



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

PROCEDURA PUBBLICA DI SELEZIONE FINALIZZATA AL RECLUTAMENTO DI UN RICERCATORE A TEMPO DETERMINATO PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA, DIPARTIMENTO DINOEMI - SETTORE SCIENTIFICO – DISCIPLINARE MED/38 - SETTORE CONCORSUALE 06/G1 D.R. N. 3550 DEL 27/7/2018

VERBALE DELLA II SEDUTA

Il giorno 31 ottobre 2018, alle ore 11, presso la Direzione Universitaria della UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, DINOEMI - Università degli Studi di Genova, Istituto G. Gaslini, Via G. Gaslini 5, 16147 Genova, ha luogo la seconda riunione della Commissione giudicatrice della procedura pubblica di selezione di cui al titolo.

I componenti della Commissione, presa visione dell'elenco dei candidati ammessi, dichiarano che non sussistono situazioni di incompatibilità tra di essi o con i concorrenti, ai sensi degli art. 51 e 52 del codice di procedura civile.

La Commissione prende atto della documentazione presentata dai candidati e, in modo particolare, dei titoli e delle pubblicazioni che saranno discussi dai medesimi.

Il Presidente ricorda preliminarmente gli adempimenti previsti dall'art. 7 del bando in parola.

In modo particolare fa presente che a seguito della discussione pubblica di cui sopra la Commissione dovrà attribuire un punteggio ai titoli e a ciascuna pubblicazione.

Sono esclusi esami scritti e orali, ad eccezione della prova orale volta ad accertare l'adeguata conoscenza della lingua straniera. Detta prova avviene contestualmente alla discussione dei titoli e delle pubblicazioni.

Sulla base dei punteggi complessivi assegnati, la Commissione individuerà il vincitore.

I candidati sono stati inoltre informati che la mancata presentazione alla convocazione per la discussione dei titoli e delle pubblicazioni sarà considerata esplicita e definitiva manifestazione della volontà di rinunciare alla procedura.

La Commissione procederà, pertanto, alla valutazione dei titoli e delle pubblicazioni limitatamente ai candidati che saranno presenti alla predetta convocazione.

La Commissione risulta presente al completo e, pertanto, la seduta è valida

L'aula è aperta al pubblico e di capienza idonea ad assicurare la massima partecipazione.

Risultano presenti i seguenti candidati dei quali viene accertata l'identità personale mediante esibizione di documento di identità valido:

Dott.ssa FIORILLO CHIARA

Dott. SALPIETRO DAMIANO VINCENZO

Contestualmente alla discussione dei titoli e delle pubblicazioni di ciascun candidato viene effettuata la prova orale volta ad accertare l'adeguata conoscenza della lingua straniera, così come previsto nel bando.

Espletate le discussioni con i candidati, sulla base della predeterminazione effettuata durante la prima seduta, la Commissione attribuisce i punteggi ai titoli e a ciascuna pubblicazione di cui all'Allegato B che fa parte integrante del presente verbale.

Sulla base dei punteggi complessivi assegnati, la Commissione, con deliberazione assunta a all'unanimità, indica vincitore il Dott. Vincenzo Salpietro Damiano
La seduta è tolta alle ore 13.30.

Letto, approvato e sottoscritto seduta stante.

La Commissione

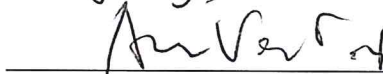
Prof. Carlo Minetti



Prof. Ugo Ramenghi



Prof. Alberto Verrotti di Pianella





UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

ALLEGATO B

Punteggi attribuiti collegialmente sui titoli e sulla produzione scientifica dei candidati:

Candidato: FIORILLO CHIARA

Punteggi attribuibili a ciascuna categoria di titoli (fino a un massimo di punti 50):

1	Dottorato di ricerca o equipollenti, ovvero, per i settori interessati, il diploma di specializzazione medica o equivalente, conseguito in Italia o all'estero	max punti 10
	<i>Dottorato di ricerca o Diploma di specializzazione congruente al SSD MED/38</i>	Punti 10
	<i>Dottorato di ricerca o Diploma di specializzazione non congruente al SSD MED/38</i>	Punti 2

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- La candidata ha conseguito il Diploma di Specializzazione in Neurologia presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II con tesi dal titolo: "Le distrofie muscolari dei cingoli da mutazione della calpaina-3, studio biotico e biochimico", nel novembre 2004.

Diploma di Specializzazione in SSD congruente al MED/38: punti 10

- La candidata ha conseguito il titolo di Dottore di Ricerca in Neuroscienze svolto presso Telethon Institute of Genetic and Medicine (TIGEM) e Servizio di Neurofisiopatologia dell'Università di Napoli Federico II, con discussione della tesi "Studio di correlazione genotipo-fenotipo nelle distrofie muscolari dei cingoli (LGMD) in una popolazione italiana".

Dottorato di ricerca congruente al SSD MED/38: punti 10

Punti attribuiti: 10

2	attività didattica a livello universitario in Italia o all'estero	max punti 5
	<i>Affidamenti in Corsi di Studio di 1° e 2° livello (lauree triennali, lauree magistrali, comprese le attività di cui all'ex Art. 33)</i>	Punti 2
	<i>Affidamenti presso Scuole di Specializzazione</i>	Punti 2
	<i>Master di 1° e 2° livello</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata ha svolto la seguente attività didattica a livello universitario in Italia:

- Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Genova negli A.A. 2016/2017 e 2017/2018: attività seminariale e professionale a piccoli gruppi nel corso integrato di Pediatria.

punti 2

Punti attribuiti: 2

3	documentata attività di formazione o di ricerca presso qualificati istituti italiani o stranieri	max punti 12
	<i>Titolare di Ricercatore tipo A</i>	Punti 4/anno
	<i>Titolarità di Assegni di Ricerca</i>	Punti 1/anno o fr>6m
	<i>Titolarità di Borse di Studio o contratti per attività di formazione e ricerca in Italia</i>	Punti 0,5/anno
	<i>Contratti di studio e ricerca presso Istituti di Ricerca qualificati stranieri</i>	Punti 1/anno

