

Linea di ricerca 5: Patologie muscolari e neurologiche

Titolo

Studi genetico-funzionali, morfologici e clinico-riabilitativi nelle malattie neurologiche e muscolari pediatriche

Coordinatori

Dottor Pasquale Striano, Dottor Claudio Bruno

Descrizione del progetto (Generalità e obiettivi)

L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica.

Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.

Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.

Responsabili Scientifici del Progetto

Professor Carlo Minetti – U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Dottor Armando Cama – U.O.C. Neurochirurgia

Professoressa Edvige Veneselli – U.O.C. Neuropsichiatria infantile

Dottor Andrea Rossi – U.O.C. Neuroradiologia

Dottor Paolo Moretti – U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione

Dottor Claudio Bruno - U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative

Dottor Federico Zara – U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze

Dottor Carlo Gandolfo – U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia Intervenzionale

Attività 2015

U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari - Direttore: Professor Carlo Minetti

L'obiettivo generale della linea è l'avanzamento delle conoscenze nel settore che riguarda le neuroscienze dell'età evolutiva, con particolare riferimento alle malattie neuromuscolari e neurodegenerative di origine genetica, attraverso un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti clinico-laboratoristici, neuropsicologici, neuroradiologici, neurochirurgici e riabilitativi. L'indirizzo della linea è quello di una ricerca eziopatogenetica di alta specializzazione applicata alla clinica ed orientata verso una ricaduta assistenziale diagnostica e terapeutica. Lo scopo finale dei gruppi di ricerca è di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie mediante una efficace assistenza socio-sanitaria e la razionalizzazione e riduzione dei costi socio-sanitari diretti e indiretti, nonché di quelli intangibili connessi con i problemi culturali, sociali, scolastici e lavorativi dei piccoli pazienti. A tal fine i gruppi di lavoro sono quindi attivamente impegnati alla realizzazione dei suddetti obiettivi:

- Integrare le diverse attività diagnostiche (Elettrofisiologia, Neuroradiologia, Genetica) per migliorare la capacità diagnostica dell' UO.

- Innalzamento degli standard qualitativi del servizio per la gestione di pazienti ad alta complessità per garantire ai pazienti della Regione Liguria alti livelli assistenziali e attrarre pazienti provenienti da altre Regioni.
- Elaborazione di linee-guida sull'uso delle terapie, farmacologiche e non, anche finalizzate ad una razionalizzazione dei costi.

U.O.C. Neurochirurgia - Direttore: Dottor Armando Cama

Linea di ricerca 1. Sono stati sequenziati gli esomi di sette individui di due famiglie multiplex (con più di un individuo affetto) con Malformazione di Chiari I (MCI), e di un caso familiare di Schizencefalia (SCH) (tre individui affetti e due non affetti) usando la piattaforma Illumina. Sono state selezionate le varianti rare (MAF<0,01) trasmesse dai genitori affetti ai probandi, secondo un modello di trasmissione autosomico dominante, privilegiando le varianti con un impatto sulla funzione proteica (nonsense, frameshift, di splicing e missenso) e che potessero avere una plausibilità biologica in base alla funzione, al pattern di espressione genica e a modelli animali della patologia. Per quanto riguarda la MCI, sono state validate mediante Sanger 9 varianti missenso a carico dei geni: *DKK1*, *FBN3*, *MATN3*, *ITG10*, *LRP4*, *BMP1*, *EXT2*, *ITGAD*, *FHOD3*. In base alla predizione *in silico*, le mutazioni a carico di *DKK1* e *LRP4* sono quelle più deleterie per la funzione proteica. E' degno di nota che entrambe queste proteine svolgano un ruolo chiave nell'inibizione del pathway Wnt canonico che controlla lo sviluppo del mesoderma cranico. Nella famiglia con SCH, sono emerse 5 varianti rare missenso, danneggianti la funzione proteica *in silico*, che sono state confermate con Sanger: *COL24A1*, *PCDHGA1*, *PCDHGB4*, *CNTNAP2* e *PLECTIN*. In base all'espressione e alla funzione genica, le varianti più significative sembrano essere quelle a carico dei primi 3 geni.

Linea di ricerca 2. Moyamoya (MM) è una rara vasculopatia che determina ictus nei bambini. Esistono due varianti principali la forma sindromica MMS e la forma idiopatica MMD. Poco è noto sulla MMS, mentre la maggior parte degli studi riguardano la MMD, in particolare nella popolazione asiatica dove le mutazioni a carico del gene *RNF213* sembrano avere effetto fondatore. E' stato effettuato il sequenziato (mediante NGS su piattaforma Ion, Thermo-Fisher) delle regioni codificanti (CDS) dei geni *RNF213*, *TGFB1* e *PDGFRB* in 21 bambini italiani affetti da Moyamoya (MM); per 8 di loro sono stati indagati anche i genitori per un totale di 35 casi. Sono state identificate 2 nuove mutazioni patogenetiche a carico del gene *RNF213* in 2 pazienti MM (rispettivamente MMS e MMD). Inoltre è stata identificata una nuova mutazione patogenetica a carico del gene *PDGFRB* in un ulteriore paziente affetto da MMS. Non sono state trovate alterazioni a carico del *TGFB1*. Questi risultati possono dimostrare che: (1) l'eziologia della MM negli asiatici diverge da quella caucasica; (2) non sembrano esserci differenze supplementari tra MMD e MMS.

