuroscience (PhyNe), University of Torino, Turin; Department of Environmental, Biological and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta, Italy; CEINGE Biotechnologie Avanzate, Naples, Italy.



Curriculum vitae

PERSONAL INFORMATION

Family name, First name: **Mandolesi, Georgia**

Date of birth: 04/02/1974

Nationality: Italian

Researcher unique identifiers: Researcher ID G-6595-2011/ORCID 0000-0003-3612-6820

• EDUCATION

- 2005 PhD in Neurobiology, Scuola Normale Superiore of Pisa, Italy, Supervisor L. Maffei
1997 Degree in Biology cum laude, Sapienza University of Rome, Italy, Supervisor S. Nasi

• CURRENT POSITIONS

- 2019 - present Professor of Applied Biology - Department of human sciences and promotion of quality of life at San Raffaele University of Rome, Italy
2018 - present Principal Investigator of the Synaptic Immunopathology laboratory at IRCCS San Raffaele Rome, Italy

• PREVIOUS POSITIONS

- 2016 – 2017 Group leader of the Neuroimmunology and Synaptic Plasticity Lab. at Santa Lucia Foundation, Rome, Italy
2014 – 2016 Researcher in the Neuroimmunology and Synaptic Plasticity Lab. headed by Prof. D. Centonze at Santa Lucia Foundation, Rome Italy
2010 – 2014 Senior post doctoral fellow in the Neurophysiology and Plasticity Lab. headed by Prof. A. Pisani and Neuroimmunology and Synaptic Plasticity Lab headed D. Centonze at Santa Lucia Foundation, Rome, Italy

• TEACHING ACTIVITIES

- 2019 – present in charge of ‘Biology and Vegetal Production’ course (Biology -BIO/13) - 1st level Master’s Degree course in Science of Alimentation and Gastronomy (SAG) – University of Rome San Raffaele, Italy
2018-2019 in charge of the course entitled ‘Nutrition at the organism level: tissues, organs and functions’ (BIO/13) - Graduate degree course in Nutrition and Health Sciences (SNU) – University of Rome San Raffaele, Italy
2019-2021 in charge of lectures for the 2nd level Master degree in Clinical and experimental Neuropsycoimmunology at the University of Rome Tor Vergata and IRCCS Neuromed Pozzilli, Italy

• PROFESSIONAL ACTIVITIES

- 2020 – present Guest editor for special issue of ‘Molecular and Cellular Mechanisms in Inflammatory Synaptopathy’ the International Journal Molecular Science
2018 – present Member of the university committee for recognizing formative credits earned in previous degrees for the 1st level Master’s Degree course of SAG L-26 at San Raffaele University of Rome, Italy
2018 – present Member of the university committee AQ for the 1st level Master’s Degree course of SAG L-26 at San Raffaele University of Rome, Italy
2019 – 2020 Member of the university committee for access evaluation to the graduate degree course of SNU LM61 – University of Rome San Raffaele, Italy
2018 – 2021 Member of the university committee for idoneity test to the graduate degree course of SNU LM61 – University of Rome San Raffaele, Italy
2018 – 2021 Member of the university committee for recognizing formative credits earned in previous degrees for the graduate degree course of SNU LM61 at San Raffaele University of Rome, Italy

• FELLOWSHIPS

- 2010 – 2014 Senior Post doctoral fellow at Santa Lucia Foundation, Rome, Italy, in the laboratories of Prof. D. Centonze and Prof. A. Pisani
- 2004 – 2009 Post doctoral fellow at Santa Lucia Foundation, Rome, Italy, in the laboratory of Prof. P. Strata
- 2001 – 2004 CNR fellowship in Neurobiology to attend the Neurobiology PhD Program at the Institute of Neurophysiology, CNR, Pisa, Italy, in the laboratory of Prof. L Maffei
- 1999 - 2000 Visiting Fellow for a training period in the in the laboratory of Prof. EM Schuman at California Institute Technology, Pasadena US
- 1998 - 1999 Undergraduate Fellow for research training in the laboratory of Dott. S. Nasi at the Centro di Studio per gli Acidi Nucleici, CNR/University La Sapienza of Rome (Italy)

• ADVANCED COURSES

Selected for participation to the following training courses:

- 2017 Advanced course on “Neuroinflammation” at the Neuroscience School of Advanced Studies, Siena (Italy).
- 2016 Theoretical-practical course "Laboratory Animal Science" (FELASA-Cat.B F023 /2009) Santa Lucia-IRCCS Foundation, Rome (Italy)
- 2012 Theoretical course "Use of Statistics in Animal Experimentation", Santa Lucia Foundation-IRCCS, Rome (Italy)
- 2003 Summer program “Nurturing the Brain”, RIKEN Brain Science Institute, Tokyo, (Japan)
- 2003 CSH course “Physiological approaches to ion channel biology”, Cold Spring Harbor Laboratory, (USA)
- 2001 FEBS course “From differentiation to death of nerve cells” Spetses, Greece
- 1997 CE.PRO.BI.MOL. course “Molecular mechanisms of embryonic development”, Cividale del Friuli, UD, (Italy).

• FUNDED REASERCH PROJECTS

- 2019-2022 Project Title: ‘MicroRNA-142-3p as synaptic player in multiple sclerosis pathophysiology: from experimental to clinical investigations’ G.M.: UO2 coordinator; D. Centonze: PI, Funded by the National Ministry of Health (MOH_RF-2018-12366144)
- 2018-2019 Project Title: ‘Role of human lymphocytes in neurodegenerative mechanisms of Multiple Sclerosis’, GM: PI, funded by 5x1000 IRCCS-San Raffaele Pisana
- 2014-2017 Project Title: ‘MicroRNAs dysregulation associated with inflammatory synaptopathy in a mouse model of MS’, G.M.: PI, funded by the National Ministry of Health (MOH) GR-2011-02347036 (€ 239.509)
- 2014-2015 Project Title: ‘Linking ProNGF\NGF imbalance to the inflammatory synaptopathy in a mouse model of multiple sclerosis’, PI: A. Cattaneo, G.M.: Coordinator Unit 2, funded by Italian Foundation of Multiple Sclerosis (FISM) No. 2013/R/6 (23.440,00 UO2)

• HONORS AND AWARDS

- 2017 National habilitation as Associate Professor in Applied Biology (ASN 05/F1 MIUR - Ministry of Education, Universities and Research)
- 2011 National habilitation as researcher in biological science at CNR of Rome (364.96; RM13/1)
- 1999 National habilitation as biologist

• INVITED SPEAKER AT NATIONAL AND INTERNATIONAL MEETINGS

- 2019 Invited speaker at the “XVIII National Congress of the Italian Neuroscience Society”, Perugia (Italia). Title: “Inflammatory synaptopathy and grey matter damage in multiple sclerosis”
- 2018 Invited speaker at the Webinar Course entitled: “The last evidence of clinical practice and preclinical research on dimethylfumarate: from mechanisms of action to benefit-risk ratio”
- 2017 Invited speaker at the “XVII National Congress of the Italian Neuroscience Society”, Ischia, Naples (Italy), about “miR-142-3p is a key regulator of IL-1 β -dependent synaptopathy in neuroinflammation”.

- 2017 Invited speaker at the international conference “Euromedlab Athens 2017”, Athens (Greece), about “Advances in Multiple Sclerosis”.
- 2017 Invited speaker at the “XIX Multiple Sclerosis Lab Retreat”, Dynamo Camp, Limestre (Italy), about “miR-142-3p is a key regulator of inflammation-dependent synaptopathy in EAE and Multiple Sclerosis”.
- 2014 Invited speaker at the “Sixth international Congress of the Society for Research on the Cerebellum”, Rome (Italy), about “Interleukin-1 β dependent cerebellar synaptopathy in a mouse model of multiple sclerosis”.
- 2013 Selected for oral presentation at the meeting “23rd Neuropharmacology Conference 2013”, San Diego (US), about ”Interleukin-1 β causes an unbalance between GABA-ergic and glutamatergic transmission at Purkinje cell synapses in a mouse model for multiple sclerosis”.
- 2009 Invited speaker at the IX congresso Nazionale SIRN, Rome (Italy), about “Neurophysiological and biochemical data about activity dependent synaptic plasticity”.
- 1999 Selected for oral presentation at the meeting “Molecular mechanisms in Neuroscience”, Rome (Italy) about “Neurotrophins and transcriptional regulation”
- 1998 Selected for oral presentation at the meeting “Associazione di Biologia Cellulare e del differenziamento-Società Italiana di Biofisica e Biologia Molecolare – Società Italiana di Microbiologia Generale e Biotecnologie Microbiche”, Montesilvano Lido (PE, Italy), about “An interaction between CREB and the bHLH transcription factor HEB is involved in the control of gene expression in nerve cells”.
- 1998 Selected for oral presentation at the meeting “Workshop Cortona ‘98”, Cortona (Ar, Italy), about “The interplay between CREB-HEB-p300 in the transcriptional regulation of vgf gene following neurotrophin induction”.