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata ha presentato le seguenti titolarità di Assegni di Ricerca:

- dal 31/3/2015 al 31/12/2017 Assegnista di Ricerca presso l'Università degli Studi di Genova - Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI) - UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari e Laboratorio di Patologia Muscolare: punti 3
- dal 2/4/2013 all'1/3/2014 Assegnista di Ricerca presso l'Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno infantili (DINOEMI) - UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari e Laboratorio di Patologia Muscolare: punti 1

La candidata ha presentato i seguenti contratti di studio e ricerca presso Istituti di Ricerca italiani e stranieri:

- dall'1/4/2014 al 31/3/2015 contratto di collaborazione a progetto presso IRCCS Istituto G. Gaslini Genova: punti 0,5
- da settembre 2006 a giugno 2008 e da settembre 2009 a gennaio 2010 rispettivamente Research Visiting Fellow presso l'Institute of Human Genetic, New Castle University, Regno Unito (Prof. K. Bushby) con attività di Laboratorio (Immunofluorescenza, Western Blot e studi cellulari su fibroblasti) e clinica (ambulatorio malattie muscolari, distrofia FSHD e distrofie dei cingoli) e Research Visiting Fellow (Honorary Contract) presso il Laboratorio di Neuropatologia del R&J Hospital, Oswestry, Regno Unito (Prof. C. Sewry) con attività di diagnostica e ricerca tramite analisi istopatologiche su biopsie muscolari in sospette distrofie muscolari, miopatie congenite e miopatie metaboliche, in particolare studio di popolazione di pazienti affetti da miopatie "central core" e mutazioni del gene RYR1: punti 2
- da giugno 2008 a giugno 2009 contratto di ricerca della Fondazione Telethon per curare il registro dei pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker: punti 0,5

Punti attribuiti: 7

4	documentata attività in campo clinico relativamente ai settori concorsuali nei quali sono richieste tali specifiche competenze	max punti 6
	<i>Attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto nel SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 1/anno
	<i>Attività clinica nel contesto di attività di ricerca nel SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 0,3/anno
	<i>Attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto in settori affini con il SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 0.3/anno
	<i>Attività clinica nel contesto di attività di ricerca in settori affini con il SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 0.1/anno

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata ha presentato la seguente attività clinica nel contesto di attività di ricerca nel SSD MED/38:

- dal 2/4/2013 all'1/3/2014 e dal 31/3/2015 al 31/12/2017, in qualità di Assegnista di ricerca, attività clinica presso la UO di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari e Laboratorio di Patologia Muscolare punti 0,9 (3 anni + 8 mesi)

La candidata ha presentato la seguente attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto in settori congruenti con il SSD MED/38:

- da febbraio 2010 a marzo 2013 Dirigente Medico presso l'Unità Complessa di Medicina Molecolare e Malattie Neuromuscolari e Responsabile del Laboratorio di Miopatologia della UOC di Medicina Molecolare e Malattie Neuromuscolari presso IRCCS Stella Maris di Pisa: punti 0,9

Punti attribuiti: 1,8

5	organizzazione, direzione e coordinamento di gruppi di ricerca nazionali e internazionali, o partecipazione agli stessi	max punti 10
	<i>Direzione, coordinamento in progetti di ricerca internazionali</i>	Punti 3/progetto
	<i>Direzione, coordinamento o partecipazione a progetti di ricerca nazionali</i>	Punti 1/progetto
	<i>Coordinamento o partecipazione a progetti scientifici comunque di interesse del settore disciplinare</i>	Punti 0.5/progetto
	<i>Coordinamento o partecipazione a sperimentazione cliniche controllate</i>	Punti 0.25/progetto

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Direzione, coordinamento o partecipazione a progetti di ricerca nazionali

La candidata ha presentato la partecipazione ai seguenti Progetti di ricerca nazionali:

- Principal Investigator del Progetto Telethon Exploratory 2012 GEP120019 dal titolo “Exploring mitochondrial dysfunction in calpain-3 related myopathy”: punti 1
- Co-Investigatore del Progetto Telethon UILDM 2011 GUP11002J dal titolo “Assessment of Upper Limb function in non-ambulant Duchenne Muscular Dystrophy”: punti 1
- Principal Investigator della Ricerca finalizzata Giovani Ricercatori 2012 dal titolo “Integrated “omic” approach to explore pathogenesis and clinical variability of Facio-Scapulo-Humeral Muscular Dystrophy”: punti 1

Coordinamento o partecipazione a sperimentazione cliniche controllate

La candidata ha presentato la partecipazione in qualità di Trial Coordinator dello Studio Sperimentale Multicentrico di fase II del farmaco PF-06252616 (Pfizer) in bambini affetti da Distrofia muscolare di Duchenne svolto presso la UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari del DINO GMI: punti 0,25

Punti attribuiti: 3,25

6	relatore a congressi e convegni nazionali e internazionali	max punti 5
	<i>Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali in qualità di relatore</i>	Punti 0,2
	<i>Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali con presentazione di contributi scientifici in forma di comunicazione orale</i>	Punti 0,1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata ha presentato la Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali in qualità di relatore ai seguenti Congressi:

- Relatore al Corso di Aggiornamento in tema di malattie neuromuscolari. Savona, 23 giugno 2018. Argomento: “Nuovi sviluppi della distrofia di Duchenne” punti 0.2
- Organizzatore e Relatore del Corso di formazione teorico e pratica in miopatia AIM 2018, Genova 5 giugno 2018 punti 0.2
- Relatore alla VIII Riunione annuale dell’Associazione Italiana Nervo periferico, Roma 19-21 aprile 2018. Argomento: “Distal Spinal Muscular Atrophy (Dsma) phenotypes in children”. punti 0.2
- Relatore alla XV Conferenza Internazionale di Parent Project, 17 marzo 2017. Argomento: “Le donne portatrici”: punti 0.2
- Relatore al Convegno “Percorsi di vita & Miotonie” presso il Policlinico Gemelli, Roma, 2 marzo 2017. Argomento: “Una diagnosi precoce come migliore linea di partenza”: punti 0.2
- Relatore al XVI Congresso AIM, Lecce, giugno 2016. Argomento “Correlazione genotipo-fenotipo nelle miopatie congenite”: punti 0.2
- Relatore al Corso “Update sulla distrofia muscolare di Duchenne. La diagnosi, i percorsi assistenziali, le nuove terapie”, marzo 2016: punti 0.2
- Relatore al Corso pregressuale “Cause periferiche di lattante ipotonico”, XLI Congresso SINP, novembre 2015: punti 0.2
- Relatore al XV Congresso AIM, Napoli, maggio 2015. Argomento: “Difetti della MYH7, studio di popolazione”: punti 0.2
- Relatore al XL Congresso SINP, Palermo, Novembre 2014. Argomento: “Ruolo della biopsia muscolare nella diagnostica delle miopatie”: punti 0.2

Punti attribuiti: 2

7	premi e riconoscimenti nazionali e internazionali per attività di ricerca	max punti 2
	<i>Premi nazionali ed internazionali per attività di ricerca congruente al SSD MED/38</i>	Max punti 1
	<i>ASN per la categoria di II fascia nel settore Med/38</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

La candidata non ha presentato premi nazionali ed internazionali per attività di ricerca congruente al SSD MED/38

TOTALI PUNTI (titoli) 26,05

Punteggio attribuito alle pubblicazioni scientifiche (fino a un massimo di 50 punti – NUMERO MASSIMO DI PUBBLICAZIONI STABILITO NEL BANDO 12)

1	Publicazioni su riviste nazionali e internazionali	max punti 30
	<i>Originalità dei risultati e rigore metodologico espresso e congruenza al SSD di riferimento ovvero alle tematiche interdisciplinari ad esso correlate.</i>	Punti 0.4/publicazione
	<i>Rilevanza scientifica della collocazione editoriale della pubblicazione;</i>	Bassa:0,1 Media: 0,5 Alta: 1 Molto alta: 1,5 Outstanding: 3
	<i>Apporto individuale del candidato (primo e ultimo nome)</i>	Punti 0.5/publicazione

1) Pubblicazione

Traverso M, Assereto S, Baratto S, Iacomino M, Pedemonte M, Diana MC, Ferretti M, Broda P, Minetti C, Gazzero E, Madia F, Bruno C, Zara F, **Fiorillo C**. Clinical and molecular consequences of exon 78 deletion in DMD gene. J Hum Genet. 2018 Jun;63(6):761-764.

IF 2.942

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come ultimo nome
punti 1,4

2) Pubblicazione

Severino M, Lualdi S, **Fiorillo C**, Striano P, De Toni T, Peluso S, De Michele G, Rossi A, Filocamo M, Bruno C. Unusual white matter involvement in EAST syndrome associated with novel KCNJ10 mutations. J Neurol. 2018 Jun;265(6):1419-1425.

IF 3.783

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 0,9

3) Pubblicazione

Fattori F, **Fiorillo C**, Rodolico C, Tasca G, Verardo M, Bellacchio E, Pizzi S, Ciolfi A, Fagiolari G, Lupica A, Broda P, Pedemonte M, Moggio M, Bruno C, Tartaglia M, Bertini E, D'Amico A. Expanding the histopathological spectrum of CFL2-related myopathies. Clin Genet. 2018 Jun;93(6):1234-1239.

IF 3.512

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 0,9

4) Pubblicazione

Iacomino M, **Fiorillo C**, Torella A, Severino M, Broda P, Romano C, Falsaperla R, Pozzolini G, Minetti C, Striano P, Nigro V, Zara F. Spinal motor neuron involvement in a patient with homozygous PRUNE mutation. Eur J Paediatr Neurol. 2018 May;22(3):541-543.

IF 2.362

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 0,9

5) Pubblicazione

Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, Pedemonte M, Trovato R, Ruggiero L, Vercelli L, D'Amico A, Tasca G, Pane M, Fanin M, Bello L, Broda P, Musumeci O, Rodolico C, Messina S, Vita GL, Sframeli M, Gibertini S, Morandi L, Mora M, Maggi L, Petrucci A, Massa R, Grandis M, Toscano

A, Pegoraro E, Mercuri E, Bertini E, Mongini T, Santoro L, Nigro V, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C; Italian Network on Congenital Myopathies. MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. Orphanet J Rare Dis. 2016 Jul 7;11(1):91.

IF 3.607

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,4

6) Pubblicazione

Fiorillo C, Moro F, Brisca G, Accogli A, Trucco F, Trovato R, Pedemonte M, Severino M, Catala M, Capra V, Santorelli FM, Bruno C, Rossi A, Minetti C. Beyond spinal muscular atrophy with lower extremity dominance: cerebellar hypoplasia associated with a novel mutation in BICD2. Eur J Neurol. 2016 Apr;23(4):e19-21.

IF 4.621

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,9

7) Pubblicazione

Papa R, Madia F, Bartolomeo D, Trucco F, Pedemonte M, Traverso M, Broda P, Bruno C, Zara F, Minetti C, **Fiorillo C**. Genetic and Early Clinical Manifestations of Females Heterozygous for Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. Pediatr Neurol. 2016 Feb;55:58-63.

IF 2.398

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come ultimo nome
punti 0,9

8) Pubblicazione

Covone AE, **Fiorillo C**, Acquaviva M, Trucco F, Morana G, Ravazzolo R, Minetti C. WES in a family trio suggests involvement of TECPR2 in a complex form of progressive motor neuron disease. Clin Genet. 2016 Aug;90(2):182-5.

