

## **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 svolta dal 30 novembre 2012 al 31 dicembre 2012; dal 14 gennaio 2013 al 31 dicembre 2013 e proseguirà per un ulteriore anno, fino alla conclusione dell'anno 2014. Rappresenta il prosieguo del lavoro da me compiuto nel corso dei tre anni precedenti di Clinical Fellowship presso l'Ospedale Bambino Gesù di Roma (2009-2012).

Lo svolgimento del progetto ha previsto la mia partecipazione continuativa alle attività clinico-assistenziali dell'UOC 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 è stato condotto inoltre in stretta collaborazione con l'UOC di Laboratorio Analisi-Sezione Biochimica Metabolica e l'UOC di Medicina Molecolare dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

## **APPLICABILITÀ CLINICA**

La mia ricerca è proseguita nella direzione percorsa negli anni precedenti, con 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 DAL 30/11/2012 al 08/04/2014.**

#### **Nel periodo in oggetto il sottoscritto:**

- ha partecipato al gruppo di lavoro europeo – nell'ambito del progetto DG SANCO E-IMD - per la revisione delle linee guida dei Disturbi del Ciclo dell'Urea;
- ha partecipato al gruppo di lavoro europeo – nell'ambito del progetto DG SANCO E-IMD - per la scrittura delle linee guida europee per la Aciduria Metilmalonica e Propionica; il risultato di tale lavoro è stato trasmesso per la pubblicazione alla rivista Orphanet Journal of Rare Diseases;
- ha proseguito la collaborazione con l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Gemelli per lo studio longitudinale dello sviluppo neurologico e delle funzioni neurovisive in pazienti con Organico Aciduria, con particolare riguardo al difetto di Cobalamina C;
- ha partecipato alla gestione di un trial clinico volto a verificare l'efficacia di un trattamento con farmaci antiossidanti in soggetti con difetto di Cobalamina C, vincitore del Bando di Ricerca 2011 della Fondazione Mariani: **“Innovative treatments for neurometabolic and neurogenetic diseases and their complications”**. I risultati ottenuti da tale studio rappresenteranno un modello utile per elaborare nuovi trattamenti per altre Organico Acidurie;
- ha proseguito il lavoro di Investigator, in collaborazione con la Edison Pharmaceuticals SpA, per il trial EPI 2011-004 (“Prospective Open Label Study of EPI-743 in Children with Leigh’s Disease - *extension phase*”), in corso presso il Centro Trial dell’ Ospedale Bambino Gesù;
- ha partecipato, 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);
- ha stabilito una collaborazione internazionale con la Division of Translational Medicine, Molecular Medicine Program dell’ Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NIH/NICHD) di Bethesda, Maryland, USA (referente Dr. Stephen G. Khaler), che è proseguita con uno stage di un anno (attualmente in corso) presso il Laboratorio del Dr. Khaler;

Nel complesso, tutte queste acquisizioni, proseguendo il lavoro intrapreso negli anni precedenti, 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 da dicembre 2012 ad aprile 2014**

- 1) **Martinelli D**, Dionisi-Vici-C. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: a new “adaptinopathy” associated with defective copper metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *in press*.
- 2) **Martinelli D**. Disorders leading to an impairment of the urea cycle and hyperammonemia. *Journal of Pediatric Biochemistry*, *in press*.
- 3) Diociaiuti A, Fortugno P, El Hachem M, Angelo C, Proto V, De Luca N, **Martinelli D**, Boldrini R, Castiglia D, Zambruno G. Early Immunopathological Diagnosis of Ichthyosis with Confetti in Two Sporadic Cases with New Mutations in Keratin 10. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar 13
- 4) Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Ballhausen D, Boneh A, Burlina AB, Cerone R, Garcia P, Gökçay G, Grünewald S, Häberle J, Jaeken J, Ketteridge D, Lindner M, Mandel H, **Martinelli D**, Martins EG, Schwab KO, Gruenert SC, Schwahn BC, Sztriha L, Tomaske M, Trefz F, Vilarinho L, Rosenblatt DS, Fowler B, Dionisi-Vici C. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar 6.
- 5) Catteruccia M, Verrigni D, **Martinelli D**, Torraco A, Agovino T, Bonafé L, D'Amico A, Donati MA, Adorisio R, Santorelli FM, Carrozzo R, Bertini E, Dionisi-Vici C. Persistent pulmonary arterial hypertension in the newborn (PPHN): A frequent manifestation of TMEM70 defective patients. *Mol Genet Metab*. 2014 Mar;111(3):353-9.
- 6) Dionisi-Vici C, **Martinelli D**, Ceravolo F, Boenzi S, Pastore A. Optimizing the dose of hydroxocobalamin in cobalamin C (cblC) defect. *Mol Genet Metab*. 2013 Aug;109(4):329-30.
- 7) Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Uziel G, Bruno C, Caldarazzo, Ienco E, Filosto M, Lamperti C, **Martinelli D**, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Santorelli FM, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Spinazzi M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology*. 2013 May 28;80(22):2049-2054.
- 8) Pastore A, Petrillo S, Tozzi G, Carrozzo R, **Martinelli D**, Dionisi-Vici C, Di Giovamberardino G, Ceravolo F, Klein MB, Miller G, Enns GM, Bertini E, Piemonte F. Glutathione: a redox signature in monitoring EPI-743 therapy in