• MAJOR COLLABORATIONS

Prof. Diego Centonze, MD, PhD, Neurologist and Neuroscientist in Multiple Sclerosis field. Full Professor of Neurology, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Italy and Director of the Unit of Neurology, Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED IRCCS, Pozzilli (IS), Italy

• CAREER BREAKS (see attachments)

From 10-08-2015 to 10-01-2016: 5 months of maternity leave (based on art.20 del T.U. 151/2011)

From 24-03-2011 to 27-08-2011: 5 months of maternity leave (based on art.20 del T.U. 151/2011)

From 26-07-2006 to 26-12-2006: 5 months of maternity leave (based on art.20 del T.U. 151/2011)

Publications

GM is author of 69 full papers published in peer-reviewed journals and co-author of 1 book chapter.
H-index: 27 (Scopus)

- Dolcetti E, Bruno A, Azzolini F, Gilio L, Moscatelli A, De Vito F, Pavone L, Iezzi E, Gambardella S, Giardina E, Ferese R, Buttari F, Rizzo FR, Furlan R, Finardi A, Musella A, **Mandolesi G**, Guadalupi L, Centonze D, Stampanoni Bassi M. The BDNF Val66Met Polymorphism (rs6265) Modulates Inflammation and Neurodegeneration in the Early Phases of Multiple Sclerosis. *Genes (Basel)*. 2022 Feb 10;13(2):332. doi: 10.3390/genes13020332.
- Azzolini F, Gilio L, Pavone L, Iezzi E, Dolcetti E, Bruno A, Buttari F, Musella A, Mandolesi G, Guadalupi L, Furlan R, Finardi A, Micillo T, Carbone F, Matarese G, Centonze D, Stampanoni Bassi M. Neuroinflammation Is Associated with GFAP and sTREM2 Levels in Multiple Sclerosis. *Biomolecules*. 2022 Jan 27;12(2):222. doi: 10.3390/biom12020222. Stampanoni Bassi M, Gilio L, Iezzi E, Moscatelli A, Pekmezovic T, Drulovic J, Furlan R, Finardi A, **Mandolesi G**, Musella A, Galifi G, Fantozzi R, Bellantonio P, Storto M, Centonze D, Buttari F. *Age at Disease Onset Associates With Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Impaired Synaptic Plasticity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. *Front Aging Neurosci*. 2021 Sep 10;13:694651.
- De Vito F, Musella A, Fresegna D, Rizzo FR, Gentile A, Stampanoni Bassi M, Luana Gilio L, Buttari F, Procaccini C, Colamatteo A, Bullitta S, Guadalupi L, Caioli S, Vanni V, Balletta S, Sanna K, Bruno A, Dolcetti E, Furlan R, Finardi A, Licursi V, Drulovic J, Pekmezovic T, Fusco C, Bruzzaniti S, Hornstein E, Uccelli A, Salvetti M, Matarese G, Centonze C and **Mandolesi G**. *MiR-142-3p regulates synaptopathy-driven disease progression in multiple sclerosis*. *2021 Neuropathology and Applied Neurobiology Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021 Sep 7. 3.

4. Rizzo FR, Guadalupi L, Sanna K, Vanni V, Freseagna D, De Vito F, Musella A, Caioli S, Balletta S, Bullitta S, Bruno A, Dolcetti E, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Gilio L, **Mandolesi G**, Centonze D, Gentile A. *Exercise protects from hippocampal inflammation and neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis.* *Brain Behav Immun.* 2021 Aug 12;98:13-27.
5. **Mandolesi G***, Rizzo FR*, Balletta S, Stampanoni Bassi M, Gilio L, Guadalupi L, Nencini M, Moscatelli A, Ryan CP, Licursi V, Dolcetti E, Musella A, Gentile A, Freseagna D, Bullitta S, Caioli S, Vanni V, Sanna K, Bruno A, Buttari F, Castelli C, Presutti C, De Santa F, Finardi A, Furlan R, Centonze D, De Vito F. *The microRNA let-7b-5p Is Negatively Associated with Inflammation and Disease Severity in Multiple Sclerosis.* *Cells.* 2021 Feb 5;10(2):330.
6. Stampanoni Bassi M, Drulovic J, Pekmezovic T, Iezzi E, Sica F, Gilio L, Gentile A, Musella A, **Mandolesi G**, Furlan R, Finardi A, Marfia GA, Bellantonio P, Fantozzi R, Centonze D, Buttari F. *Cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers predicting interferon-beta response in MS patients.* *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Dec 8;13:1756286420970833. doi: 10.1177/1756286420970833.
7. Freseagna D, Bullitta S, Musella A, Rizzo FR, De Vito F, Guadalupi L, Caioli S, Balletta S, Sanna K, Dolcetti E, Vanni V, Bruno A, Buttari F, Stampanoni Bassi M, **Mandolesi G**, Centonze D, Gentile A. *Re-Examining the Role of TNF in MS Pathogenesis and Therapy.* *Cells.* 2020 Oct 14;9(10):2290. doi: 10.3390/cells9102290.
8. Dolcetti E, Bruno A, Guadalupi L, Rizzo FR, Musella A, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Bullitta S, Freseagna D, Vanni V, Balletta S, Sanna K, Buttari F, Stampanoni Bassi M, Centonze D, **Mandolesi G**. *Emerging Role of Extracellular Vesicles in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis.* *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 4;21(19):7336. doi: 10.3390/ijms21197336.
9. Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, Freseagna D, Musella A, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Guadalupi L, Bullitta S, Vanni V, Balletta S, Sanna K, Buttari F, Stampanoni Bassi M, Centonze D, **Mandolesi G**. *Inflammation-Associated Synaptic Alterations as Shared Threads in Depression and Multiple Sclerosis.* *Front Cell Neurosci.* 2020 Jun 23;14:169. doi: 10.3389/fncel.2020.00169
10. Musella A, Gentile A, Guadalupi L, Rizzo FR, De Vito F, Freseagna D, Bruno A, Dolcetti E, Vanni V, Vitiello L, Bullitta S, Sanna K, Caioli S, Balletta S, Nencini M, Buttari F, Stampanoni Bassi M, Centonze D, **Mandolesi G**. *Central Modulation of Selective Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis.* *Cells.* 2020 May 22;9(5):1290. doi: 10.3390/cells9051290.
11. Musella A, Freseagna D, Rizzo FR, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Guadalupi L, Bruno A, Dolcetti E, Buttari F, Bullitta S, Vanni V, Centonze D, **Mandolesi G**. *'Prototypical' proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting.* *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Jan;24(1):37-46. doi: 10.1080/14728222.2020.1709823.
12. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Pavone L, **Mandolesi G**, Musella A, Gentile A, Gilio L, Centonze D, Buttari F. *Modeling Resilience to Damage in Multiple Sclerosis: Plasticity Meets Connectivity.* *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 24;21(1). pii: E143. doi: 10.3390/ijms21010143. Review.
13. Gentile A, Musella A, De Vito F, Rizzo FR, Freseagna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Centonze D, **Mandolesi G**. *Immunomodulatory Effects of Exercise in Experimental Multiple Sclerosis.* *Front Immunol.* 2019 Sep 13;10:2197. doi: 10.3389/fimmu.2019.02197. eCollection 2019. Review.
14. **Mandolesi G**, Bullitta S, Freseagna D, De Vito F, Rizzo FR, Musella A, Guadalupi L, Vanni V, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Visconti MT, Centonze D, Gentile A. *Voluntary running wheel attenuates motor deterioration and brain damage in cuprizone-induced demyelination.* *Neurobiol Dis.* 2019 Sep;129:102-117. doi: 10.1016/j.nbd.2019.05.010.
15. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Mori F, Simonelli I, Gilio L, Buttari F, Sica F, De Paolis N, **Mandolesi G**, Musella A, De Vito F, Dolcetti E, Bruno A, Furlan R, Finardi A, Marfia GA, Centonze D, Rizzo FR. *Interleukin-6 Disrupts Synaptic Plasticity and Impairs Tissue Damage Compensation in Multiple Sclerosis.* *Neurorehabil Neural Repair.* 2019 Aug 20;1545968319868713.
16. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, Micillo T, De Rosa V, Sica F, Furlan R, Finardi A, Fantozzi R, Storto M, Bellantonio P, Pirolo P, Di Lemme S, Musella A, **Mandolesi G**, Centonze D, Matarese G. *Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis.* *Mult Scler.* 2019 Jun 4;1352458519853473.
17. Gentile A, De Vito F, Freseagna D, Rizzo FR, Bullitta S, Guadalupi L, Vanni V, Buttari F, Stampanoni Bassi M, Leuti A, Chiurchiù V, Marfia GA, **Mandolesi G**, Centonze D, Musella A. *Peripheral T cells from multiple sclerosis patients trigger synaptotoxic alterations in central neurons.* *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019 May 24.
18. Stampanoni Bassi M, Gentile A, Iezzi E, Zagaglia S, Musella A, Simonelli I, Gilio L, Furlan R, Finardi A, Marfia GA, Guadalupi L, Bullitta S, **Mandolesi G**, Centonze D, Buttari F. *Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Modulates Central Inflammation in Multiple Sclerosis.* *Front Neurol.* 2019 Jan 29;10:30.
19. Becher J, Simula L, Volpe E, Procaccini C, La Rocca C, D'Acunzo P, Cianfanelli V, Strappazzon F, Caruana I, Nazio F, Weber G, Gigantino V, Botti G, Ciccosanti F, Borsellino G, Campello S, **Mandolesi G**, De Bardi M, Fimia GM, D'Amelio M, Ruffini F, Furlan R, Centonze D, Martino G, Braghetta P, Chrisam M, Bonaldo P, Matarese G, Locatelli F, Battistini L, Ceconni F. *AMBRA1 Controls Regulatory T-Cell Differentiation and Homeostasis Upstream of the FOXO3-FOXP3 Axis.* *Dev Cell.* 2018 Dec 3;47(5):592-607.e6.
20. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Landi D, Monteleone F, Gilio L, Simonelli I, Musella A, **Mandolesi G**, De Vito F, Furlan R, Finardi A, Marfia GA, Centonze D, Buttari F. *Delayed treatment of MS is associated with high CSF levels of IL-6 and IL-8 and worse future disease course.* *J Neurol.* 2018 Nov;265(11):2540-2547.

21. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Freseagna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Centonze D, **Mandolesi G**. *Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions.* Front Aging Neurosci. 2018 Aug 8;10:238.
22. Rizzo FR, Musella A, De Vito F, Freseagna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, **Mandolesi G**, Centonze D, Gentile A. *Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation.* Neural Plast. 2018 May 14;2018:8430123.
23. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Marfia GA, Simonelli I, Musella A, **Mandolesi G**, Freseagna D, Pasqualetti P, Furlan R, Finardi A, Mataluni G, Landi D, Gilio L, Centonze D, Buttari F. (2018) *Platelet-derived growth factor predicts prolonged relapse-free period in multiple sclerosis.* J Neuroinflammation. Apr 14;15(1):108.
24. Gentile A, Musella A, De Vito F, Freseagna D, Bullitta S, Rizzo FR, Centonze D, **Mandolesi G**. (2018) *Laquinimod ameliorates excitotoxic damage by regulating glutamate re-uptake.* J Neuroinflammation. Jan 5;15(1):5.
25. Musella A, Freseagna D, Rizzo FR, Gentile A, Bullitta S, De Vito F, Guadalupi L, Centonze D, **Mandolesi G**. (2017) *A novel crosstalk within the endocannabinoid system controls GABA transmission in the striatum.* Sci Rep. Aug 4;7(1):7363.
26. **Mandolesi G***, Bullitta S*, Freseagna D, Gentile A, De Vito F, Dolcetti E, Rizzo FR, Strimpakos G, Centonze D, Musella A. (2017) *Interferon- γ causes mood abnormalities by altering cannabinoid CB1 receptor function in the mouse striatum.* Neurobiol Dis. Jul 27;108:45-53.
27. **Mandolesi G^o**, De Vito F*, Musella A, Gentile A, Bullitta S, Freseagna D, Sepman H, Di Sanza C, Haji N, Mori F, Buttari F, Perlas E, Hornstein E, Bozzoni I, Presutti C, Centonze D. (2017) *MiR-142-3p is a key regulator of IL-1 β -dependent synaptopathy in neuroinflammation.* J Neuroscience 37(3):546-561.
28. Gentile A, Musella A, Bullitta S, Freseagna D, De Vito F, Fantozzi R, Piras E, Gargano F, Borsellino G, Battistini L, Schubart A, **Mandolesi G^o**, Centonze D.* (2016) *Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis.* J Neuroinflammation. Aug 26; 13(1):207.
29. Gentile A, Freseagna D, Musella A, Sepman H, Bullitta S, De Vito F, Fantozzi R, Usiello A, Maccarrone M, Mercuri NB, Lutz B, **Mandolesi G^o**, Centonze D. *Interaction between interleukin-1 β and type-1 cannabinoid receptor is involved in anxiety-like behavior in experimental autoimmune encephalomyelitis.* (2016) J Neuroinflammation. Sep 2; 13(1):231.
30. Catanzaro G, Pucci M, Visconti MT, Lanuti M, Feole M, Angeletti S, Grasselli G, **Mandolesi G**, Bari M, Centonze D, D'Addario C, Maccarrone M. (2016) *Epigenetic modifications of Dexras 1 along the nNOS pathway in an animal model of multiple sclerosis.* J Neuroimmunol. May 15; 294:32-40.
31. Martella G, Madeo G, Maltese M, Vanni V, Puglisi F, Ferraro E, Schirinzi T, Valente EM, Bonanni L, Shen J, **Mandolesi G**, Mercuri NB, Bonsi P, Pisani A. (2016) *Exposure to low-dose rotenone precipitates synaptic plasticity alterations in PINK1 heterozygous knockout mice.* Neurobiol Dis. Feb 23; 91:21-36.
32. Musella A, **Mandolesi G**, Mori F, Gentile A, Centonze D. (2016) *Linking synaptopathy and gray matter damage in multiple sclerosis.* Mult Scler. Feb;22(2):146-9.
33. Albanese M, Zagaglia S, Landi D, Boffa L, Nicoletti CG, Marciani MG, **Mandolesi G**, Marfia GA, Buttari F, Mori F, Centonze D. (2016) *Cerebrospinal fluid lactate is associated with multiple sclerosis disease progression.* I J Neuroinflammation. Feb 10; 13:36.
34. Mori F, Nisticò R, Nicoletti CG, Zagaglia S, **Mandolesi G**, Piccinin S, Martino G, Finardi A, Rossini PM, Marfia GA, Furlan R, Centonze D. (2016) *RANTES correlates with inflammatory activity and synaptic excitability in multiple sclerosis.* Mult Scler. Jan 5. pii: 1352458515621796.
35. **Mandolesi G**, Gentile A, Musella A, Freseagna D, De Vito F, Bullitta S, Sepman H, Marfia GA, Centonze D. (2015) *Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis.* Nat Rev Neurol. Dec;11(12):711-24.
36. Vanni V, Puglisi F, Bonsi P, Ponterio G, Maltese M, Pisani A, **Mandolesi G**. (2015) *Cerebellar synaptogenesis is compromised in mouse models of DYT1 dystonia.* Exp Neurol. Sep; 271: 457-67.
37. Sciamanna G, Ponterio G, **Mandolesi G**, Bonsi P, Pisani A. (2015) *Optogenetic stimulation reveals distinct modulatory properties of thalamostriatal vs corticostriatal glutamatergic inputs to fast-spiking interneurons.* Sci Rep. Nov 17; 5: 16742.
38. Gentile A, De Vito F, Freseagna D, Musella A, Buttari F, Bullitta S, **Mandolesi G**, Centonze D. (2015) *Exploring the role of microglia in mood disorders associated with experimental multiple sclerosis.* Front Cell Neurosci. Jun 25; 9:243.
39. **Mandolesi G**, Gentile A, Musella A, Centonze D. (2015) *IL-1 β dependent cerebellar synaptopathy in a mouse model of multiple sclerosis.* Cerebellum. Feb; 14(1):19-22.
40. Gentile A, Freseagna D, Federici M, Musella A, Rizzo FR, Sepman H, Bullitta S, De Vito F, Haji N, Rossi S, Mercuri NB, Usiello A, **Mandolesi G**, Centonze D. (2015) *Dopaminergic dysfunction is associated with IL-1 β -dependent mood alterations in experimental autoimmune encephalomyelitis.* Neurobiol Dis. Feb; 74: 347-58.
41. Martella G, Maltese M, Nisticò R, Schirinzi T, Madeo G, Sciamanna G, Ponterio G, Tassone A, **Mandolesi G**, Vanni V, Pignatelli M, Bonsi P, Pisani A. (2014) *Regional specificity of synaptic plasticity deficits in a knock-in mouse model of DYT1 dystonia.* Neurobiol Dis. May; 65: 124-32.
42. Musella A, Sepman H, **Mandolesi G**, Gentile A, Freseagna D, et al. Musella A, Sepman H, Mandolesi G, Gentile A, Freseagna D, Haji N, Conrad A, Lutz B, Maccarrone M, Centonze D. (2014) *Pre- and postsynaptic type-1 cannabinoid receptors control the alterations of glutamate transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis.* Neuropharmacology. Apr; 79: 567-72.

