

## **Svolgimento dell'attività di ricerca presso l'Unità Operativa di Malattie Metaboliche.**

### **Dott.ssa Giorgia Olivieri, Neuropsichiatra Infantile**

La mia attività di ricerca nell'ambito della collaborazione con l'Unità di Patologia Metabolica, si svolge sotto la supervisione del Dr. Carlo Dionisi-Vici, e prevede:

Un primo filone di ricerca incentrato sullo studio delle acidemie organiche (AO), enzimopatie ereditarie caratterizzate dall'accumulo di acidi carbossilici, secondario a difetto del metabolismo degli aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina). Queste patologie sono caratterizzate da un coinvolgimento neurologico e multisistemico legato al progressivo accumulo di composti tossici. Oltre a presentare un elevato tasso di mortalità soprattutto nelle forme ad esordio neonatale, sono caratterizzate da episodi potenzialmente letali di scompenso metabolico e disfunzione neurologica.

Il mio contributo è basato su:

- raccolta di informazioni cliniche volte definire la storia naturale della malattia
- approfondimento degli aspetti neurologici e neuropsicologici dei pazienti affetti, seguiti presso l'UO di Patologia Metabolica, mediante l'applicazione di test standardizzati volti alla diagnosi di disturbi cognitivi e comportamentali, come già in parte segnalato dalla letteratura scientifica (ref.)
- valutazione di una possibile correlazione fenotipo-genotipo, mediante l'eventuale identificazione di profili neuropsicologici/comportamentali specifici, in quadri con mutazione nota.
- valutazione di eventuali modifiche di outcome cognitivo/comportamentale nei pazienti sottoposti a trattamento precoce, con particolare focus sull'impatto dello screening neonatale e del trapianto epatico sulla prognosi a lungo termine. Se infatti le segnalazioni relative all'aumento dei tassi di sopravvivenza nella prima/media infanzia in pazienti con OA in risposta a trattamento e/o trapianto di fegato precoci, sono assodati pur in considerazione dei dati esigui legati a dati sperimentali su campioni poco numerosi, un minor numero di informazioni è disponibile circa la modifica, in risposta a tale trattamento, dei tassi di morbilità relativa alle anomalie inerenti lo sviluppo cognitivo, le funzioni adattive e il profilo comportamentale.
- partecipazione attiva ad un network multidisciplinare di identificazione e gestione dei pazienti con organico aciduria da sottoporre a trapianto epatico o epatico-renale. Tale network, comprensivo di Chirurghi epato-biliari, Psicologi e Metabolisti, opera in stretta collaborazione con il Centro Coordinamento Trapianti dell'Ospedale Bambino Gesù, ed è volto ad identificare, iscrivere in lista di attesa di trapianto, e gestire i pazienti idonei a tale trattamento durante tutte le fasi di follow-up di medio e lungo termine. Si occupa inoltre del continuo aggiornamento ed eventuale revisione dei vari protocolli di intervento e dei dati di follow-up relativi alle patologie trattate.

Un secondo filone di ricerca si innesta su una già avviata collaborazione tra l'Unità di Patologia Metabolica dell'Ospedale Bambino Gesù e la U.O. di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Gemelli, dove ho conseguito la Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile.

Tale progetto prende avvio dalla necessità di revisionare analizzare ed elaborare dati precedentemente raccolti inerenti la storia clinica di pazienti con deficit di Cobalamina C. Tali pazienti sono stati seguiti nei due Centri, e sottoposti a trial sperimentale con EPI-743, con l'obiettivo primario di valutare l'outcome visivo alla luce di un innovativo approccio terapeutico basato sull'utilizzo di molecole antiossidanti. Nell'ambito di tale obiettivo, il mio lavoro sarà volto a:

-revisionare i dati ottenuti dalla raccolta di informazioni cliniche (anamnestiche, pediatriche, metaboliche, genetiche, neuroradiologiche, oculistiche, neurovisive, dello sviluppo psicomotorio e del comportamento adattivo) volte definire la storia naturale della malattia.