U.O.C. Neuropsichiatria infantile - Direttore: Professoressa Edvige Veneselli

Epilessia: è stato elaborato l'outcome delle crisi correlate alla lesionectomia in bambini con epilessia, polimicrogiria e tumori glioneurali; si sono effettuati trials terapeutici innovativi; si sono svolti studi sulla diagnosi ed il trattamento di inconsuete manifestazioni parossistiche non epilettiche in soggetti con gravi encefalopatie epilettiche; si sono diagnosticate forme di condizioni genetiche molto rare, con collaborazioni internazionali.

Neuroimmunologia: si sono migliorati i protocolli terapeutici delle Encefaliti immunomediate; si è partecipato ai lavori del Gruppo italiano Sclerosi multipla pediatrica.

Patologie della fossa cranica posteriore: si è valutato il significato del riscontro di ipertrofia olivare nella nostra casistica di patologia cerebellare, quale possibile indicatore di specifiche affezioni .

Disturbi dello Spettro Autistico: si è proseguita l'analisi dei dati biologici, genetici ed elettroclinici in un'ampia casistica per identificazione di forme sintomatiche inconsuete; si è elaborata una App per gestione dei disturbi comportamentali basata sulla Token economy; si è effettuato uno studio collaborativo con l'IIT sul funzionamento dei neuroni a specchio nella programmazione di atti motori in rapporto alle prassie, con gruppo controllo; si è avviato un protocollo terapeutico per soggetti con iperattività in comorbilità.

Malattie Rare neurologiche: sono effettuati studi per avanzamento della definizione clinica, neuroradiologica e laboratoristica della correlazione fenotipo-genotipo di varie forme, in alcune malattie metaboliche (con riscontro di un nuovo allele mutante doppio omozigote MCOLN1 nella Mucopolipidosis IV) e genetiche (delezione interstiziale [6q21q22.1](#); delezione interstiziale de novo 1p31.1p31.3); nell'Emiplegia alternante si è delineato il profilo clinico dei pz con mutazioni ATP1A3 (studio internazionale innovativo) e si

è evidenziata un'insufficiente riserva di ripolarizzazione cardiaca all'ECG, con collaborazioni internazionali; nella Sindrome di Rett si è evidenziato un marker di stress ossidativo, alterato nei soggetti con scoliosi e si sono evidenziati i farmaci antiepilettici maggiormente efficaci e meglio tollerati in un'ampia esperienza casistica nazionale.

Quest'anno infine: abbiamo organizzato un *Congresso internazionale*, 4th European Congress on Rett Syndrome, Rome, 30.10/1.11.2015, con Edvige Veneselli Scientific Committee President; *due Convegni nazionali*, "I Disturbi della Condotta Alimentare: Percorsi di cura in Liguria", 26.5.2015, e "Adolescenza, terra di mezzo. Rete dei Servizi e Comunità, 4.12.2015, Genova; siamo stati riconosciuti dalla Società Italiana di Neurofisiologia Clinica, *Centro Certificato per il Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, avanzamento nelle metodiche di monitoraggio intraoperatorio in Pediatria* (maturazione ed eccitabilità corticale, maturazione delle vie spinali).

U.O.C. Neuroradiologia - Direttore: Dottor Andrea Rossi

IMAGING MULTIPARAMETRICO MULTIMODALE RM-PET DEI TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI

La linea di ricerca è stata mirata allo sviluppo di un modello diagnostico integrato PET ed RM nella valutazione dei tumori cerebrali diffusamente infiltranti.

In tale modello ci si è avvalsi del ruolo sinergico di metodiche RM avanzate (imaging di diffusione, perfusione con tecnica arterial spin labeling e di spettroscopia) e della PET con 18F-DOPA (tracciante amino-acidico).

Tale modello ha consentito di valutare in maniera non invasiva ed "in vivo" aspetti microstrutturali, emodinamici e soprattutto metabolici della neoplasie gliali infiltranti pediatriche in fase di caratterizzazione tumorale, nel monitoraggio post-trattamento, nel planning pre-chirurgico e a fini di stratificazione prognostica.

Il suddetto approccio integrato rappresenta uno dei principali avanzamenti nello scenario diagnostico neuro-oncologico pediatrico e i risultati ottenuti costituiscono una solida base di riferimento per successivi studi di "radio-genomica" e, possibilmente, per la validazione di agenti "teranostici".