43. Musella A*, **Mandolesi G***, Gentile A, Rossi S, Studer V, Motta C, Sepman H, Freseagna D, Haji N, Paolillo A, Matarese G, Centonze D (2013) *Cladribine interferes with IL-1 β synaptic effects in experimental multiple sclerosis.* *J Neuroimmunol.* Nov 15;264(1-2):8-13.
44. Mori F, Nisticò R, **Mandolesi G**, Piccinin S, Mango D, Kusayanagi H, Berretta N, Bergami A, Gentile A, Musella A, Nicoletti CG, Nicoletti F, Buttari F, Mercuri NB, Martino G, Furlan R, Centonze D. (2014) *Interleukin-1 β Promotes Long-Term Potentiation in Patients with Multiple Sclerosis.* *Neuromolecular Med.* Mar; 6(1):3851.
45. **Mandolesi G***, Musella A*, Gentile A, Grasselli G, Haji N, Sepman H, Freseagna D, Bullitta S, De Vito F, Musumeci G, Di Sanza C, Strata P, Centonze D. (2013) *Interleukin-1 β alters glutamate transmission at purkinje cell synapses in a mouse model of multiple sclerosis.* *J Neurosci.* 33(29):12105-21.
46. Puglisi F, Vanni V, Ponterio G, Tassone A, Sciamanna G, Bonsi P, Pisani A, **Mandolesi G.** (2013) *Torsin A Localization in the Mouse Cerebellar Synaptic Circuitry.* *PLoS One.* 8(6): e68063.
47. Allegra Mascaro AL, Cesare P, Sacconi L, Grasselli G, **Mandolesi G**, Maco B, Knott GW, Huang L, De Paola V, Strata P, Pavone FS. (2013) *In vivo single branch axotomy induces GAP-43-dependent sprouting and synaptic remodeling in cerebellar cortex.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(26):10824-9.
48. Gentile A, Rossi S, Studer V, Motta C, De Chiara V, Musella A, Sepman H, Freseagna D, Musumeci G, Grasselli G, Haji N, Weiss S, Hayardeny L, **Mandolesi G**, Centonze D. (2013) *Glatiramer acetate protects against inflammatory synaptopathy in experimental autoimmune encephalomyelitis.* *J Neuroimmune Pharmacol.* 8(3):651-63.
49. Nisticò R, Mango D, **Mandolesi G**, Piccinin S, Berretta N, Pignatelli M, Feligioni M, Musella A, Gentile A, Mori F, Bernardi G, Nicoletti F, Mercuri NB, Centonze D. (2013) *Inflammation subverts hippocampal synaptic plasticity in experimental multiple sclerosis.* *PLoS One.* 8(1):e54666.
50. Grasselli G, Rossi S, Musella A, Gentile A, Loizzo S, Muzio L, Di Sanza C, Errico F, Musumeci G, Haji N, Freseagna D, Sepman H, De Chiara V, Furlan R, Martino G, Usiello A, **Mandolesi G**, Centonze D. (2013) *Abnormal NMDA receptor function exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis.* *Br J Pharmacol.* 168(2):502-17.
51. Sciamanna G, Tassone A, **Mandolesi G**, Puglisi F, Ponterio G, Martella G, Madeo G, Bernardi G, Standaert DG, Bonsi P, Pisani A. (2012) *Cholinergic dysfunction alters synaptic integration between thalamostriatal and corticostriatal inputs in DYT1 dystonia.* *J Neurosci.* 32(35):11991-2004.
52. Haji N*, **Mandolesi G***, Gentile A, Sacchetti L, Freseagna D, Rossi S, Musella A, Sepman H, Motta C, Studer V, De Chiara V, Bernardi G, Strata P, Centonze D. (2012) *TNF- α -mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis.* *Exp Neurol.* 237(2):296-303.
53. **Mandolesi G***, Grasselli G*, Musella A, Gentile A, Musumeci G, Sepman H, Haji N, Freseagna D, Bernardi G, Centonze D. (2012) *GABAergic signaling and connectivity on Purkinje cells are impaired in experimental autoimmune encephalomyelitis.* *Neurobiol Dis.* 46(2):414-24.
54. Sciamanna G, Tassone A, Martella G, **Mandolesi G**, Puglisi F, Cuomo D, Madeo G, Ponterio G, Standaert DG, Bonsi P, Pisani A. (2011) *Developmental profile of the aberrant dopamine D2 receptor response in striatal cholinergic interneurons in DYT1 dystonia.* *PLoS One.* 6(9):e24261.
55. Grasselli G, **Mandolesi G**, Strata P, Cesare P. (2011) *Impaired sprouting and axonal atrophy in cerebellar climbing fibres following in vivo silencing of the growthassociated protein GAP-43.* *PLoS One.*; 6(6):e20791.
56. Musumeci G, Grasselli G, Rossi S, De Chiara V, Musella A, Motta C, Studer V, Bernardi G, Haji N, Sepman H, Freseagna D, Maccarrone M, **Mandolesi G**, Centonze D. (2011) *Transient receptor potential vanilloid 1 channels modulate the synaptic effects of TNF- α and of IL-1 β in experimental autoimmune encephalomyelitis.* *Neurobiol Dis.* 43(3):669-77.
57. De Leonibus E, Costantini VJ, Massaro A, **Mandolesi G**, Vanni V, Luvisetto S, Pavone F, Oliverio A, Mele A. (2011) *Cognitive and neural determinants of response strategy in the dual-solution plus-maze task.* *Learn Mem.* 18(4):241-4.
58. Rossi S, Muzio L, De Chiara V, Grasselli G, Musella A, Musumeci G, **Mandolesi G**, De Ceglia R, Maida S, Biffi E, Pedrocchi A, Menegon A, Bernardi G, Furlan R, Martino G, Centonze D. (2011) *Impaired striatal GABA transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis.* *Brain Behav Immun.* 25(5):947-56.
59. Napolitano F, Pasqualetti M, Usiello A, Santini E, Pacini G, Sciamanna G, Errico F, Tassone A, Di Dato V, Martella G, Cuomo D, Fisone G, Bernardi G, **Mandolesi G**, Mercuri NB, Standaert DG, Pisani A. (2010) *Dopamine D2 receptor dysfunction is rescued by adenosine A2A receptor antagonism in a model of DYT1 dystonia.* *Neurobiol Dis.* 38(3):434-45.
60. **Mandolesi G**, Grasselli G, Musumeci G, Centonze D. (2010) *Cognitive deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis: neuroinflammation and synaptic degeneration.* *Neurol Sci.* 31(Suppl 2): S255-9.
61. **Mandolesi G.**, Vanni V., Cesa R., Grasselli G., Puglisi F., Cesare P., Strata P. (2009) *Distribution of the SNAP25 and SNAP23 synaptosomal-associated protein isoforms in rat cerebellar cortex.* *Neuroscience* 164(4) pp.1084-1096.
62. **Mandolesi G.**, Autuori E., Cesa R., Premoselli F., Cesare P., Strata P. (2009) GluRdelta2 expression in the mature cerebellum of hotfoot mice promotes parallel fiber synaptogenesis and axonal competition. *PLoS One* 4(4): e5243.
63. **Mandolesi G.**, Cesa R., Autuori E., Strata P (2009) *An orphan ionotropic glutamate receptor: the $\delta 2$ subunit.* *Neuroscience* 58(1) pp 67-77.
64. **Mandolesi G.**, Menna E., Harauzov A., von Bartheld C.S., Caleo M. and Maffei L. (2005) *A role for retinal Brain-Derived Neurotrophic Factor in ocular dominance plasticity.* *Cur. Biol.* 15(23) pp 2119-2124.

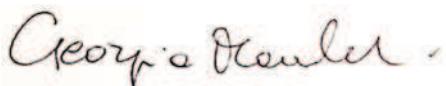
65. **Mandolesi G.**, Madeddu F., Maffei L. and Ratto GM. (2004) *The acute physiological response of mammalian neurons to axotomy*. FASEB J. 18(15) pp 1934-6. Epub 2004 Sep 27.
66. **Mandolesi G.**, Gargano S., Pennuto M., Illi B., Molfetta R., Soucek L., Mosca L., Levi A., Jucker R., Nasi S. (2002) *NGF-dependent and tissue-specific transcription of vgf is regulated by a CREB-p300 and bHLH factor interaction*. FEBS Letters 510 pp 50-56.
67. D'Apuzzo M., **Mandolesi G.**, Reis G., and Schuman EM. (2001) *Abundant GFP Expression and LTP in Hippocampal Acute Slices by In Vivo Injection of Sindbis Virus*. Neurophysiol. 86 pp 1037-1042.
68. Di Rocco G., Pennuto M., Illi B., Canu N., Filocamo G., Trani E., Rinaldi A. M., Possenti R., **Mandolesi G.**, Sirinian M. I., Jucker R., Levi A. and Nasi S (1997) *Interplay of the E-box, the Cyclic AMP Response Element, and HTF4/HEB in Transcriptional Regulation of the Neurospecific, Neurotrophin-Inducible vgf Gene*. Molecular and Cellular Biology 17(3) pp 1244-1253.

*Equal contributor ° Corresponding author

Co-author of 1 **book chapter**: Strata P. and **Mandolesi G.** (2010) *The glutamate receptor delta2 subunit in cerebellar wiring Chapter 12 of Cerebral Plasticity*. Eds: L.M. Chalupa, N. Berardi, M. Caleo, L. Galli-Resta, T. Pizzorusso, MIT Press, Cambridge MA p. 139-149.

