

## **Relazione dello svolgimento dell' attività di ricerca del Dott. Martinelli**

### **TITOLO DELLA RICERCA**

**“Disturbi congeniti del Metabolismo intermedio, con particolare riguardo alle Organico Acidurie: storia naturale, meccanismi fisiopatologici e nuove strategie terapeutiche”**

**Obiettivi** L'obiettivo del progetto di ricerca è quello di valutare retrospettivamente e prospettivamente la storia naturale delle Organico Acidurie (in particolare, propionico aciduria, metilmalonico aciduria, aciduria isovalerica), per:

- definire sottogruppi di pazienti;
- definire la storia naturale di tali patologie;
- stabilire correlazioni genotipo/fenotipo;
- comprendere i meccanismi fisiopatologici responsabili del danno d' organo;
- identificare nuovi biomarcatori;
- identificare possibili indicatori prognostici;
- sviluppare nuovi approcci sperimentali per la diagnosi clinica e biochimica e per il trattamento, in grado di migliorare il corso naturale della malattia, da valutare in trial clinici controllati;
- seguire a distanza l'outcome generale e neurologico di tali pazienti, definendo delle chiare misure di esito per la valutazione dell'efficacia di un trattamento

### **PIANO OPERATIVO**

La ricerca è stata avviata il 1 dicembre 2009 e si concluderà il 1 dicembre 2012, articolandosi in tre fasi, con cadenza annuale. Ciascuna fase sarà rivolta alla realizzazione degli obiettivi sopraindicati.

Lo svolgimento del progetto prevede la partecipazione continuativa alle attività clinico - assistenziali dell'U.O. di Patologia Metabolica, condotte presso il DH, l'ambulatorio e il reparto di Patologia Metabolica, sotto la supervisione del Dott. Carlo Dionisi-Vici.

Il progetto prevede inoltre la stretta e continua collaborazione con l' UOC di Laboratorio Analisi-Sezione Biochimica Metabolica e l'U.O.C di Medicina Molecolare dell' Ospedale Bambino Gesù di Roma.

### **ORIGINALITÀ DELLA RICERCA**

Il presente studio è rivolto a colmare importanti vuoti nell'ambito della comprensione dei meccanismi patogenetici delle Organico Acidurie, spesso condizionata da una letteratura scientifica aneddotica, limitata ad osservazioni di casi isolati e/o valutati per un periodo di tempo limitato. Particolare attenzione sarà pertanto rivolta allo sviluppo e al potenziamento di collaborazioni nazionali e internazionali, coinvolgendo negli studi un numero adeguato di centri, tale da permettere il raggiungimento di una massa critica di casi affetti da patologie, e al follow-up a lungo termine, stabilendo precise e multicomprendive misure di outcome, differenti a seconda della patologia di interesse, per la valutazione degli esiti del trattamento, e all'impiego di una metodologia che utilizzi i criteri della medicina basata sull'evidenza, garantendo risultati affidabili e riproducibili.

Questo approccio metodologico avrà come conseguenza un miglioramento delle conoscenze, con chiari benefici per i pazienti e le loro famiglie e una riduzione dei costi umani e sociali per la comunità sanitaria.

## APPLICABILITÀ CLINICA

La presente ricerca ha lo scopo di definire corretti percorsi diagnostico-terapeutici per ottimizzare la gestione delle malattie del metabolismo intermedio, con particolare riguardo alle Organico Acidurie, garantendo da un lato una diagnosi precoce dei soggetti affetti e dall'altro una terapia più efficace, migliorando così l'outcome generale, neurologico, e neuropsicologico, e favorendo la prevenzione del danno d'organo patologia-specifico e/o multi-sistemico. Tali trattamenti si rifletteranno così in una migliore qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