NEUROIMAGING AVANZATO

DTI nei neonati pretermine e nelle malformazioni:

- valutazione multiparametrica del tensore
 - studio di gruppo con metodo statistico TBSS
 - trattografia deterministica e probabilistica

Perfusione: - Adeguamento metodologico e tecnico della perfusione DSC – T2* al paziente pediatrico con patologia oncologica e vascolare-ischemica

- Introduzione studio non invasivo del CBF con tecnica pASL

BOLD: Introduzione di task sensitivo-motorio passivo in pazienti sedati e non per planning neurochirurgico in campo oncologico ed epilettologico

- Introduzione metodo di analisi Resting State in pazienti con anoressia nervosa e nei neonati pretermine

Morfometria: - Introduzione di analisi voxel based morphometry per lo studio volumetrico e la segmentazione dei tessuti cerebrali

Tali tecniche sono state adottate per lo studio della prematurità, in ambito oncologico nei tumori diffusi sovratentoriali in associazione alla DOPA-PET, in ambito malformativo specie per le anomalie della placca commissurale telencefalica, in NPI per le anoressiche, nel planning prechirurgico delle epilessie e per lo studio di diverse patologie vascolari, specie il Moya-Moya.

U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione - Direttore: Dottor Paolo Moretti

In fase di chiusura i progetti STARC (sistema di teleassistenza attività riabilitative domiciliari) e ACIRAS (ausili cibernetici riabilitativi arto superiore) con il consorzio Si4Life e in collaborazione con DIBRIS, Iit e DINOGLI. Completato studio sulla terapia con percezione visiva e sonora nella riabilitazione dell'arto superiore paretico in bambini con paralisi cerebrale infantile in collaborazione con IIT (in fase di completamento la stesura del primo articolo). In corso studio analisi strumentale del movimento del neonato pretermine in collaborazione con le U.O. di Patologia Neonatale dell'istituto Gaslini, con l'Iit. In corso studio di modellazione dell'articolazione tibio-tarsica con l'analisi strumentale del movimento nell'artrite reumatoide

giovanile in collaborazione con la clinica pediatrica II dell'Istituto Gaslini e l'U.O. di Riabilitazione dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma. In corso progetti sull'introduzione di nuove metodiche nel trattamento della spasticità, dell'epilessia e tumori intra-midollari in collaborazione con l'U.O. di Neurochirurgia e nell'ambito della collaborazione Internazionale con Il Cincinnati Children Hospital.

U.O.S.D. Centro Traslationale di Miologia e Patologie Neurodegenerative – Direttore: Dottor Claudio Bruno

L'attività di ricerca clinica e scientifica è stata svolta nel corso dell'anno nell'ambito del Dip. di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Istituto e presso il Lab. di Patologia Muscolare e Neurogenetica-UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari (Prof. C. Minetti, Dottori F. Zara e E. Gazzo), in collaborazione con centri specialistici nazionali ed internazionali.

Il principale progetto triennale riguardava lo sviluppo di nuove strategie assistenziali e diagnostico-terapeutiche e fisiopatologiche -nel paziente con patologia neuromuscolare, con particolare riferimento alle distrofie muscolari e all'atrofia muscolare spinale (SMA).

In linea con quanto prodotto negli ultimi anni, in collaborazione con il Policlinico A. Gemelli di Roma, nell'ambito di network nazionali, sono state elaborate misure di 'outcome' per pazienti con distrofia muscolare e SMA, e sono stati effettuati studi di storia naturale per la distrofia muscolare di Duchenne.

Per quel che concerne l'attività di ricerca di base, abbiamo dimostrato che l'inibizione farmacologica dei recettori purinergici P2X in topi *mdx*, un modello spontaneo di deficit di distrofina, attraverso l'utilizzo della molecola oATP, (i) incrementa la forza muscolare che è stata valutata attraverso la prova hangwire, (ii) migliora la morfologia muscolare (oATP ha indotto una diminuzione dei nuclei centralizzati e della variabilità miofibrillare) e (iii) aumenta il potenziale rigenerativo (gli animali trattati con oATP mostrano un maggior numero di cellule positive al marcatore miogenina). Inoltre, l'effetto benefico esercitato dall'inibizione purinergica è risultato associato a una riduzione del numero e delle aree di infiltrati infiammatori reattivi nei gastrocnemii, tibiali anteriori e diaframmi e ha condotto ad una diminuzione dei livelli di trascritti per interleuchina (IL) -1 e IL -6 a livello muscolare. Infine abbiamo evidenziato un aumento della presenza di Tregs ad azione progenerativa.

Questi dati rappresentano un approccio terapeutico promettente per la distrofia muscolare di Duchenne.

Il dr. Bruno è attualmente responsabile dei seguenti progetti di trial terapeutici per pazienti con distrofia muscolare di Duchenne e SMA:

- “A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel, three-arm, placebo-controlled study of tadalafil in patients with Duchenne muscular dystrophy”;
- “A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy”.
- “Multicenter, open label, single arm study to evaluate long term safety, tolerability, and effectiveness of 10 mg/kg olesoxime in patients with SMA”.