I authorize the treatment of my personal data on the basis of the Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

Rome, 9th November 2021



**FORMATO EUROPEO
PER IL CURRICULUM
VITAE**



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome **LUPACCHINI LEONARDO**
Indirizzo **VIA DI SELVA CANDIDA 430, 00166 ROMA (RM) ITALIA**
Telefono **+39 3473360300**
E-mail **I.lupacchini@gmail.com**
leonardo.lupacchini@sanraffaele.it

Nazionalità Italiana

Data di nascita 01/04/1982

Orcid ID <https://orcid.org/0000-0002-9172-7461>
Resercher ID C-2626-2017
Scopus ID 55874083300

ESPERIENZA LAVORATIVA

• Date 01/11/2016 in corso

• Nome e indirizzo del datore di lavoro
IRCCS San Raffaele Roma, Via di Val Cannuta 247, 00166 Roma Italia

Settore Sanitario

Post-Doc

Neurobiologia Molecolare e Cellulare, MTT, Isolamento di PBMC da Sangue, indagini biochimiche, Western Blott, Immunofluorescenze.

• Date Dal 01/11/2013 al 27/02/2017

Massimo Levriero Dipartimento di Medicina Clinica, Università Sapienza di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma, Italia

Ricerca Settore Sanitario

Dottorato di Ricerca

Tecniche di Biologia Molecolare e Cellulare, Screening di Farmaci, Preparazione Virus del Epatite B, Infezioni cellule HepG2, real-time PCR, immunoprecipitazione della cromatina ChIP

• Date Dal 01/09/2013 al 01/11/2013

Li Jia Qu Dipartimento di Biologia, Biotecnologia e Genetica Peking University, 5 Yiheyuan rd, Haidian Qu Beijing Shi, Chine, 100871

Ricerca Vegetale

Borsa di Studio

Tecniche di Biologia Molecolare e Cellulare applicate alle piante, Western Blot, PCR DNA e RNA, transfezioni e clonaggio.

<ul style="list-style-type: none"> • Date • Nome e indirizzo del datore di lavoro • Tipo di azienda o settore • Tipo di impiego • Principali mansioni e responsabilità 	<p>Dal 18/08/2010 al 30/10/2010 Giovanna Serino, Pfizer Center for Plant Genomics, New York Botanical Garden, New York, USA</p> <p>Ricerca Vegetale Borsa di Studio Tecniche di Biologia Molecolare e Cellulare applicate alle piante, Tecniche generali di crescita Arabidopsis; Isolazione e caratterizzazione di mutazioni inserzionali in Arabidopsis; Microscopy (Nomarski, fluorescenza).</p>
<p>ISTRUZIONE E FORMAZIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date • Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione • Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio <ul style="list-style-type: none"> • Titolo Tesi • Qualifica conseguita 	<p>Dal 01/11/2013 al 27/02/2017 Dipartimento di Medicina Clinica, Università Sapienza di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma, Italia Biologia Molecolare e Cellulare, Screening Farmaci</p> <p><i>"Regulation of viral expression by the HBV core protein and the characterization HBc as a potential therapeutic target for HBV cure"</i> Dottore di Ricerca</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Date • Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione • Qualifica conseguita 	<p>Dal 01/07/2015 al 15/07/2015 Dipartimento di Medicina Clinica, Università Sapienza di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma, Italia First International Course of Virus and Cancer Institut Pasteur</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Date • Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione • Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio <ul style="list-style-type: none"> • Titolo Tesi • Qualifica conseguita 	<p>Dal 01/10/2011 al 22/10/2013 Dipartimento di Biologia Molecolare Charles Darwin, Università Sapienza di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma, Italia Biologia Cellulare</p> <p><i>"CFK genes role in Arabidopsis thaliana development"</i> Laurea di Secondo Livello 110/110 cum laude</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Date • Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione • Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio <ul style="list-style-type: none"> • Titolo Tesi • Qualifica conseguita 	<p>Dal 01/10/2001 al 23/03/2011 Dipartimento di Biologia Molecolare Charles Darwin, Università Sapienza di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma, Italia Scienze Biologiche indirizzo Biologia Molecolare</p> <p><i>"Analysis of the half life of the CFK1 protein in Arabidopsis thaliana"</i> Laurea di Primo Livello</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Date • Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione 	<p>Dal 10/09/1995 al 10/07/2001 Liceo Classico Nazareno Roma, Largo del Nazareno 00187 Roma, Italia</p>

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Molinari C, De Dominicis C, **Lupacchini L**, Sansone L, Caprini D, Casciola CM, Wang Y, Zhao J, Fini M, Russo M, Garaci E, Merlo D. **Detection of Pathological Markers of Neurodegenerative Diseases following Microfluidic Direct Conversion of Patient Fibroblasts into Neurons.** *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(4):2147 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23042147>

Cardinale A, Saladini S, **Lupacchini L**, Ruspanti I, De Dominicis C, Papale M, Silvago F, Garaci E, Molinari C, Merlo D. **DNA repair protein DNA-PK protects PC12 cells from oxidative stress-induced apoptosis involving AKT phosphorylation.** *Molecular Biology Reports* (2022) Feb 49(2):1089-1101 DOI: 10.1007/s11033-021-06934-5

Lupacchini L, Maggi F, Tomino C, De Dominicis C, Molinari C, Fini M, Bonassi S, Merlo D, Russo P. **Nicotine Changes Airway Epithelial Phenotype and May Increase the SARS-CoV-2 Infection Severity.** *Molecules*. (2020) Dec 28;26(1):101. DOI: 10.3390/molecules26010101

Pediconi N, Salerno D, **Lupacchini L**, Angrisani A, Peruzzi G, De Smaele E, Levrero M, Belloni L. **EZH2, JMJD3, and UTX epigenetically regulate hepatic plasticity inducing retro-differentiation and proliferation of liver cells.** *Cell Death and Disease* (2019) Jul 8; 10(7):518. DOI:10.1038/s41419-019-1755-2.

Molinari C, Zhao J, **Lupacchini L**, Garaci E, Merlo D and Pei G. **Transdifferentiation: A new promise for neurodegenerative diseases.** *Cell Death and Disease* (2018) Aug 6; 9(8):830. DOI: 10.1038/s41419-018-0891-4.

Palumbo GA, Scisciani C, Pediconi N, **Lupacchini L**, Alfaia D, Guerrieri F, Calvo L, Salerno D, Di Cocco S, Levrero M, Belloni L (2015). **IL6 Inhibits HBV Transcription by Targeting the Epigenetic Control of the Nuclear cccDNA Minichromosome.** *PLoS one.* DOI: 10.1371/journal.pone.0142599

Franciosini A, Lombardi B, Iafrate S, Pecce V, Mele G, **Lupacchini L**, Rinaldi G, Kondou Y, Gusmaroli G, Aki S, Tsuge T, Deng XW, Matsui M, Vittorioso P, Costantino P and Serino G (2013). **The Arabidopsis COP9 SIGNALOSOME INTERACTING F-BOX KELCH 1 protein forms an SCF ubiquitin ligase and regulates hypocotyl elongation.** *Mol. Plant [Epub Jun 7 ahead of print].* DOI: 10.1093/mp/sst045

**PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE
NON IMPATTATE**

Lupacchini L, Tomino C, Russo P. **COVID-19 infection and nicotine. Sistematic revision of the literature.** *Tabaccologia* (2020), 3:31-39

Lupacchini L, Tomino C, Russo P. **COVID-19 infection: Two faces Janus of nicotine. Molecular and Cellular Approaches.** *Tabaccologia* (2020), 4:9-23

ABSTRACT IN ATTI DI CONVEGNO

Molinari C., Zhao J., Lupacchini L., Merlo D., Pei G.. **Transdifferentiation: a new promise for neurodegenerative diseases.** Settimana Italia-Cina della Scienza, della Tecnologia e dell'Innovazione. Milano Italia, 4 dicembre 2018.