- individuare un possibile effetto del trattamento con EPI743 sulle competenze neurovisive, oltre che neurologiche e comportamentali dei pazienti seguiti mediante l'analisi di dati longitudinali (pre e post somministrazione del farmaco/placebo)

- individuare profili neurovisivi, oltre che neurologici e comportamentali nel campione studiato, nell'ottica di una possibile correlazione fenotipo neurologico/oculistico/neuroradiologico-genotipo.

- individuare eventuali variabili nell'andamento clinico o nel trattamento che possano contribuire a determinare la grande variabilità fenotipica dei pazienti affetti (come si evince sia dall'analisi del nostro campione che dai dati di letteratura).

E' inoltre prevista e già avviata la raccolta di nuovi dati su pazienti di nuovo arruolamento, nonché la prosecuzione del follow up di quei pazienti già seguiti nel periodo del trial ormai concluso, mediante l'attuazione di protocolli standardizzati comprensivi di valutazione dello sviluppo psicomotorio (Griffiths' Mental Developmental Scales) e cognitivo (Scale Weschler per età),-somministrazione di questionari al genitore volti all'analisi delle funzioni adattive del paziente (Vineland Adaptive Behavior Scales) e alla qualità di vita della famiglia (PedsQL), valutazione della coordinazione motoria (ABC Movement test-2), delle funzioni neurovisive (motilità oculare, fissazione, inseguimento, acuità visiva, campo visivo, stereopsi, discriminazione del contrasto, discriminazione del colore, fixation shift, discriminazione della forma e del movimento), e visuoperceptive (effetto affollamento, VMI, Teddy Bear Cancellation Test, Batteria ABCDEFV), stabilire-laddove necessario- un timing di follow-up neuroradiologico.

Tale studio ha l'obiettivo di:

-identificare eventuali correlazioni tra dati funzionali e dati oculistici (comprensivi di quelli elettrofisiologici)

- identificare eventuali correlazioni fenotipo visivo/genotipo

- Integrare il follow up dei pazienti affetti con esami strumentali (RMN encefalo, ENG, PEV, PEU) eseguiti sistematicamente in fasi specifiche di progressione della malattia, al fine di identificare eventuali alterazioni funzionali in risposta ad eventi tossici (livelli di metaboliti) e/o specifici trattamenti. A tale proposito potrebbe essere utile confrontare i dati di letteratura e quelli relativi al nostro campione, al fine di identificare eventuali correlazioni tra l'outcome neurovisivo, il riscontro di anomalie neuroradiologiche encefaliche e i dosaggi plasmatici di specifici metaboliti (acido metilmalonico, omocisteina, metionina) all'epoca d'esecuzione dell'esame. In considerazione dei dati di letteratura esistenti, infatti, nei bambini non sottoposti a screening neonatale e quindi a trattamento sostitutivo precoce, le RMN encefalo effettuate in corrispondenza della fase acuta di malattia conclamata documentano anomalie di segnale a carico dei nuclei della base e sostanza bianca, e l'avvio del trattamento specifico, sembrerebbe portare a progressiva risoluzione delle prime, ma non delle seconde.

- valutare l'impatto dell'epilessia, soprattutto laddove presente in forma di encefalopatia epilettica, sullo sviluppo delle funzioni visive, uditive e cognitive dei bambini affetti da deficit di Cobalamina C con e senza lesioni cerebrali neuroradiologicamente evidenti, e in rapporto al controllo metabolico ottenuto.

Partecipazione alle attività cliniche di ricovero ordinario, day hospital e ambulatorio sotto l'iniziale supervisione del personale clinico strutturato nonché agli incontri dipartimentali di formazione e sviluppo.

Contribuire alle attività dell'UOC di Patologia Metabolica connesse alla partecipazione a registri nazionali e internazionali, reti europee ERN.