L'Unità Operativa partecipa a network clinici nazionali ed internazionali nell'ambito di patologie neuromuscolari e metaboliche: -membro del consorzio europeo “EUROMAC”, registro di pazienti affetti da Glicogenosi Muscolare (<http://euromacregistry.eu/>); -partner del progetto Telethon GSP13002 “Development of an Italian Clinical Network for Spinal Muscular Atrophy”.

U.O.S.D. Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze - Direttore: Dottor Federico Zara

Nel corso del 2015 sono stati condotti studi afferenti a due principali linee di ricerca

– **Identificazione di geni per patologie Neurologiche e Muscolari rare del bambino.**

A tal fine è stata utilizzata la tecnica del sequenziamento dell'esoma in combinazione a diversi approcci: homozygosity mapping per patologie recessive, sequenziamento dell'esoma in lontani parenti per patologie dominanti, sequenziamento dell'esoma in triadi probando-genitori per patologie sporadiche. Nel corso del 2015 sono stati identificati i geni KCNA2 e SLC6A1 per nuove forme di encefalopatia epilettica ed è in fase di valutazione il gene QSOX1 per una rara forma recessiva con anomalie neurologiche multiple.

– **Caratterizzazione funzionale di mutazioni geniche attraverso lo sviluppo di cellule umane neuronali indotte**

Nel corso del 2015 sono stati messe a punto protocolli per il differenziamento di cellule neuronali umane indotte (iNeurons) da cellule pluripotenti adulte (hiPSC) riprogrammate da fibroblasti di pazienti affetti da epilessia con crisi neonatali da mutazioni nel gene PRRT2. Analisi morfologiche (es. arborizzazione dendritica), dell'espressione di specifici marker neuronali (es. MAP2, NeuN), elettrofisiologiche (es. correnti del sodio, eccitabilità) e della connettività sinaptica hanno evidenziato la capacità dei protocolli sviluppati di generare iNeurons fisiologicamente maturi da cellule somatiche adulte riprogrammate. Sono attualmente in corso le analisi comparative tra le proprietà funzionali degli iNeurons di soggetti con mutazioni PRRT2 e individui di controllo per identificare specifici anomalie della fisiologia neuronale associati a deficit di PRRT2.

– **Studi di farmacogenomica nelle Epilessie per lo studio dei fattori di suscettibilità alla risposta ai farmaci antiepilettici (AED) e agli eventi avversi.**

Lo studio è stato condotto all'interno del progetto Europeo EpiPGX. Lo studio coinvolge più di 7000 soggetti europei con epilessia, di cui 600 provenienti da centri italiani coordinati dalla Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze. I casi sono stati tipizzati mediante tecnologia SNP array ed analizzati mediante la metodologia GWAS in relazione alla diversa risposta ai AED e agli eventuali eventi avversi. Lo studio ha consentito di rilevare la presenza di specifici fattori di suscettibilità per alcune specifiche eventi avversi: psicosi/Levitiracetam, rash cutanei/Fenitoina, tremore/Valproato. Non sono stati identificati al contrario fattori di predittivi dell'efficacia della risposta farmacologica.

U.O.S.D. Centro di Neuroradiologia e Radiologia Intervenzionale – Direttore: Dottor Carlo Gandolfo

Rivalutazione sistematica dei numerosi casi di patologia vascolare intracranica nota con il nome di "dilatazione aneurismatica dell'ampolla di Galeno" che sono afferiti al nostro Istituto.

Elenco pubblicazioni scientifiche (anno 2015)

Autori	Titolo	Rivista	IF Grezzo	IF Min.
Accogli A, Pacetti M, Fiaschi P, Pavanello M, Piatelli G, Nuzzi D, Baldi M, Tassano E, Severino M, Allegri AE, Capra V.	Association of achondroplasia with sagittal synostosis and scaphocephaly in two patients, an underestimated condition?	AM J MED GENET A 2015; 167A: 646-652.	2,159	2
Allache R, Wang M, De Marco P, Merello E, Capra V, Kibar Z.	Genetic studies of ANKRD6 as a molecular switch between Wnt signaling pathways in human neural tube defects.	BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 20-26.	2,089	2
Armaroli A, Trabanelli C, Scotton C, Venturoli A, Selvatici R, Brisca G, Merlini L, Bruno C, Ferlini A, Gualandi F.	Paternal germline mosaicism in collagen VI related myopathies.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 533-536.	2,301	3
Astrea G, Pecini C, Gasperini F, Brisca G, Scutifero M, Bruno C, Santorelli FM, Cioni G, Politano L, Chilosi AM, Battini R.	Reading impairment in Duchenne muscular dystrophy: A pilot study to investigate similarities and differences with developmental dyslexia.	RES DEV DISABIL 2015; 45-46: 168-177.	1,887	1
Bechi G, Rusconi R, Cestè S, Striano P, Franceschetti S, Mantegazza M.	Rescuable folding defective NaV1.1 (SCN1A) mutants in epilepsy: properties, occurrence, and novel rescuing strategy with peptides targeted to the endoplasmic reticulum.	NEUROBIOL DIS 2015; 75: 100-114.	5,078	3