Natalia Pediconi, Leonardo Lupacchini, Debora Salerno, Annapaola Angrisani Giovanna Peruzzi, Enrico De Smaele, Massimo Levrero and Laura Belloni. **EZH2 methyltransferase and JMJD3/UTX demethylases are involved in differentiation of hepatic and liver cancer cells.** (2017) Journal of Hepatology 66(1):S644-S645. EASL 2017, DOI: 10.1016/S0168-8278(17)31746-4

Belloni Laura; Palumbo Gianna Aurora; Lupacchini Leonardo; Li L.; Chirapu S. Reddy; Calvo Ludovica; Finn M. G.; Lopatin U.; Zlotnick A.; Levrero Massimo. **Anti capsid drugs HAP12 and AT130 target HBV core protein nuclear functions.** (2015) Journal of Hepatology 62:S513-514. 50th International Liver Congress of the EASL, Vienna Austria, 22-26 Aprile 2015 DOI: 10.1016/S0168-8278(15)30737-6

Belloni L.; Palumbo G. A.; Li L.; Chirapu S. R.; Calvo L.; Lupacchini L.; Finn M. G.; Lopatin U.; Zlotnick A.; Levrero M.. **ANTI CAPSID DRUGS HAP12 AND AT130 TARGET HBV CORE PROTEIN NUCLEAR FUNCTIONS.** (2015) Digestive and Liver Disease 47:E10-E10. DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.026

PREMI E PROGETTI

Progetto di Ricerca Finalizzata **Clinical relevance of miR-142-3p as potential biomarker of synaptopathy in Multiple Sclerosis.** RF-2018-12366144 PI Diego Centonze. 2018. Collaboratore

Curriculum Vitae

Paolo Maria Rossini

h-index 98 (Scopus)

Total citation 46526 (Scopus)

> 800 papers published in leading international journals

(Born in Roma 9th june 1949, married since 1976, 2 sons, 3 grandsons)

WORK EXPERIENCE

Assistant Professor

University of Chieti [1978 – 1984]

Research fellow [1982 – 1984]

City: Dept. Neurology, State University of New York, Brooklyn, New York

Associate Professor

Clinica Neurologica University of Rome “Tor Vergata” [1985 – 1990]

Visiting Professor

University of Irvine (California) [1989 – 1989]

Chairman of the Department of Neurology

Fatebenefratelli Hospital Rome [1990 – 2010]

Editor-in-Chief of “Clinical Neurophysiology” formerly “Electroencephalography and Clinical Neurophysiology”
[1995 – 2003]

Scientific Director of IRCCS on Dementia certified by the Italian Ministry of Health, IRCCS San Giovanni di Dio, Fatebenefratelli, Brescia, Italy [1997 – 2007]

Full Professor of Neurology, Chair Neurology, Faculty of Medicine, University Campus Biomedico in Rome
[2001 – 2011]

Director Integrated research Center University Campus Bio-medico, Rome
[2005-2011]

Director School of residents in neurology University Campus Bio-medico, Rome
[2002-2011]

Full-Professor of Neurology, Chair Neurology, Faculty of Medicine, Catholic University, Rome
[2011 – 2019]

Director Area. of Neuroscience, Policlinic A. Gemelli Foundation-IRCCS, Rome
[2015 – 2019]

Director Doctoral School in Neuroscience, Catholic University, Rome (
[2012-2019]

Director of Dept. Neurosci. & Neurorehab., IRCCS San Raffaele-Rome
[2019 – Current]

Member of the Italian Superior Council of Health [2003 – 2005]

President of the Italian Society of Clinical Neurophysiology [2001 – 2003]

President of the International Federation Clinical Neurophysiology (IFCN) [2010 – 2014]

Reviewer for the EU research programs (including FET, Marie Curie & ERC)

Chairman of the European Joint Programming Initiative (JPI) on Demographic Changes (MYBL) [2014 – 2016]

Ad Hoc Reviewer

For Brain, Neuron, Neurology, Annals of Neurology, Current Biology, Cortex, Journal of Neuroscience, Neuroscience, Eur.J.Neuroscience, Neurosci.Lett., Exp.Neurology, BrainRes., NeuroImage, HumanBrain Mapping, Muscle & Nerve, Clinical Neurophysiology, Science Transl.Med., Stroke, Neurobiology of Aging, Neurorehab.& Neurorepair, Biol. Psych., PlosONE, Journal Alzheimer Dis., Alzheimer & Dementia, Frontiers Neurosci.

Research project reviewer

For Governments/research agencies/councils of: Israel, Germany, Finland, Austria, Ireland, France, The Netherlands, Russia, Singapore, Lithuania, Hong Kong, New Zealand, Saudi Arabia, Spain, Italy, Wellcome Trust, Telethon, Weston Brain Institute, Vici Foundation, Fondacion Amidex.

Nomination Board of the Kyoto Prize for Inamuri Foundation [2016]

Member of the Board for the International Prize “Lombardia è Ricerca” [2017-2019]

Representative of Italy in the Inter Academic Partnership (IAP) for health on Dementia

Awards

Premio Giuseppe Caruso in Clinical neurophysiology (2001),
Commander of Merit of the Italian Republic from the President Sergio Mattarella (2017)

Premio Picenum from the Pio Sodalizio dei Piceni (2020)

Misha Mahowald Prize for Neuromorphic Engineering (MMP) 2021 for the paper Valle et al, Neuron, 2018

SCIENTIFIC PRODUCTION

< 800 full-text, peer-reviewed manuscripts listed in Pub Med with more 4.900 points of I.F. and more than 46.000 citations, in the fields of neuroanatomy, experimental neurophysiology, clinical neurophysiology, clinical neurology and clinical neuropharmacology, neurorobotics, dementia, stroke, neuroplasticity, brain connectivity in 60 different International journals.

According to ISI Web of Knowledge has an ***h*-index of 98 (98 Scopus, 122 Google Scholar)**.

According to the “World Ranking of Scientist” recently published by the Stanford University Prof. Rossini scores as **633** out of 227.881 in the subfield of Neurology & Neurosurgery, being therefore in the **top 0.5%**.

RESEARCH FUND-RAISING 2010-2021= Total about 17.300.000 Euros

- Era-Net NEURON Joint Call 2011 "European Research Projects on Cerebrovascular Diseases": Restoration of Vision after Stroke (REVIS), € 300.000.

- EU FP7 - ICT-2013.5.1: eWall for Active Long Living, 2013. €297.276,00
- EU-FP7 "Supervised Care & Rehabilitation Involving Personal Tele robotics –SCRIPT"SCRIPT Project (FP7-ICT-288698) € 207.064
- AI-MIND "Digital diagnostics – developing tools for supporting clinical decisions by integrating various diagnostic data". AI-MIND. Toral European commission funding € 13.998.862,50, San Raffaele Unit funding € 543.437,50
- PON 2010, NEUROSTAR: Neuroscienze e sviluppo di Sistemi, Tecnologie e procedure Avanzate per diagnosi/prognosi precoci, Recupero funzionale e contenimento del danno di soggetti con gravi disabilità da malattie degenerative del sistema nervoso centrale o da gravi cerebrolesioni acquisite. € 540.712,25
- Bando MERIT 2008
Approccio integrato clinico e sperimentale allo studio dell'invecchiamento cerebrale e delle malattie neurodegenerative: basi molecolari, epidemiologia genetica, neuroimaging multimodale e farmaco genetica – Integrated experimental and clinic approach to the study of brain ageing and neurodegeneration: molecular basis, genetic epidemiology and pharmacogenetics . € 1.089.000,00
- Ricerca Finalizzata Bando 2007 RF-ISR-2008-1154932, Combined multimodal approach evaluation of residual neural plasticity as potential tool to predict recovery in brain-injured patients. € 291.000
- MIUR – Fondi FOE , 2020 Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie neurodegenerative € 260.000
- Progetto Ricerca Finalizzata Bando 2008 – Sezione Giovani Ricercatori GR-2008-1143090, Does rehabilitation with a 10-Hz sensory stimulation improve brain rhythms and cognitive-motor performance in neurological patients? Towards Internet-based clinical applications at subjects' home € 410.146
- Progetto Ricerca Finalizzata Bando 2009 RF-2009-1528677, Transcranial stimulation for inducing sleep: Effectiveness of tDCS and TMS techniques. € 229.144,00
- Progetto Ricerca Finalizzata Bando 2009 – Sezione Giovani ricercatori GR-2009-1591615, Neurocontrolled mechatronic prosthesis (NEMESIS) € 519.458,00
- Progetto Ricerca Finalizzata 2010 RF-2010-2319113, GRID-based system for the evaluation of the effects of cognitive rehabilitation in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. € 241.340
- Progetto Ricerca Finalizzata 2011 – sezione Giovani Ricercatori GR-2011-02352674, Daily at-home follow-up of Parkinson's Disease patients motor performance through robotic and portable devices. € 147.857,79
- Progetto Ricerca Finalizzata Bando 2013 – Sezione Giovani Ricercatori NEUROMASTER: NEUROnavigated MAgnetic STimulation in patients with mild-moderate Alzheimer disease combined with Effective cognitive Rehabilitation. Codice GR-2013-02358430. € 194.790,00
- Progetto Ricerca Finalizzata Bando 2016 – Sezione Giovani Ricercatori Neuroimaging biomarkers toward an optimized and personalized Action Observation treatment in chronic stroke patients: New strategies to maximize the efficacy of upper limb functional rehabilitation. € 219.695,00
- Progetto Ricerca Finalizzata Bando 2016 – Sezione Giovani Ricercatori GR-2016-02361802, Prediction of conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's disease based on TMS-EEG biomarkers. € 117.750,00
- Fondazione G.B. Baroni – Bando 2020 Stimolazione tDCS per la riabilitazione nei soggetti colpiti da ictus con deficit dell'arto superiore € 50.000

Research funding Scientific Institute San Raffaele, 5.800.000 Euro

Academic research Funds

► European Commission	► 2010	6 progetti finanziati	euro	119,785
► University & Research Ministry	► 2011	32 progetti finanziati	euro	150,273
► Health Ministry	► 2012	25 progetti finanziati	euro	321,973
	► 2013	28 progetti finanziati	euro	1,072,436
	► 2014	38 progetti finanziati	euro	551,889
	► 2015	45 progetti finanziati	euro	411,398
	► 2016	26 progetti finanziati	euro	700,398
	► 2017	10 progetti finanziati	euro	206,300
	► 2018	2 progetti finanziati	euro	3,669,000
	► 2019	Interceptor	euro	4,337,000

RESEARCH FUNDING FROM CATHOLIC UNIVERSITY: about 10.500.000 Euros

EDUCATION AND TRAINING

Honours in Medicine & Surgery at Catholic University of Rome [1974]

Resident in Neurology & PhD at Catholic University of Rome graduated with honours [1974 – 1978]

LANGUAGE SKILLS Mother tongue(s): Italian

Other language(s):

English

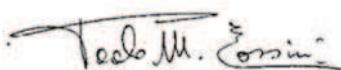
LISTENING C2 READING C2 WRITING C2

SPOKEN PRODUCTION C2 SPOKEN INTERACTION C2

DIGITAL SKILLS

Microsoft Word / Microsoft Office / Microsoft Excel / Outlook / Microsoft Powerpoint / Skype / Zoom/ Google Docs / Google Drive / Organizational and planning skills

Personal data: I hereby authorize the use of my personal data in accordance to the GDPR 679/16 - "European regulation on the protection of personal data".