IF 3.512

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 0,9

9) Pubblicazione

Fiorillo C, Moro F, Yi J, Weil S, Brisca G, Astrea G, Severino M, Romano A, Battini R, Rossi A, Minetti C, Bruno C, Santorelli FM, Vallee R. Novel Dynein DYNC1H1 Neck and Motor Domain Mutations Link Distal Spinal Muscular Atrophy and Abnormal Cortical Development. Hum Mutat. 2014 Mar;35(3):298-302.

IF 5.359

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,9

10) Pubblicazione

Fiorillo C, Moro F, Astrea G, Morales MA, Baldacci J, Marchese M, Scapolan S, Bruno C, Battini R, Santorelli FM. Novel mutations in the fukutin gene in a boy with asymptomatic hyperCKemia. Neuromuscul Disord. Neuromuscul Disord. 2013 Dec;23(12):1010-5.

IF 2.487

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,4

11) Pubblicazione

Trovato R, Astrea G, Bartalena L, Ghirri P, Baldacci J, Giampietri M, Battini R, Santorelli FM, **Fiorillo C**. Elevated Serum Creatine Kinase and Small Cerebellum Prompt Diagnosis of Congenital Muscular Dystrophy due to FKRP Mutations. J Child Neurol. 2014 Mar;29(3):394-8.

IF 1.665

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come ultimo nome
punti 1,0

12) Pubblicazione

Fiorillo C, Moro F, Brisca G, Astrea G, Nesti C, Bálint Z, Olschewski A, Meschini MC, Guelly C, Auer-Grumbach M, Battini R, Pedemonte M, Romano A, Menchise V, Biancheri R, Santorelli FM, Bruno C. TRPV4 mutations in children with congenital distal spinal muscular atrophy. Neurogenetics. 2012 Aug;13(3):195-203.

IF 3.090

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,4

Punti totali 14,9

2	Qualità della produzione scientifica nel suo complesso (valutazione collegiale della commissione totale)	max punti 20
	<i>Medio-bassa</i>	Punti 2
	<i>Alta</i>	Punti 5
	<i>Molto alta</i>	Punti 10
	<i>Outstanding</i>	Punti 19
	<i>Pubblicazioni monografiche (es. tesi di Dottorato)</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Nell'ambito delle 12 pubblicazioni presentate non si rileva nessuna rivista sopra 6, due riviste sopra 4 di cui è primo nome. La candidata presenta 8 lavori tra i 12 a primo o ultimo nome.

Presenta complessivamente 66 lavori scientifici su riviste internazionali (peer reviewed journals). Numero di citazioni totali: 842 (secondo SCOPUS, ID: 8383803700) H-index: 17 (secondo SCOPUS, ID: 8383803700)

In conclusione la candidata ha una anzianità di servizio post laurea di circa 19 anni (1999). Considerando le pubblicazioni presentate e la sua produzione scientifica globale nel corso degli anni la qualità della produzione scientifica nel suo complesso può essere considerata molto alta

Punti attribuiti: 10

Pubblicazioni monografiche

La Candidata non ha presentato pubblicazioni monografiche

TOTALI PUNTI (produzione scientifica) 24,9

TOTALI PUNTI (titoli + produzione scientifica) 50,95

Al termine della discussione pubblica dei titoli e della produzione scientifica la Commissione ha accertato l'adeguata conoscenza della lingua inglese, così come previsto nel bando, mediante lettura e traduzione di un testo scientifico attinente al settore (v. allegato) e ha espresso il giudizio di **OTTIMO**

Handwritten signature and initials, possibly 'AV' and 'u', in black ink.



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

ALLEGATO B

Punteggi attribuiti collegialmente sui titoli e sulla produzione scientifica dei candidati:

Candidato: SALPIETRO DAMIANO VINCENZO

Punteggi attribuibili a ciascuna categoria di titoli (fino a un massimo di punti 50):

1	Dottorato di ricerca o equipollenti, ovvero, per i settori interessati, il diploma di specializzazione medica o equivalente, conseguito in Italia o all'estero	max punti 10
	<i>Dottorato di ricerca o Diploma di specializzazione congruente al SSD MED/38</i>	Punti 10
	<i>Dottorato di ricerca o Diploma di specializzazione non congruente al SSD MED/38</i>	Punti 2

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- Il candidato ha conseguito il Diploma di Specializzazione in Pediatria presso l'Università degli Studi di Messina con tesi dal titolo: "Le distrofie muscolari dei cingoli da mutazione della calpaina-3, studio bioptico e biochimico", il 26/5/2015.

Diploma di Specializzazione in SSD congruente al MED/38: punti 10

Punti attribuiti: 10

2	attività didattica a livello universitario in Italia o all'estero	max punti 5
	<i>Affidamenti in Corsi di Studio di 1° e 2° livello (lauree triennali, lauree magistrali, comprese le attività di cui all'ex Art. 33)</i>	Punti 2
	<i>Affidamenti presso Scuole di Specializzazione</i>	Punti 2
	<i>Master di 1° e 2° livello</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Il candidato ha svolto la seguente attività didattica:

- Tutor degli studenti di Medicina dell'Imperial College di Londra durante le loro rotazioni all'Ospedale Chelsea and Westminster dal settembre 2013 al settembre 2014 punti 2

- Tutor e docente di studenti di Medicina (e altre Scienze della vita) dell'University College London durante la loro frequenza nel Dipartimento di Neuroscienze Molecolari dal 27 luglio 2015 a tutt'oggi punti 2

Punti attribuiti: 4

3	documentata attività di formazione o di ricerca presso qualificati istituti italiani o stranieri	max punti 12
	<i>Titolare di Ricercatore tipo A</i> <i>Titolarità di Assegni di Ricerca</i>	Punti 4/anno Punti 1/anno o fr>6m
	<i>Titolarità di Borse di Studio o contratti per attività di formazione e ricerca in Italia</i>	Punti 0,5/anno
	<i>Contratti di studio e ricerca presso Istituti di Ricerca qualificati stranieri</i>	Punti 1/anno