Belcastro V, Giordano L, Pruna D, Peruzzi C, Madeddu F, Accorsi P, Gobbi G, Verrotti A, Striano P.	Do pure absence seizures occur in myoclonic epilepsy of infancy? A case series. N	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 24: 8-11.	1,822	2
Belcastro V, Striano P, Parisi P.	Is It Migralepsy? Still Don't Know.	HEADACHE 2015; 55(10): 1446-1447.	2,758	4
Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, Trucco F, Derchi ME, Andaloro A, Assereto Sa, Morcaldi G, Pedemonte M, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C.	Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNA ^{Leu} ((UUR)) 3271T>C MELAS mutation.	BIOCHEM BIOPH RES CO 2015; 458: 601-604.	2,297	2
Campbell DD, Porsch RM, Cherny SS, Capra V, Merello E, De Marco P, Sham PC, Garcia-Barceló MM.	Cost effective assay choice for rare disease study designs.	ORPHANET J RARE DIS 2015; 10: 10.	3,358	6
Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, Nguyen J, Robbiano A, Zara F, Specchio N, Mecarelli O, Smith RL, Leventer RJ, Moller RS, Nikanorova M, Dimova P, Jordanova A, Petrou S; EuroEPINOMICS Rare Epilepsy Syndrome Myoclonic-Astatic Epilepsy & Dravet working group, Helbig I, Striano Pasquale, Weckhuysen S, et al.	Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures.	AM J HUM GENET 2015; 96: 808-815.	10,931	8
Cianchetti C, Messina P, Pupillo E, Crichiutti G, Baglietto MG, Veggiotti P, Zamponi N, Casellato S, Margari L, Erba G, Beghi E; TASCA study group.	The perceived burden of epilepsy: Impact on the quality of life of children and adolescents and their families.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 24: 93-101.	1,822	2
Dazzo E, Fanciulli M, Seriola E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, Di Bonaventura C, Luisi C, Pasini E, Striano S, Striano P, Coppola G, Chiavegato A, Radovic S, Spadotto A, Uzzau S, La Neve A, Giallonardo AT, Mecarelli O, Tosatto SC, Ottman R, Michelucci R, et al.	Heterozygous Reelin Mutations Cause Autosomal-Dominant Lateral Temporal Epilepsy.	AM J HUM GENET 2015; 96: 992-1000.	10,931	4
Dazzo E, Santulli L, Posar A, Fattouch J, Conti S, Lodén-van Straaten M, Mijalkovic J, De Bortoli M, Rosa M, Millino C, Pacchioni B, Di Bonaventura C, Giallonardo AT, Striano S, Striano P, Parmeggiani A, Nobile C.	Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): novel structural and single-nucleotide LGI1 mutations in families with predominant visual auras. Epilepsy Res.	EPILEPSY RES 2015; 110: 132-138.	2,015	1
de Llano CT, Campuzano O, Pérez-Serra A, Mademont I, Coll M, Allegue C, Iglesias A, Partemi S, Striano P, Oliva A, Brugada R.	Further evidence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 25: 65-67.	1,822	1

Fattori F, Maggi L, Bruno C, Cassandrini D, Codemo V, Catteruccia M, Tasca G, Berardinelli A, Magri F, Pane M, Rubegni A, Santoro L, Ruggiero L, Fiorini P, Pini A, Mongini T, Messina S, Brisca G, Colombo I, Astrea G, Fiorillo C, Bragato C, et al.	Centronuclear myopathies: genotype-phenotype correlation and frequency of defined genetic forms in an Italian cohort.	J NEUROL 2015; 262: 1728-1740.	3,377	3
Franzoni E, Matricardi S, Di Pisa V, Capovilla G, Romeo A, Tozzi E, Pruna D, Salerno GG, Zamponi N, Accorsi P, Giordano L, Coppola G, Cerminara C, Curatolo P, Nicita F, Spalice A, Grosso S, Pavone P, Striano Pa, Parisi P, Boni A, Gobbi G, et al.	Refractory absence seizures: An Italian multicenter retrospective study.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 660-664.	2,301	3
Gazzerro E, Baldassari S, Assereto S, Fruscione F, Pistorio A, Panicucci C, Volpi S, Perruzza L, Fiorillo C, Minetti C, Traggiati E, Grassi F, Bruno C.	Enhancement of Muscle T Regulatory Cells and Improvement of Muscular Dystrophic Process in mdx Mice by Blockade of Extracellular ATP/P2X Axis.	AM J PATHOL 2015; 185: 3349-3360.	4,591	6
Graziano A, Bianco F, D'Amico A, Moroni I, Messina S, Bruno C, Pegoraro E, Mora M, Astrea G, Magri F, Comi GP, Berardinelli A, Moggio M, Morandi L, Pini A, Petillo R, Tasca G, Monforte M, Minetti C, Mongini T, Ricci E, Gorni K, et al.	Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: a population study.	NEUROLOGY 2015; 84: 904-911.	8,185	4
Jaffer F, Avbersek A, Vavassori R, Fons C, Campistol J, Stagnaro M, De Grandis E, Veneselli E, Rosewich H, Gianotta M, Zucca C, Ragona F, Granata T, Nardocci N, Mikati M, Helseth AR, Boelman C, Minassian BA, Johns S, Garry SI, Scheffer IE, Gourfinkel-An I, et al.	Faulty cardiac repolarization reserve in alternating hemiplegia of childhood broadens the phenotype.	BRAIN 2015; 138: 2859-2874.	9,196	4
Jissendi-Tchofo P, Severino M, Nguema-Edzang B, Toure C, Soto Ares G, Barkovich AJ.	Update on neuroimaging phenotypes of mid-hindbrain malformations.	NEURORADIOLOGY 2015; 57: 113-138.	2,485	4
Lal D, Pernhorst K, Klein KM, Reif P, Tozzi R, Toliat MR, Winterer G, Neubauer B, Nürnberg P, Rosenow F, Becker F, Lerche H, Kunz WS, Kurki MI, Hoffmann P, Becker AJ, Perucca E, Zara F, Sander T, Weber YG.	Extending the phenotypic spectrum of RBFOX1 deletions: Sporadic focal epilepsy.	EPILEPSIA 2015; 56(9): e129-e133.	4,571	3

Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, Kibaek M, von Spiczak S, Weckhuysen S, Frangu M, Neubauer BA, Uldall P, Striano P, Zara F, MAE working group of the EuroEPINOMICS RES Consortium, Kleiss R, Simpson M, Muhle H, Nikanorova M, Jepsen B, Tommerup N, Stephani U, et al.	The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome.	EPILEPSIA 2015; 56(12): e203-e208.	4,571	3
Legati A, Giovannini D, Nicolas G, Lopez-Sainchez U, Quintajns B, Oliveira JR, Sears RL, Ramos EM, Spiteri E, Sobrido MJ, Carracedo A, Castro-Fernandez C, Cubizolle S, Fogel BL, Goizet C, Jen JC, Kirdlar S, Lang AE, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Paucar M, Paulson H, Pariente J, Richard AC, Salins NS, Simpson SA, Striano P, et al.	Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export.	NAT GENET 2015; 47: 579-581.	29,352	7,5
Lemay P, Guyot MC, Tremblay E, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Henrion E, Diallo O, De Marco P, Merello E, Massicotte C, Désilets V, Michaud JL, Rouleau GA, Capra V, Kibar Z.	Loss-of-function de novo mutations play an important role in severe human neural tube defects.	J MED GENET 2015; 52: 493-497.	6,335	3
Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi MM, Ruggieri M, Catassi C.	Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity.	NUTRIENTS 2015; 7: 5532-5539.	3,27	2
Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi G, Donati M, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Santorelli F, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Bello L, Caldarazzo Ienco E, Cardaioli E, Catteruccia M, Da Pozzo P, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino M, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G.	Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion.	J NEUROL 2015; 262: 1301-1309.	3,377	3
Merello E, Mascelli S, Raso A, Piatelli G, Consales A, Cama A, Kibar Z, Capra V, Marco P.	Expanding the mutational spectrum associated to neural tube defects: literature revision and description of novel VANGL1 mutations.	BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 51-61.	2,089	2
Miceli F, Striano P, Soldovieri MV, Fontana A, Nardello R, Robbiano A, Bellini G, Elia M, Zara F, Tagliatalata M, Mangano S.	A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability.	EPILEPSIA 2015; 56: e15-e20.	4,571	6

Mirabelli-Badenier ME, Morana G, Bruno C, Di Rocco M, Striano P, De Grandis E, Veneselli E, Rossi A, Biancheri R.	Inferior olivary nucleus involvement in pediatric neurodegenerative disorders: does it play a role in neuroimaging pattern-recognition approach?	NEURO-PEDIATRICS 2015; 46: 104-109.	1,24	2
Mirabelli-Badenier ME, Severino M, Tappino BA, Tortora D, Camia F, Zanaboni C, Brera F, Priolo E, Rossi A, Biancheri R, Di Rocco M, Filocamo M.	A novel homozygous MCOLN1 double mutant allele leading to TRP channel domain ablation underlies Mucopolipidosis IV in an Italian Child.	METAB BRAIN DIS 2015; 30: 681-686.	2,638	2
Moller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, van Kempen MJ, Klinkenberg S, Andrews I, Kelley K, Ronen GM, Callen D, McMahon JM, Yendle SC, Carvill GL, Mefford HC, Nabbout R, Poduri A, Striano P, Baglietto MG, Zara F, Smith NJ, et al.	Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies.	EPILEPSIA 2015; 56: e114-e120.	4,571	6
Morana G, Piccardo A, Garrè ML, Nobili F, Rossi A.	Late Persistent Increased Putaminal 18F-DOPA Uptake Following Ipsilateral Frontal Resection: Evidence for Corticostriatal Synaptic Plasticity?	CLIN NUCL MED 2015; 40: e451-e452.	3,931	6
Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garre' ML, Rossi A.	Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study.	NEURO-ONCOLOGY 2015; 17: 1637-1647.	6,776	6
Mumoli L, Tarantino P, Michelucci R, Bianchi A, Labate A, Franceschetti S, Marini C, Striano P, Gagliardi M, Ferlazzo E, Sofia V, Pennese L, Annesi G, Aguglia U, Guerrini R, Zara F, Gambardella A; Genetic Commission, Italian League	No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy.	EPILEPSIA 2015; 56: e40-e43.	4,571	3
Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, Heinzen EL, Fons C, Sisodiya S, de Vries B, Goubau C, Weckhuysen S, Kemlink D, Scheffer I, Lesca G, Rabilloud M, Klich A, Ramirez-Camacho A, Ulate-Campos A, Campistol J, Giannotta M, Moutard ML, Doummar D, Hubsch-Bonneaud C, Jaffer F, Cross H, Gurrieri F, Tiziano D, Nevsimalova S, Nicole S, Neville B,...The Italian IBAHC Consortium	Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood-a study of 155 patients.	THER ADV GASTROENTER 2015; 10: 123.	3,925	6