### SVOLGIMENTO DELLA RICERCA NELL'ANNO 2011-2012 al 11/4/2012

#### Nell'anno 2011, il sottoscritto:

- ha partecipato al gruppo di lavoro internazionale – nell'ambito del progetto DG SANCO E-IMD - per la scrittura delle linee guida europee dei Disturbi del Ciclo dell'Urea, accettate per la pubblicazione dalla rivista "Orphanet Journal of Rare Diseases";
- è entrato a far parte del gruppo di lavoro internazionale – nell'ambito del progetto DG SANCO E-IMD - per la scrittura delle linee guida europee per la Metilmalonico e la Propionico aciduria;
- ha collaborato con l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Gemelli per la studio longitudinale dello sviluppo neurologico e delle funzioni neurovisive in pazienti con Organico Aciduria, con particolare riguardo al difetto di Cobalamina C, i cui risultati saranno presto oggetto di pubblicazione;
- ha elaborato il protocollo di un trial clinico dal titolo "**Neurological and visual impairment in Cobalamin C defect: a novel therapeutical approach based on antioxidant therapy**"- Principal investigator: Dott. Carlo Dionisi-Vici, volto a verificare l'efficacia di un trattamento con farmaci antiossidanti di nuova generazione in soggetti con difetto di Cobalamina C, la più frequente Organico Aciduria in Italia. Il protocollo è risultato uno dei vincitori del Bando di Ricerca 2011 della Fondazione Mariani di Milano "**Innovative treatments for neurometabolic and neurogenetic diseases and their complications**". I risultati ottenuti da tale studio rappresenteranno un modello utile per la comprensione dei meccanismi patogenetici di tale malattia e per elaborare nuovi trattamenti per altre Organico Acidurie.
- partecipando, con il Dott. Dionisi-Vici e con il Dott. Bertini, all'elaborazione del trial clinico pilota EPI 2011-004: "Prospective Open Label Study of EPI-743 in Children with Leigh's Disease", è entrato a far parte dell'Investigational Team per la Edison Pharmaceuticals SpA per il trial EPI 2011-004 attualmente in corso presso il Centro Trial dell' Ospedale Bambino Gesù.
- partecipa, sotto la supervisione del Dott. Dionisi-Vici al tavolo tecnico per la gestione della linea guida 1.1.1 del Piano Regionale di Prevenzione della Regione Lazio, incentrata sulla elaborazione di un network integrato regionale per lo screening neonatale allargato di 40 malattie del metabolismo intermedio (comprendenti tutte le organico-acidurie classiche).

- partecipa ad un network internazionale di revisione e descrizione della storia naturale della più ampia casistica raccolta finora di pazienti con Difetto di Cobalamina C, che sarà a breve inviata per la pubblicazione.

Nel complesso, tutte queste acquisizioni, proseguendo il lavoro intrapreso nell'anno precedente, rispondono agli obiettivi della ricerca, per quanto riguarda la migliore definizione della storia naturale e delle correlazioni genotipo/fenotipo, l'individuazione di nuovi meccanismi fisiopatogenetici responsabili del danno d'organo, l'identificazione di nuovi biomarcatori e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per le organico-acidurie. A ciò si aggiungono significativi risultati nell'ambito più generale dello studio dei Disturbi Congeniti del Metabolismo Intermedio.

## ELENCO DEI LAVORI SCIENTIFICI PUBBLICATI SU RIVISTE INTERNAZIONALI NELL'ANNO 2011

- 1) Steenweg ME, Ghezzi D, Haack T, Abbink TE, **Martinelli D**, van Berkel CG, Bley A, Diogo L, Grillo E, Te Water Naudé J, Strom TM, Bertini E, Prokisch H, van der Knaap MS, Zeviani M. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. *Brain*, 2012 Apr 4.
- 2) Häeberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, **Martinelli D**, Sanjurjo Crespo P, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, Dionisi-Vici C. Suggested Guidelines for the Diagnosis and Management of Urea Cycle Disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, in press.
- 3) Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, Bussolati O, Gazzola GC, Gatti R, Dionisi-Vici C, **Martinelli D**, Goffredo BM, Font-Llitjós M, Mariani F, Luisetti M, Dall'asta V. Impaired phagocytosis in macrophages from patients affected by lysinuric protein intolerance. *Mol Genet Metab*. 2012 Apr;105(4):585-9.
- 4) Cusmai R, **Martinelli D**, Moavero R, Dionisi Vici C, Vigeveno F, Castana C, Elia M, Bernabei S, Bevivino E. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Jan 17.
- 5) **Martinelli D**, Häeberle J, Rubio V, Giunta C, Hausser I, Carrozzo R, Gougeard N, Marco-Marín C, Goffredo BM, Meschini MC, Bevivino E, Boenzi S, Colafati GS, Brancati F, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Understanding pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: clinical, molecular, functional and expression studies, structure-based analysis and novel therapy with arginine. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Dec 15.
- 6) Bianchi M, Rizza T, Verrigni D, **Martinelli D**, Tozzi G, Torraco A, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Nobili V, Francalanci P, Boldrini R, Callea F, Santorelli FM, Bertini E, Carrozzo R. Novel large-range mitochondrial DNA deletions and fatal multisystemic disorder with prominent hepatopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 18