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- Fellowship in Neurologia Pediatrica presso l'Imperial College di Londra dal settembre 2013 al settembre 2014 punti 1
- Clinical Research Associate di Neurogenetica presso l'Istituto di Neurology dell'University College London (UCL) a partire dal 27 luglio 2015 a tutt'oggi, equipollente a Ricercatore di tipo A secondo le normative italiane punti 4 x 3 = punti 12

Punti attribuiti: 12

4	documentata attività in campo clinico relativamente ai settori concorsuali nei quali sono richieste tali specifiche competenze	max punti 6
	<i>Attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto nel SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 1/anno
	<i>Attività clinica nel contesto di attività di ricerca nel SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 0,3/anno
	<i>Attività clinica con ruolo assistenziale formalmente riconosciuto in settori affini con il SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 0.3/anno
	<i>Attività clinica nel contesto di attività di ricerca in settori affini con il SSD MED/38 per ogni periodo di 12 mesi</i>	Punti 0.1/anno

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- Clinical Research Associate di Neurogenetica presso l'Istituto di Neurology dell'University College London (UCL) a partire dal 27 luglio 2015 a tutt'oggi, equipollente a Ricercatore di tipo A secondo le normative italiane punti 3
- Fellowship in Neurologia Pediatrica presso l'Imperial College di Londra dal settembre 2013 al settembre 2014 punti 0.3

Punti attribuiti: 3.3

5	organizzazione, direzione e coordinamento di gruppi di ricerca nazionali e internazionali, o partecipazione agli stessi	max punti 10
	<i>Direzione, coordinamento in progetti di ricerca internazionali</i>	Punti 3/progetto
	<i>Direzione, coordinamento o partecipazione a progetti di ricerca nazionali</i>	Punti 1/progetto
	<i>Coordinamento o partecipazione a progetti scientifici comunque di interesse del settore disciplinare</i>	Punti 0.5/progetto
	<i>Coordinamento o partecipazione a sperimentazione cliniche controllate</i>	Punti 0.25/progetto

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- Co-Coordiatore internazionale del network di Ricerca SYNAPS Study Group dall'ottobre 2015 ad oggi punti 3
- PI progetto di ricerca finanziato UCL Global Engagement Funds 2017-2018 "Genetic analysis of early-onset synaptopathies and paroxysmal neurological disorders in South Asia" punti 3
- PI progetto di ricerca finanziato UCL Global Engagement Funds 2017-2018 "Next Generation Sequencing in the genetic isolate of Sicily" punti 3
- PI progetto di ricerca finanziato UCL Global Engagement Funds 2017-2018 "Genetic analysis of early-onset movement disorders in Northern Africa" punti 3

Punti attribuiti: 10

6	relatore a congressi e convegni nazionali e internazionali	max punti 5
	<i>Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali in qualità di relatore</i>	Punti 0,2
	<i>Partecipazione a congressi e convegni internazionali e nazionali con presentazione di contributi scientifici in forma di comunicazione orale</i>	Punti 0,1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

- “Hemiplegic Migraine with recurrent encephalopathy episodes” 14th UK Neurogenetic Club, Great Ormond Street Hospital for Children, London October 2013 punti 0,2
- “Pseudotumor Cerebri: A neuroendocrine disease” University of Messina, Messina, Italy, October 2014 punti 0,1
- “Genetics of childhood-onset paroxysmal neurological disorders” Besta Institute of Neurology, Milan, Italy, May 2016 (allegato 79, pag. 542) punti 0,1
- “Genetic Analysis of Paroxysmal Disorders” National UK Synaptopathies Symposium, UCL Institute of Neurology London, UK, October 2016 (allegato 80, pag. 543) punti 0,2
- “Next-generation Sequencing in childhood-onset neurogenetic disorders” Department seminar, Children’s Hospital of Rabat, Rabat, Morocco, October 2016 (allegato 81, pag. 544) punti 0,2
- “Genetic synaptopathies of infancy and childhood” Child Neurology Association conference, Institute of Child Health, Dhaka Medical University, Dhaka, Bangladesh, 11 February 2017 (allegato 82, pag. 545) punti 0,2
- “Genetic and clinical aspects of synaptopathies and paroxysmal syndromes” IRCCS SS. Troina, Italy, 22 June 2017 (allegato 83, pag. 546) punti 0,1
- “Genes that affects synaptic excitability and transmission identified by rare variant analysis in episodic ataxia” International Ataxia research conference, Palazzo dei Congressi, Pisa, Italy, September 2017 (allegato 84, pag. 547) punti 0,2
- “Childhood Neurogenetic disorders with a focus on epilepsy and how this helps worldwide management and treatment” International Islamic University, Islamabad, Pakistan, 13 November 2017 punti 0,2
- “Childhood Neurogenetic disorders with a focus on epilepsy and movement disorders” Children’s Hospital Lahore, Lahore, Pakistan, 20 November 2017 (allegato 85, pag. 567) punti 0,2
- “Childhood Neurogenetic disorders with a focus on epilepsy and movement disorders” Simposio “Familial Neurological Disorders in Children and Adults”, University of Punjab (allegato 86, pag. 568) punti 0,2
- “Il Pediatra e la Neurogenetica: Aspetti clinici e molecolari” 1 Dicembre 2017, “18 Meeting Nazionale di Genetica, Immunologia e Pediatria d’Urgenza”, 30 Novembre- 2 Dicembre, Hotel Europa Palace, Tremestieri, Messina punti 0,2
- “Neurogenetics in the era of translational paediatric neurology” 9 Dicembre 2017, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel punti 0,2
- “The synaptopathy genetic collaboration in Jordan: lessons from successful experiences” 13 Dicembre 2017, Amman University, Amman, Jordan punti 0,2
- “La Genetica delle sinaptopatie e dei disordini del neurosviluppo” IRCCS Istituto Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Lettura su invito 15 Gennaio 2018, Genova, Italy punti 0,1
- “La Neurogenetica per il Neuropsichiatra infantile: aspetti clinici e molecolari” 13 Febbraio, Università di Palermo, Istituto di Neuropsichiatria infantile, Palermo, Italy punti 0,1
- “Dissecting the genetic basis of neurodevelopmental disorders in South-Asia: The Aga Khan-SYNaPS Collaboration” (allegato 87, pag 569) punti 0,2