Pane M, Fanelli L, Mazzone ES, Olivieri G, D'Amico A, Messina S, Scutifero M, Battini R, Petillo R, Frosini S, Sivo S, Vita GL, Bruno C, Mongini T, Pegoraro E, De Sanctis R, Gardani A, Berardinelli A, Lanzillotta V, Carlesi A, Viggiano E, Cavallaro F, et al.	Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test.	NEUROMUSCULAR DISORD 2015; 25: 749-753.	2,638	2
Parisi P, Verrotti A, Costa P, Striano P, Zanus C, Carrozzi M, Raucci U, Villa MP, Belcastro V.	Diagnostic criteria currently proposed for "ictal epileptic headache": Perspectives on strengths, weaknesses and pitfalls.	SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 31: 56-63.	1,822	1
Partemi S, Vidal M, Striano P, Campuzano O, Allegue C, Pezzella M, Elia M, Parisi P, Belcastro V, Casellato S, Giordano L, Mastrangelo M, Pietrafusa N, Striano S, Zara F, Bianchi A, Buti D, La Neve A, Tassinari C, Oliva A, Brugada R.	Genetic and forensic implications in epilepsy and cardiac arrhythmias: a case series	INT J LEGAL MED 2015; 129: 495-504.	2,714	3
Pavanello M, Melloni I, Antichi E, Severino M, Ravegnani M, Piatelli G, Cama A, Rossi A, Gandolfo C.	Sinus pericranii: diagnosis and management in 21 pediatric patients.	J NEUROSURG-PEDIATR 2015; 15: 60-70.	1,482	4
Pavanello M, Severino M, D'Antiga L, Castellan L, Calvi A, Colledan M, Gandolfo C.	Pretransplant management of basilar artery aneurysm and moyamoya disease in a child with Alagille syndrome.	LIVER TRANSPLANT 2015; 21: 1227-1230.	4,241	6
Piard J, Aral B, Vabres P, Holder-Espinasse M, Mégarbané A, Gauthier S, Capra Valeria, Pierquin G, Callier P, Baumann C, Pasquier L, Baujat G, Martorell L, Rodriguez A, Brady AF, Boralevi F, González-Enseñat MA, Rio M, Bodemer C, Philip N, Cordier MP, Goldenberg A, Demeer B, Wright M, Blair E, Puzenat E, Parent P, Sznajer Y, Francannet C, DiDonato N, Boute O, Barlogis V, Moldovan O, Bessis D, Coubes C, Tardieu M, Cormier-Daire V, Sousa AB, Franques J, Toutain A, Tajir M, Elalaoui SC, Geneviève D, Thevenon J, Courcet JB, Rivière JB, Collet C, Gigot N, Faivre L, Thauvin-Robinet C.	Search for ReCQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes.	CLIN GENET 2015; 87: 244-251.	3,931	3
Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Baglietto MG, Hayek Y, Traverso M, Giacomini T, Giordano L, Renieri A, Russo S, Canevini M, Veneselli E.	Antiepileptic drugs in Rett Syndrome.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 446-452.	2,301	6