- 7) Vissers LE, Fano V, **Martinelli D**, Campos-Xavier B, Barbuti D, Cho TJ, Dursun A, Kim OH, Lee SH, Timpani G, Nishimura G, Unger S, Sass JO, Veltman JA, Brunner HG, Bonafé L, Dionisi-Vici C, Superti-Furga A. Whole-exome sequencing detects somatic mutations of IDH1 in metaphyseal chondromatosis with D-2-hydroxyglutaric aciduria (MC-HGA). *Am J Med Genet A*. 2011;155:2609-16.
- 8) Fiermonte G, Parisi G, **Martinelli D**, De Leonardis F, Torre G, Pierri CL, Saccari A, Lasorsa FM, Voza A, Palmieri F, Dionisi-Vici C. A new Caucasian case of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD): A clinical, molecular, and functional study. *Mol Genet Metab* 2011 Aug 25.
- 9) Boenzi S, Rizzo C, Di Ciommo VM, **Martinelli D**, Goffredo BM, la Marca G, Dionisi-Vici C. Simultaneous determination of creatine and guanidinoacetate in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Pharm Biomed Anal* 2011 Jun 16.
- 10) Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, Torrente Y, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Doglio L, Politano L, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, Zucchini E, De Sanctis R, Scutifero M, Bianco F, Rossi F, Motta MC, Sacco A, Donati MA, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Pane M, Gasperini S, Previtali S, Napolitano S, **Martinelli D**, Bruno C, Vita G, Comi G, Bertini E, Mercuri E. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology*. 2011 Jul 6
- 11) Achouitar S, Mohamed M, Gardeitchik T, Wortmann SB, Sykut-Cegielska J, Ensenauer R, de Baulny HO, Ounap K, **Martinelli D**, de Vries M, McFarland R, Kouwenberg D, Theodore M, Wijburg F, Grünwald S, Jaeken J, Wevers RA, Nijtmans L, Elson J, Morava E. Nijmegen paediatric CDG rating scale: a novel tool to assess disease progression. *J Inherit Metab Dis* 2011 May 4.
- 12) Mazzone E, Bianco F, **Martinelli D**, Glanzman AM, Messina S, Sanctis RD, Main M, Eagle M, Florence J, Krosschell K, Vasco G, Pelliccioni M, Lombardo M, Pane M, Finkel R, Muntoni F, Bertini E, Mercuri E. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscul Disord*. 2011 Mar 19.
- 13) **Martinelli D**, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Feb;34(1):127-35
- 14) Chieffo D, Ricci D, Baranello G, **Martinelli D**, Veredice C, Lettori D, Battaglia D, Dravet C, Mercuri E, Guzzetta F. Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsy Res*. 2011 Jan;93(1):73-9.
- 15) **Martinelli D**, Dotta A, Massella L, Picca S, Di Pede A, Boenzi S, Aiello C, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect presenting as severe neonatal hyperammonemia. *Eur J Pediatr*. 2011 Jul;170(7):887-90.

## ABSTRACT PUBBLICATI SU RIVISTE

- 1) Boenzi S, **Martinelli D**, Carrozzo R, Piemonte F, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. Plasma creatine is elevated in mitochondrial disorders. A new biomarker for the diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* August; 34 (S3) S160.
- 2) **Martinelli D**, Pastore A., Piemonte F, di Ciommo V, Boenzi S, Tozzi G, Passarelli C, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. Glutathione status is depleted in Cobalamin C defect: a possibile contribution to disease progression despite standard pharmacological treatment? *J Inherit Metab Dis.* August; 34 (S3) S133.
- 3) **Martinelli D**, Pastore A., Piemonte F, di Ciommo V, Boenzi S, Tozzi G, Passarelli C, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. Glutathione status is depleted in Cobalamin C defect: a possible contribution to disease progression despite standard pharmacological treatment? Book of Abstract of 43<sup>rd</sup> EMG meeting, Salzburg, May 27 – 29, 2011. Milupa Methabolics.