Punti attribuiti: 2,9

7	premi e riconoscimenti nazionali e internazionali per attività di ricerca	max punti 2
	<i>Premi nazionali ed internazionali per attività di ricerca congruente al SSD MED/38</i>	Max punti 1
	<i>ASN per la categoria di II fascia nel settore Med/38</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Ha conseguito l’ASN in MED/38 come Professore Associato

Punti attribuiti: 1

TOTALI PUNTI (titoli) 43,2

Handwritten signatures and initials, including a large signature and the letters 'AN' and 'n'.

Punteggio attribuito alle pubblicazioni scientifiche (fino a un massimo di 50 punti – NUMERO MASSIMO DI PUBBLICAZIONI STABILITO NEL BANDO 12)

1	Publicazioni su riviste nazionali e internazionali	max punti 30
	<i>Originalità dei risultati e rigore metodologico espresso e congruenza al SSD di riferimento ovvero alle tematiche interdisciplinari ad esso correlate.</i>	Punti 0.4/pubblicazione
	<i>Rilevanza scientifica della collocazione editoriale della pubblicazione;</i>	Bassa:0,1 Media: 0,5 Alta: 1 Molto alta: 1,5 Outstanding: 3
	<i>Apporto individuale del candidato (primo e ultimo nome)</i>	Punti 0.5/pubblicazione

1) Pubblicazione

Ghosh SG, Becker K, Huang H, Salazar TD, Chai G, **Salpietro V**, Al-Gazali L, van Hagen JM, Waisfisz Q, Vaux KK, Stanley V, Manole A, Wang H, Akpulat U, Efthymiou S, Minetti C, Pisciotta L, De Grandis E, Striano P, Altmüller J, Nürnberg P, Thiele H, Yis U, Amiri N, Doosti M, Karimani EG, Toosi MB, Haddad G, Wolf NI, Maroofian R, Houlden H, Cirak S, Gleeson JG. Biallelic Mutations in ADPRHL2, Encoding ADP-1 Ribosylhydrolase 3, Lead to a Degenerative Pediatric Stress-induced Epileptic Ataxia Syndrome. *Am J Hum Genet* 2018. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.07.010 (Allegato A)
IF 9.025

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 3,4

2) Pubblicazione

Salpietro V, Perez-Dueñas B, Nakashima K, San Antonio MV, Manole A, Efthymiou S, Bettencourt C, Mencacci NE, Klein C, Kelly MP, Davies CH, Kimura H, Macaya A, Houlden H. A homozygous loss-of-function mutation in PDE2A associated to early-onset hereditary chorea. *Mov Dis* 2018;33(3):482-488. (Allegato B)
IF 7.072

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 2,4

3) Pubblicazione

Coleman J, Jouannot O, Ramakrishnan SK, Zanetti MN, Wang J, **Salpietro V**, Houlden H, Rothman JE, Krishnakumar SS. PRRT2 Regulates Synaptic Fusion by Directly Modulating SNARE Complex Assembly. *Cell Reports* 2017; 16;22(3):820-831 (Allegato C)
IF 8.282

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 1,9

4) Pubblicazione

Salpietro V, Efthymiou S, Manole A, Maurya B, Wiethoff S, Ashokkumar B, Cutrupi MC, Dipasquale V, Manti S, Botia JA, Vandrovcova J, Bettencourt C, Mankad K, Mukherjee A, Mutsuddi M, Houlden H. A loss-of-function homozygous mutation in DDX59 implicates a conserved RNA helicase in nervous system development and function *Hum Mut.* 2018; 39(2):187-192 (Allegato D)
IF 4.601

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,9

5) Pubblicazione

Piard J, Umanah GKE, Harms FL, Abalde-Atristain L, Amram D, Chang M, Chen R, Alawi M, **Salpietro V**, Rees MI, Chung SK, Houlden H, Verloes A, Dawson TM, Dawson VL, Van Maldergem L, Kutsche K. A homozygous ATAD1 mutation impairs postsynaptic AMPA receptor trafficking and causes a lethal encephalopathy. *Brain* 2018. doi: 10.1093/brain/awx377 (Allegato E)

IF 10.292

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD

punti 3,4

6) Pubblicazione

Salpietro V, Zollo M, Vandrovцова J, Ryten M, Botia JA, Ferrucci V, Efthymiou S, Al Mutairi F, Bertini E, Tartaglia M, SYNAPS Study Group, Houlden H. The phenotypic and molecular spectrum of PEHO syndrome and PEHO-like disorders. *Brain* 2017;140(8):e49. (Allegato F)

IF 10.292

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome

punti 3,9

7) Pubblicazione

Anazi S*, Maddirevula S*, **Salpietro V****, Asi Y**, Alsahli V**, Alhashem A, Shamseldin HE, AlZahrani F, Patel N, Ibrahim N, Abdulawahab F, Hashem M, Alhashmi N, Al Murshedi F, Kindy AA, Alshaer A, Rumayyan A, Al Tala S, Kurdi W, Alsaman A, Alasmari A, Banu S, Sultan T, Saleh M, Alkuraya H, Salih M, Aldhalaan H, Ben-Omran T, Al Musafri F, Ali R, Suleiman J, Tabarki B, El-Hattab A, Bupp C, Alfadhel M, Al-Tassan N, Monies D, Arold S, Abouelhoda M, Lashley T, Houlden H, Faqeih E, Alkuraya FS. Expanding the genetic heterogeneity of intellectual disability.