Roosing S, Hofree M, Kim S, Scott E, Copeland B, Romani M, Silhavy JL, Rosti RO, Schroth J, Mazza T, Miccinilli E, Zaki MS, Swoboda KJ, Milisa-Drautz J, Dobyns WB, Mikati MA, Incecik F, Azam M, Borgatti R, Romaniello R, Boustany RM, Clericuzio CL, D'Arrigo S, Stromme P, Boltshauser E, Stanzial F, Mirabelli-Badenier ME, et al.	Functional genome-wide siRNA screen identifies KIAA0586 as mutated in Joubert syndrome.	ELIFE 2015; 30: 4.	9,322	4
Rossi Andrea	Pediatric Spinal Infection and Inflammation.	NEUROIMAG CLIN N AM 2015; 25: 173-191.	1,527	2
Salvarinova R, Ye CX, Rossi A, Biancheri R, Roland EH, Pavlidis P, Ross CJ, Tarailo-Graovac M, Wasserman WW, van Karnebeek CD.	Expansion of the QARS deficiency phenotype with report of a family with isolated supratentorial brain abnormalities.	NEUROGENETICS 2015; 16: 145-149.	2,884	2
Sanchez-Montanez A, Morana G, Mancardi MM, Janis S, Severino M, Verrina E, Rossi A.	Reversible cerebral vasoconstriction mimicking posterior reversible encephalopathy syndrome in an infant with end-stage renal disease.	CEPHALALGIA 2015; 35: 1031-1033.	4,891	6
Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, Falsaperla R, Capovilla G, Beccaria F, Mancardi MM, Santangelo G, Giunta L, Boniver C, Cantalupo G, Cappellari A, Costa P, Dalla Bernardina B, Dilena R, Natali Sora MG, Pelizza MF, Pruna D, Serino D, Vanadia F, Vigevano F, Zamponi N, Zanusi C, Toldo I, Suppiej A.	Paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series.	EUR J PAEDIATR NEURO 2015; 19: 453-463.	2,301	3
Schwartz ES, Rossi A.	Congenital spine anomalies: the closed spinal dysraphisms.	PEDIATR RADIOL 2015; 45: S413-S419.	1,57	4
Severino M, Consales A, Doglio M, Tortora D, Morana G, Barra S, Nozza P, Garré ML.	Intradural Extramedullary Ependymoma with Leptomeningeal Dissemination: The First Case Report in a Child and Literature Review.	WORLD NEUROSURG 2015; 84: 865.e13-9.	2,878	6
Striano P, Serioli E, Santulli L, Manna I, Labate A, Dazzo E, Pasini E, Gambardella A, Michelucci R, Striano S, Nobile C.	DEPDC5 mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy.	EPILEPSIA 2015; 56: 168-171.	4,571	6
Tarailo-Graovac M, Sinclair G, Stockler-Ipsiroglu S, Van Allen M, Rozmus J, Shyr C, Biancheri R, Oh T, Sayson B, Lafek M, Ross CJ, Robinson WP, Wasserman WW, Rossi A, van Karnebeek CD.	The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency.	ORPHANET J RARE DIS 2015; 10: 23.	3,358	3

<p>Tonni G, Bonasoni MP, De Felice C, Rossi A, Tonni S.</p>	<p>Histopathological Findings in Spontaneous Hematoma of the Umbilical Cord: Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in a Term Survived Newborn.</p>	<p>AM J FOREN MED PATH 2015; 36: 254-256.</p>	<p>0,701</p>	<p>1</p>
<p>Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, Giordano L, Traverso M, Accorsi P, Cappelletti S, Claps DJ, Vigeveno F, Zara F, Specchio N.</p>	<p>CHD2 mutations are a rare cause of generalized epilepsy with myoclonic-atonic seizures.</p>	<p>EPILEPSY BEHAV 2015; 51: 53-56.</p>	<p>2,257</p>	<p>4</p>
<p>Varsani H, Charman SC, Li CK, Marie SK, Amato AA, Banwell B, Bove KE, Corse AM, Emslie-Smith AM, Jacques TS, Lundberg IE, Minetti C, Nennesmo I, Rushing EJ, Sallum AM, Sewry C, Pilkington CA, Holton JL, Wedderburn LR; UK Juvenile Dermatomyositis Research Group.</p>	<p>Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease.</p>	<p>ANN RHEUM DIS 2015; 74: 204-210.</p>	<p>10,377</p>	<p>8</p>
<p>Vecchio D, Daga A, Carra E, Marubbi D, Raso A, Mascelli S, Nozza P, Garre' ML, Pitto F, Ravetti JL, Vagge S, Corvò R, Profumo A, Baio G, Marcello D, Frosina G.</p>	<p>Pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy on pediatric tumors of the glioma radiosensitizer KU60019.</p>	<p>INT J CANCER 2015; 136: 1445-1457.</p>	<p>5,085</p>	<p>6</p>
<p>Verrotti A, Carelli A, di Genova L, Striano P.</p>	<p>Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review.</p>	<p>SEIZURE-EUR J EPILEP 2015; 32: 78-83.</p>	<p>1,822</p>	<p>2</p>
<p>Verrotti A, Cusmai R, Laino D, Falsaperla R, Margari L, Rizzo R, Savasta S, Grosso S, Striano P, Belcastro V, Franzoni E, Curatolo P, Giordano L, Freri E, Matricardi S, Pruna D, Toldo I, Tozzi E, Lobefalo L, Operto F, Altobelli E, Chiarelli F, Spalice A.</p>	<p>Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome.</p>	<p>J NEUROL 2015; 262: 116-123.</p>	<p>3,377</p>	<p>3</p>
<p>Wang M, De Marco P, Merello E, Drapeau P, Capra V, Kibar Z.</p>	<p>Role of the planar cell polarity gene Protein tyrosine kinase 7 in neural tube defects in humans.</p>	<p>BIRTH DEFECTS RES A 2015; 103: 1021-1027.</p>	<p>2,089</p>	<p>2</p>