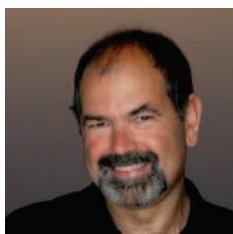


Signature: _____

Date 17. March.2022, Rome

PERSONAL INFORMATION

FABRIZIO STOCCHI



IRCCS San Raffaele, Via della Pisana 235 - 00163, Rome, Italy

+39.06.52252311 +39.335.8412976

fabrizio.stocchi@uniroma5.it; fabrizio.stocchi@sanraffaele.it

[State personal website\(s\)](#)

M | 22/SEP/1958 /Italian

Enterprise	University	EPR
<input type="checkbox"/> Management Level	X Full professor	<input type="checkbox"/> Research Director and 1st level Technologist / First Researcher and 2nd level Technologist
<input type="checkbox"/> Mid-Management Level	<input type="checkbox"/> Associate Professor	<input type="checkbox"/> Level III Researcher and Technologist
<input type="checkbox"/> Employee / worker level	<input type="checkbox"/> Researcher and Technologist of IV, V, VI and VII level / Technical collaborator	<input type="checkbox"/> Researcher and Technologist of IV, V, VI and VII level / Technical collaborator

WORK EXPERIENCE

Institution Name	University of I' Aquila		
Job Title/Position		Date	1979-1983
Brief Description	Clinical Internship and academic appointments		
Institution Name	King's College Hospital - London		
Job Title/Position	Research S.H.O., Dept. of Neurology	Date	1984-1985
Brief Description	Clinical Internship and academic appointments		
Institution Name	Dept. of Neurological Sciences, University of Rome		
Job title/Position	Research fellow	Date	1985-1986
Brief Description	Clinical Internship and academic appointments		
Institution Name	King's College Hospital - London		
JobTitle/Position	Research S.H.O., Dept. of Neurology	Date	1986-1987
Brief Description	Clinical Internship and academic appointments		
Institution Name	Dept. of Neuroscience, University of Rome "La Sapienza"		
JobTitle/Position	Neurologist	Date	1987-1990
Brief Description	Clinical Internship and academic appointments		
Institution Name	National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London		
JobTitle/Position	Research Registrar	Date	1990-1992
Brief Description	Clinical Internship and academic		
Institution Name	Dept. of Neuroscience, University of Rome		
JobTitle/Position	Research Registrar	Date	1992-1993
Brief Description	Clinical Internship and academic		
Institution Name	IRCCS "Neuromed" Pozzilli, (IS)		
JobTitle/Position	Research supervisor	Date	1995-2005
Brief Description	Clinical Internship and academic		
Institution Name	IRCCS "San Raffaele" Pisana (RM)		
JobTitle/Position	Director of Clinical Trial Center and Movement Disorder Center	Date	2006 - ongoing
Brief Description	Clinical Internship and academic		
JobTitle/Position	Professor of Neurology	Date	2015 - ongoing
Brief Description	University Telematica San Raffaele		

EDUCATION AND TRAINING

Institution Name	University of l'Aquila, Faculty of Medicine		
Date	28 th July, 1983	Qualification	Medicine and Surgery Degree
Institution Name	University of Rome "La Sapienza"		
Date	24 th July, 1987	Qualification	Specialization in Neurology
Institution Name	University of Catania		
Date	1989-1992	Qualification	Ph.D in Neurobiology

PERSONAL SKILLS

Mother tongue Italian

Other language English

TechnologyTransfer skills Replace with pregresse esperienze e competenze tecnico scientifiche e di trasferimento tecnologico (brevetti, sw registrati, poli, spin off, ...)

Higher Education&Trainingskills GCP Training completed + E6 (R2) (last on 17 JAN 2022)

Project Management skills Principal Investigator in more than 100 Clinical Trial (phase II, III and IV) in the past 10 years in Movement Disorders, Neurodegenerative Disease and Psychiatric disorders.

ADDITIONAL INFORMATION

Publication Track record

Official H index: 62.0 - 16720 Citations (Scopus)**Source: Scopus - Scopus Author Id: 7005546848****ORCID ID: 0000-0002-5763-0033 - RESEARCH ID: K-5089-2016**

Collaborations

Scientific cooperation agreement and Exanche of researchers between "National Research Council (CNR)" and "British Council" from 08/1986 to 11/1986
 Referee activity for the Editorial Board of several international journals
 Romanian Academy of Medical Sciences - Member of Honour, from 10/2002
 The Movement Disorder Society - Member of the Scientific Issues Committee, from 01/2003 to 12/2004
 The Movement Disorder Society - Member of the Archives Committee, form 01/2012
 Co-Chairman conference of THE PONTIFICAL ACADEMY OF SCIENCES 5-6 Aprile 2011

Publication

Subcutaneous Levodopa Infusion for Parkinson's Disease: 1-Year Data from the Open-Label BeyoND Study. Poewe W, Stocchi F, Arkadir D, Ebersbach G, Ellenbogen AL, Giladi N, Isaacson SH, Kieburz K, LeWitt P, Olanow CW, Simuni T, Thomas A, Zlotogorski A, Adar L, Case R, Oren S, Fuchs Orenbach S, Rosenfeld O, Sasson N, Yardeni T, Espay AJ; BeyoND study group. *Mov Disord*. 2021 Sep 8. doi: 10.1002/mds.28758. Online ahead of print. PMID: 34496081

Effect of family history, occupation and diet on the risk of Parkinson disease: A case-control study. Torti M, Fossati C, Casali M, De Pandis MF, Grassini P, Radicati FG, Stirpe P, Vacca L, Iavicoli I, Leso V, Ceppi M, Bruzzone M, Bonassi S, Stocchi F. *PLoS One*. 2020 Dec 17;15(12):e0243612. doi: 10.1371/journal.pone.0243612

Overnight switch from rasagiline to safinamide in parkinson's disease patients with motor fluctuations: A tolerability and safety study. Stocchi F, Vacca L, Grassini P, Tomino C, Caminiti G, Casali M, D'Antoni V, Volterrani M, Torti M. *Eur J Neurol.* 2020 Sep 22. doi: 10.1111/ene.14552

Clinical and pharmacokinetics equivalence of multiple doses of levodopa benserazide generic formulation vs the originator (Madopar). Torti M, Alessandroni J, Bravi D, Casali M, Grassini P, Fossati C, Ialongo C, Onofri M, Radicati FG, Vacca L, Bonassi S, Stocchi F. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Aug 4. doi: 10.1111/bcp.14086. [Epub ahead of print] PMID:31378952

Extensive validation study of the Parkinson's Disease Composite Scale. Martinez-Martin P, Radicati FG, Rodriguez Blazquez C, Wetmore J, Kovacs N, Ray Chaudhuri K, Stocchi F; PDCS European Study Group. *Eur J Neurol.* 2019 Oct;26(10):1281-1288.

Continuous versus intermittent oral administration of levodopa in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A pharmacokinetics, safety, and efficacy study. Warren Olanow C, Torti M, Kieburtz K, Leinonen M, Vacca L, Grassini P, Heller A, Heller E, Stocchi F. *Mov Disord.* 2019 Mar;34(3):425-429. doi: 10.1002/mds.27610. Epub 2019 Jan 17.