## PRESENTAZIONI ORALI/ ABSTRACT PRESENTATI A CONVEGNI

- 1) Losito E, Battaglia D, Stefanini MC, Pulitanò S, Perino F, Contaldo I, Veltri S, Oliveri G, Ricci D, **Martinelli D**, Guzzetta F. Description of one case with pyridoxine dependent epileptic encephalopathy: how difficult may be the definition. SENP, 2012. Poster Session
- 2) **Martinelli D**. A new disorder in copper metabolism after Menkes and Wilson diseases. 1st Advanced Meeting on metabolic and genetic disorders affecting the Liver. Rome, 28-30 March 2012. Presentazione orale.
- 3) **Martinelli D**. Neurological aspects in Inborn Error of Metabolism. Master in Emergenze Pediatriche. Policlinico A. Gemelli. Roma, 21 Marzo 2012. Presentazione orale
- 4) **Martinelli D**, Dionisi-Vici C. *Sindromi MEDNIK e CEDNIK*. Le malattie rare in Dermatologia Pediatrica. 7e giornate. Roma, 18-19 novembre 2011. Presentazione orale
- 5) **Martinelli D**. *A third disorder in copper metabolism after Menkes and Wilson diseases*. VII JOINT CONFERENCE-IRCCS OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU', Rome – Italy, MAYO EUGENIO LITTA CHILDREN'S HOSPITAL Rochester – USA Rome, 3-4 November 2011. Presentazione orale.
- 6) **Martinelli D**, Travaglini L, Bertini E, Dionisi-Vici C. La sindrome CEDNIK: una nuova leucoencefalopatia ipomielinizzante simile alla sindrome di Sjoegren-Larsson. Congresso Nazionale CONGIUNTO SIMMESN e SIMGePeD. *Malattie genetico-metaboliche tra tecnologia e assistenza*. Bologna, 27 – 29 Ottobre 2011. Libro degli abstract.
- 7) **Martinelli D**. *Una nuova malattia del metabolismo del rame*. Presentazione Aree di Ricerca, Ospedale Bambino Gesù, 17 Ottobre 2011. Presentazione orale.

- 8) Bevivino E, **Martinelli D**, Pastore A, Jaeken J, Matthijs G, Dionisi-Vici C. *Un nuovo caso di deficit di glicosilazione da difetto di cog5 associato ad un fenotipo severo*. Congresso Nazionale CONGIUNTO SIMMESN e SIMGePeD. *Malattie genetico-metaboliche tra tecnologia e assistenza*. Bologna, 27 – 29 Ottobre 2011. Presentazione orale.
- 9) **Martinelli D**, Pastore A, Piemonte F, di Ciommo V, Boenzi S, Tozzi G, Passarelli C, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. *Alterazioni del profilo del glutatione nel deficit di cobalamina C: un possibile ruolo eziopatogenetico*. Congresso Nazionale CONGIUNTO SIMMESN e SIMGePeD. *Malattie genetico-metaboliche tra tecnologia e assistenza*. Bologna, 27 – 29 Ottobre 2011. Presentazione orale.
- 10) **Martinelli D**. *Danno visivo da deficit di Cobalamina C: aspetti fisiopatologici e terapeutici*. Il congresso di Neuro-Oftalmologia. Occhio e metabolismo: Nuovi approcci diagnostici e terapeutici Bologna, 1 Ottobre 2011. Presentazione orale.
- 11) **Martinelli D**. *EPI-743 treatment at Bambino Gesù Children's Hospital: our experience*. Convegno Internazionale per i bambini affetti da Miopatia Mitocondriale Tipo Sindrome di Leigh. Wieliczka, 23-25 settembre 2011. Presentazione orale.
- 12) Boenzi S, **Martinelli D**, Carrozzo R, Piemonte F, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. *Plasma creatine is elevated in mitochondrial disorders. A new biomarker for the diagnosis*. SSIEM Annual Symposium 2011, Geneva. Poster session.
- 13) **Martinelli D**, Pastore A, Piemonte F, di Ciommo V, Boenzi S, Tozzi G, Passarelli C, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. *Glutathione status is depleted in Cobalamin C defect: a possible contribution to disease progression despite standard pharmacological treatment?* SSIEM Annual Symposium, Geneva, August 30-September 3, 2011. Presentazione orale.
- 14) **Martinelli D**, Pastore A., Piemonte F, di Ciommo V, Boenzi S, Tozzi G, Passarelli C, Rizzo C, Bertini E, Dionisi-Vici C. *Glutathione status is depleted in Cobalamin C defect: a possible contribution to disease progression despite standard pharmacological treatment?* 43<sup>rd</sup> EMG meeting, Salzburg, May 27 – 29, 2011. Presentazione orale.
- 15) **Martinelli D**. *Nuovi possibili protocolli terapeutici per bambini con patologie mitocondriali*. I Convegno Nazionale. Le Malattie Mitocondriali: dalla diagnosi alla gestione quotidiana. Lo stato della ricerca, le terapie, i diritti dei malati. Roma, 21-22 maggio 2011. Presentazione orale.
- 16) Losito EM, Battaglia D, Stefanini MC, Veltri S, Ricci D, Perrino F, **Martinelli D**, Lettori D, Guzzetta F. *Crisi subentranti responsive alla Vitamina B6 in lattante: quali ipotesi diagnostiche?* Riunione Policentrica in Epilettologia. Roma, 27-28 Gennaio 2011. Abstract.

In fede,

Diego Martinelli

Roma, 16/4/2012