Hum Genet 2017; 136(11-12):1419-1429 **Il Sottoscritto e' shared "second author" di questo studio (Allegato G)

IF 4.637

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD

punti 1,4

8) Pubblicazione

Salpietro V, Lin W, Vedove AD, Storbeck M, Liu Y, Efthymiou S, Manole A, Wiethoff S, Ye Q, Sagar A, McElreavey K, Krishnakumar SS, SYNAPS Study Group, Pitt M, Bello OD, Rothman JE, Basel-Vanagaite L, Hubshman MW, Aharoni S, Manzur AY, Wirth B, Houlden H. Homozygous mutations in VAMP1 cause a presynaptic congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol*

2017;81(4):597-603 (Allegato H)

IF 9.89

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome

punti 3,9

9) Pubblicazione

Zollo M*, Ahmed M*, Ferrucci V*, **Salpietro V***, Asadzadeh F, Carotenuto M, Maroofian R, Al-Amri A, Singh R, Scognamiglio I, Mojarrad M, Musella L, Duilio A, Di Somma A, Karaca E, Rajab A, Al-Khayat A, Mohapatra TM, Eslahi A, Ashrafzede F, Rawlins LE, Prasad R, Gupta R, Kumari P, Srivastava M, Cozzolino F, Kumar Rai S, Monti M, Harlalka GV, Simpson MA, Rich P, Al-Salmi F, Patton MA, Chioza BA, Efthymiou S, Granata F, Di Rosa G, Wiethoff S, Borgione E, Scuderi C, Mankad K, Hanna MG, Pucci P, Houlden H, Lupsi JR, Crosby AH, Bapple EL. Prune is crucial for normal brain development and mutated in microcephaly with neurodevelopmental impairment

Brain 2017;140(4):940-952. *Il Sottoscritto e' shared "first author" di questo studio (Allegato I)

IF 10.292

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 3,4

10) Pubblicazione

Mencacci NE, Kamsteeg EJ, R'Bibo L, Lynch DS, Balint B, Willemsen MA, Adams ME, Wiethoff S, Ng J, Meyer E, Veneziano L, Giunti P, Hughes D, Raymond FL, Carecchio M, Zorzi G, Nardocci N, Barzagli C, Garavaglia B, **Salpietro V**, Hardy J, Pittman A, Houlden H, Kurian MA, Vissers LE, Wood NW, Bhatia KP. De Novo Mutations in PDE10A cause childhood-onset chorea with bilateral striatal lesions. *Am J Hum Genet* 2016;98(4):763-71 (Allegato J)
IF 9.025

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD
punti 3,4

11) Pubblicazione

Salpietro V, Ruggieri M, Mankad K, Polizzi A, Di Rosa G, Granata F, Loddo I, Moschella E, Calabrò MP, Capalbo A, Bernardini L, Novelli A, Seidler DG, Arrigo T, Briuglia S. A de novo 0.63 Mb 6q25.1 deletion associated with growth failure, congenital heart defect, underdeveloped cerebellar vermis, abnormal cutaneous elasticity and joint laxity. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(9):2042-51 (Allegato K)
IF 2.259

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,4

12) Pubblicazione

Salpietro V, Phadke R, Saggari A, Hargreaves IP, Yates R, Fokoloros C, Mankad K, Hertecant J, Ruggieri M, McCormick D, Kinali M. Zellweger syndrome and secondary mitochondrial myopathy. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(4):557-63 (Allegato L)
IF 1.921

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

la Commissione assegna a questo articolo, data l'originalità dei risultati ed il rigore metodologico espresso, la congruenza al SSD, l'apporto individuale come primo nome
punti 1,4

Punti attribuiti: 30

2	Qualità della produzione scientifica nel suo complesso (valutazione collegiale della commissione totale)	max punti 20
	<i>Medio-bassa</i>	Punti 2
	<i>Alta</i>	Punti 5
	<i>Molto alta</i>	Punti 10
	<i>Outstanding</i>	Punti 19
	<i>Pubblicazioni monografiche (es. tesi di Dottorato)</i>	Punti 1

Breve descrizione sulla base dei criteri predeterminati:

Nell'ambito delle 12 pubblicazioni presentate si rilevano 6 con IF sopra i 9, di cui 2 a primo nome. Il candidato presenta tra queste 12 ben 6 a primo nome

Il candidato presenta nel complesso 77 lavori su riviste internazionali (peer reviewed journals) con un Impact Factor totale: 256,616 (secondo il 2016 Journals Citation Report) Numero di citazioni totali: 608 (secondo SCOPUS, ID: 6507973880) H-index: 16 (secondo SCOPUS, ID: 6507973880)

Anche in considerazione della giovane età, e quindi di una limitata nel tempo, 9 anni, esperienza post laurea (2009), la sua produzione scientifica può essere considerata outstanding. punti 19

Pubblicazioni monografiche

- Special Issue/Volumi internazionali curati come Editore

“Pediatric Pseudotumor Cerebri Syndrome” (*allegato 94*, pag 579)

Editori: **Salpietro V**, Ruggieri M, Johanson CE

Pubblicato da Thieme in 2015 punti 1

Libri in Italiano (capitoli di Libro) curati come (primo) autore

3 capitoli in “Neurologia e Psichiatria dello sviluppo” (Elsevier, 2012)

-**Salpietro V**, Savasta S, Verrotti A, Ruggieri M. Neurologia e Psichiatria dello sviluppo. Sezione II, Capitolo V (*allegato 95*, pag. 640) punti 1

-**Salpietro V**, Bianchini R, Ruggieri M. Disordini del Movimento. Sezione III, Capitolo XIV (*allegato 96*, pag. 656) punti 1

-**Salpietro V**, Sesta M, Polizzi A. Malattie immuno-mediate del sistema nervoso. Sezione III, Capitolo XXI (*allegato 97*, pag. 673) punti 1

Punti attribuiti: 20 punti

TOTALI PUNTI (produzione scientifica) 50

TOTALI PUNTI (titoli + produzione scientifica) 93,2

Al termine della discussione pubblica dei titoli e della produzione scientifica la Commissione ha accertato l'adeguata conoscenza della lingua inglese, così come previsto nel bando, mediante lettura e traduzione di un testo scientifico attinente al settore (v. allegato) e ha espresso il giudizio di **OTTIMO**



Chapter 555

Physiology of Puberty

Luigi Garibaldi

Between early childhood and approximately 8–9 yr of age (i.e., *prepubertal* stage), the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is dormant, as reflected by undetectable serum concentrations of luteinizing hormone (LH) and sex hormones (i.e., estradiol in girls, testosterone in boys). In this phase, the activity of the hypothalamus and pituitary is thought to be suppressed by poorly characterized neuronal restraint pathways.