Opicapone for the management of end-of-dose motor fluctuations in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Reichmann H, Stocchi F, Tolosa E, Poewe W. *Expert Rev Neurother.* 2017 Jul;17(7):649-659. Epub 2017 Jun 5. PMID:28580819

Randomized trial of preladenant, given as monotherapy, in patients with early Parkinson disease. Stocchi F, Rascol O, Hauser RA, Huyck S, Tzontcheva A, Capece R, Ho TW, Sklar P, Lines C, Michelson D, Hewitt DJ; Preladenant Early Parkinson Disease Study Group. *Neurology.* 2017 Jun 6; 88(23): 2198-2206. Epub 2017 May 10. PMID: 28490648

A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire MH, Ellenbogen A, Leinonen M, Hampson NB, DeFeo-Fraulini T, Freed MI, Kieburtz KD. *Mov Disord.* 31(9):1356-65; 2016

L-Dopa Pharmacokinetic Profile with Effervescent Melevodopa/Carbidopa versus Standard-Release Levodopa/Carbidopa Tablets in Parkinson's Disease: A Randomised Study. Stocchi F, Vacca L, Grassini P, Pawsey S, Whale H, Marconi S, Torti M. *Parkinsons Dis.* doi: 10.1155/2015/369465; 2015

Neuroprotection in Parkinson's disease: a difficult challenge. Stocchi F. *Lancet Neurol.* 14(8); 780-1; 2015

Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients. Stocchi F, Hsu A, Khanna S, Ellenbogen A, Mahler A, Liang G, Dillmann U, Rubens R, Kell S, Gupta S. *Parkinsonism Relat Disord.* 20; 1335-40; 2014

Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, Fabbriani G, Pacchetti C, Pezzoli G, Tessitore A, Canesi M, Iannaccone C, Zappia M; For the FORTE Study Group. *Neurology.* 15; 83(3): 215-20; 2014

Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: The DEEP study. Stocchi F, Antonini A, Barone P, Tinazzi M, Zappia M, Onofri M, Ruggieri S, Morgante L, Bonuccelli U, Lopiano L, Pramstaller P, Albanese A, Attar M, Posocco V, Colombo D, Abbruzzese G; DEEP study group. *Parkinsonism Relat Disord.* 20(2): 204-11; 2014

AFQ056 in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia: 13-week, randomized, dose-finding study. Stocchi F, Rascol O, Destee A, Hattori N, Hauser RA, Lang AE, Poewe W, Stacy M, Tolosa E, Gao H, Nagel J, Merschhemke M, Graf A, Kenney C, Trenkwalder C. *Mov Disord.* 28(13): 1838-46; 2013

Move for Change Part II: a European survey evaluating the impact of the EPDA Charter for people with Parkinson's disease. Stocchi F, Bloem BR. *Eur J Neurol.* 20(3): 461-472; 2013

Acconsenso al trattamento dei dati personali presenti nel mio curriculum vitae in base all'art. 13 del D. Lgs. 196/2003 e all'art. 13 GDPR 679/16

Prof. Fabrizio Stocchi MD PhD Roma 20 April 2022

F. Stocchi

Allegato B

Linee Guida Rendicontazione



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Linee guida per la gestione e rendicontazione del Progetto:Nuovi biomarker diagnostici e terapeutici delle malattie neurodegenerative

PREMESSA

Le presenti Linee Guida intendono costituire uno strumento d'indirizzo per la gestione progettuale e la corretta compilazione delle tabelle di rendicontazione dei costi sostenuti durante lo svolgimento delle attività di ricerca svolte dall'IRCCS San Raffaele Pisana (in rappresentanza di Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Medicina dei Sistemi; Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Neuroscienze; Sapienza Università, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sezione di Microbiologia; Università Telematica San Raffaele; (in seguito IRCCS) e il CNR Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica IRIB

CRITERI GENERALI DI GESTIONE

Modalità di erogazione del contributo

Le quote di finanziamento verranno erogate all'IRCCS San Raffaele Pisana, in qualità di Capofila in ragione del piano finanziario indicato nella convenzione e della erogazione del contributo da parte del MIUR in favore del CNR.

Rimodulazioni progettuali

Fermo restando il conseguimento degli obiettivi progettuali, eventuali rimodulazioni economiche di progetto nel limite del 10% della singola voce di spesa, dovranno essere unicamente e tempestivamente comunicate, attraverso l'IRCCS San Raffaele Pisana, dal Responsabile di progetto all'Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica IRIB del CNR.

Le rimodulazioni eccedenti la soglia del 10% della singola voce di spesa dovranno essere adeguatamente motivate e sottoposte, attraverso l'IRCCS San Raffaele Pisana in qualità di Capofila, all'Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica IRIB del CNR.

Eventuali rimodulazioni scientifiche di progetto dovranno essere presentate, attraverso l'IRCCS San Raffaele Pisana, all'Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica IRIB del CNR, corredate di relazione illustrativa.

CRITERI GENERALI DI RENDICONTAZIONE

Il processo di monitoraggio e rendicontazione

L'Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica IRIB del CNR convocherà semestralmente il Responsabile di progetto al fine di monitorare lo stato di avanzamento delle attività progettuali.

A tale fine, il Responsabile di progetto dovrà produrre una sintetica relazione sullo stato di avanzamento delle attività e delle spese sostenute, evidenziando brevemente i risultati conseguiti e gli eventuali scostamenti rispetto al progetto approvato.

La rendicontazione tecnico-scientifica delle attività svolte e la rendicontazione economica dovrà essere redatta secondo le tempistiche indicate nella Convenzione e secondo le istruzioni contenute nelle presenti Linee Guida e presentata all'Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica IRIB del CNR, utilizzando eventuali format predisposti dal MIUR.

Impegni

I costi dovranno derivare da atti giuridicamente vincolanti (contratti, lettere di incarico, ecc.) da cui risulti chiaramente l'oggetto della prestazione o fornitura, il suo importo, la sua pertinenza al progetto.

Criterio di cassa

In linea generale i costi saranno riconosciuti solo se effettivamente sostenuti dall'Ente/Istituto/Società/ecc. cui afferisce l'unità finanziata. Varrà cioè per essi il criterio di "cassa", con le sole eccezioni degli oneri differiti per il personale. Le fatture e gli altri titoli di

spesa di cui non si dia dimostrazione inequivoca dell'avvenuto pagamento alla presentazione del rendiconto contabile saranno escluse dai costi ammissibili.

Vigenza temporale dei progetti

Saranno riconosciuti solo costi attinenti allo svolgimento delle attività espressamente indicate nel progetto e sostenute nel periodo di vigenza dello stesso.

I.V.A.

I costi riguardanti le diverse tipologie di spesa dovranno considerarsi al netto di I.V.A. nel caso in cui tale imposta risulti trasferibile in sede di presentazione della dichiarazione periodica.

Dovranno considerarsi invece comprensivi di I.V.A. nel caso in cui tale imposta non sia trasferibile (è questo, ad esempio, il caso delle Università statali, degli Enti pubblici di Ricerca, delle Istituzioni ospedaliere e di tutti gli altri soggetti pubblici).

Dichiarazioni

Al fine dell'accettazione, inoltre, ogni rendicontazione dovrà contenere un'apposita dichiarazione, rilasciata dal rappresentante legale (o suo delegato) dell'istituzione beneficiaria del contributo, attestante:

- che nello svolgimento delle attività di progetto sono state rispettate tutte le norme di legge e regolamentari vigenti;
- che per le spese rendicontate, tutte effettivamente sostenute, non sono stati ottenuti o richiesti ulteriori rimborsi e/o contributi;

Documentazione

Tutta la documentazione tecnica, scientifica e contabile (fatture, ricevute, giustificativi di spesa, eccetera) a supporto delle rendicontazioni dovrà essere conservata in originale da IRCCS San Raffaele Pisana per tutta la durata della realizzazione del progetto e per i cinque anni successivi alla chiusura del progetto.

CRITERI RELATIVI ALLE SINGOLE VOCI DI SPESA

Personale

Questa voce comprende il personale dipendente, sia a tempo indeterminato che a tempo determinato, in organico delle Istituzioni partecipanti al progetto.

Il costo relativo al personale dipendente (a tempo indeterminato e a tempo determinato) è definito, per ogni persona impiegata nel progetto, in base alle ore lavorate, valorizzate attraverso le tabelle standard di costo orario.

Spese generali

L'importo della voce in oggetto è calcolato forfettariamente nella misura del 20% del costo totale del progetto.

Spese per il funzionamento dell'Infrastruttura di ricerca

Questa voce comprende le spese per Servizi di supporto all'Animal facility quali: Assistenza Tecnica, Manutenzioni, Smaltimento Rifiuti speciali, costi energetici di funzionamento, pulizia e sanificazione degli ambienti, Disinfestazione.

Consulenze scientifiche

Questa voce comprende le spese per prestazioni a carattere scientifico rese da persone fisiche o da qualificati soggetti con personalità giuridica privati o pubblici, e inerenti le attività progettuali.

Dovrà essere riportata la denominazione del soggetto erogatore della prestazione, l'attività svolta nel progetto, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

Altre prestazioni di terzi

Questa voce comprende le spese per prestazioni di servizi di tipo non scientifico, e legate comunque alle finalità del progetto, rese da persone fisiche o da soggetti aventi personalità giuridica.

Dovrà essere riportata la denominazione del soggetto erogatore della prestazione, l'attività svolta nel progetto, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.

Altri costi funzionali al progetto

Questa voce comprende le spese per l'acquisto di materiale durevole, materie prime, componenti, semilavorati, materiali di consumo specifico.

Dovrà essere riportata una descrizione del bene acquistato, il numero e la data della fattura e la data di pagamento della fattura.