One to 3 yr before the onset of puberty becomes clinically evident, low serum levels of LH during sleep become demonstrable (i.e., *peripubertal* period). This sleep-entrained LH secretion occurs in a pulsatile fashion and probably reflects endogenous episodic discharge of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Nocturnal pulses of LH continue to increase in amplitude and, to a lesser extent, in frequency as clinical puberty approaches. This pulsatile secretion of gonadotropins is responsible for enlargement and maturation of the gonads and the secretion of sex hormones. The appearance of the secondary sex characteristics in *early puberty* is the visible culmination of the sustained, active interaction occurring among hypothalamus, pituitary, and gonads in the peripubertal period. By *midpuberty*, LH pulses become evident even during the daytime and occur at about 90–120 min intervals.

A second critical event occurs in middle or late adolescence in girls, in whom cyclicity and ovulation occur. A positive feedback mechanism develops whereby increasing levels of estrogen in midcycle cause a distinct increase of LH.

The factors that normally activate or restrain the hypothalamic neurons responsible for GnRH secretion (i.e., neurosecretory unit known as the *GnRH pulse generator*) are unknown. In nonhuman primates, a decline in the γ -aminobutyric acid (GABA)-ergic tone in hypothalamic neurons and the resultant increase in the glutamate-ergic tone have been shown to activate the GnRH pulse generator. Several other neurotransmitters are probably involved in humans and other primates.

It is clear that GnRH is the major, if not the only, hormone responsible for the onset and progression of puberty, because pubertal development can be reproduced in sexually immature or gonadotropin-deficient animals and humans by pulsed administration of GnRH.

The interpretation of the hormonal changes of puberty is complex because of several factors. First, pituitary gonadotropins are heterogeneous and circulate in multiple isoforms: more-bioactive isoforms of LH may be preponderant during puberty. Second, LH immunoreactivity is variable in different immunoassays, and the results of LH measurements vary widely among laboratories. Third, the pulsatile secretion of gonadotropins and the synergism of follicle-stimulating hormone and LH in promoting gonadal maturation make interpretation of single serum gonadotropin concentrations difficult. Measurement of gonadotropins in serially obtained (every 10–20 min for 12–24 hr) serum samples or timed urine collections is more meaningful. Fourth, important sex differences exist in the maturation of the hypothalamus and pituitary gland, and serum LH concentrations increase earlier in the course of the pubertal process in boys than in girls.

The effects of gonadal steroids (i.e., testosterone in boys, estradiol in girls) on bone growth and osseous maturation have become increasingly clear in the last decade. Both aromatase deficiency and estrogen deficiency states in mice result in delayed epiphyseal fusion and tall stature in boys. These observations suggest that estrogens, and not androgens, are responsible for the process of bone maturation that ultimately leads to epiphyseal fusion and growth. Estrogens also mediate the increased secretion of growth hormone, which along with a direct effect of steroids on bone growth, is responsible for the pubertal growth spurt.

The age of onset of puberty varies and is more related with osseous maturation than with chronological age (Chapter 14). In girls, the breast bud is usually the first sign of puberty (10–11 yr), followed by the appearance of pubic hair 6–12 mo later. The interval to menarche is usually 2–3 yr, and may be as long as 6 yr. In the United States, at least 95% of girls have menarche by 15 yr of age, and in 99% of girls by 13 yr of age. Peak height velocity occurs early (at breast stage II–III, typically between 11–12 yr of age) in girls and always precedes menarche. The age of menarche is about 12.75 yr. There are, however, wide variations in the sequence of changes involving growth spurt, pubic hair, and maturation of the internal and external genitalia.

In boys, growth of the testes (>3 mL in volume) and thinning of the scrotum are the first signs of puberty. These are followed by pigmentation of the scrotum and growth of the penis (Chapter 14). Pubic hair appears first, followed by axillary hair. Appearance of axillary hair usually occurs in midpuberty in boys, unlike girls, acceleration of growth begins well under way and is maximal at genital stage III (between 13 and 14 yr of age). In boys, the growth spurt occurs approximately 2 yr later than in girls, and growth continues beyond 18 yr of age.

Genetic and environmental factors affect the onset of puberty. Following a decrease in menarcheal age in the last century, probably reflecting better nutrition and improved health, the age of menarche has been stable for the last few decades. In American black girls, the age of menarche may be more advanced than in white girls. In female gymnasts, runners, and other female athletes, intense and strenuous physical activity have coexisted with delayed menarche and frequently have oligomenorrhea or amenorrhea in adults. This observation supports the thesis that the age of menarche is closely related to the activity of the GnRH pulse generator and the mechanisms initiating and sustaining the pubertal process, perhaps via hormonal signals originating from the hypothalamus (leptin and others peptides).

Adrenal cortical androgens also play a role in the maturation of the genitalia. Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) begin to increase at approximately 10 yr of age, before any increase in LH or sex hormones. This process has been called *adrenarche*. The most abundant adrenal C-19 steroid in the circulation, DHEAS, concentration remains fairly stable over the life span. Measurement of this hormone is commonly used to assess adrenal androgen secretion. Although adrenarche antedates the onset of gonadal activity by a few years, the two processes do not seem to be related, because adrenarche and gonadarche occur under different conditions such as central precocious puberty and adrenal failure.