children with mitochondrial encephalomyopathies. *Mol Genet Metab.* 2013 Jun;109(2):208-214.

- 9) Pastore A, **Martinelli D**, Piemonte F, Tozzi G, Boenzi S, Di Giovamberardino G, Petrillo S, Bertini E, Dionisi-Vici C. Glutathione metabolism in cobalamin deficiency type C (cblC). *J Inher Metab Dis.* 2013 Apr 9.
- 10) **Martinelli D**, Travaglini L, Drouin CA, Ceballos-Picot I, Rizza T, Bertini E, Carozzo R, Petrini S, de Lonlay P, El Hachem M, Hubert L, Montpetit A, Torre G, Dionisi-Vici C. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain.* 2013 Mar;136(Pt 3):872-81.
- 11) Mancuso M, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Uziel G, Zeviani M, Siciliano G; Nation-wide Italian Collaborative Network of Mitochondrial Diseases. Fatigue and exercise intolerance in mitochondrial diseases. Literature revision and experience of the Italian Network of mitochondrial diseases. *Neuromuscul Disord.* 2012 Dec;22 Suppl 3:S226-229.
- 12) **Martinelli D**, Catteruccia M, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Dionisi-Vici C, Pontrelli G, Corsetti T, Lòivadiotti S, Kheifets V, Hinman A, Shrader WD, Thoolen M, Klein MB, Bertini E, Miller G. EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease--genetically defined Leigh Syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012 Nov;107(3):383-388.

#### **ALTRI LAVORI TRASMESSI PER LA PUBBLICAZIONE SU RIVISTE INTERNAZIONALI**

- Baumgartner MR, Hörster F, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A, Chapman K, Dionisi-Vici C, Fowler B, Grünert S, Grünwald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Huemer M, Karall D, MacDonald A, **Martinelli D**, Merinero B, Perez-Cerda C, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Valayannopoulos V, Wijburg F, Chakrapani A. Suggested guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemias. Trasmesso alla rivista *Orphan Journal of rare diseases*.
- Baranello G, Alfei E, **Martinelli D**, Rizzetto M, Cazzaniga F, Dionisi-Vici C, Gellera G, Castellotti B. Hyperargininemia: novel mutation in ARG1 gene in an Italian child presenting progressive spastic paraparesis and cognitive decline. Trasmesso alla rivista *Pediatric Neurology*,

## ABSTRACT PUBBLICATI SU RIVISTE

- **Martinelli D**, Catteruccia M, Klein M, Bevivino E, Thoolen M, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Pontrelli G, Bertini E, Miller G, Dionisi-Vici C. Epi-743 reduces seizure frequency in RARS2 defect syndrome. JIMD (2013) 36 (Suppl 2):S110.
- **Martinelli D**, Fiermonte G, Rizzo C, Carrozzo R, Vozza A, Torraco A, Parisi G, Goffredo BM, Boenzi S, Berini ES, Dionisi-Vici C. E3 deficiency a novel cause of riboflavin responsive myopathy. JIMD (2013) 36 (Suppl 2):S217.

## PRESENTAZIONI ORALI/ ABSTRACT PRESENTANTI A CONVEGNI

- 1) **Martinelli D**. Disordini del ciclo dell'urea: la neurotossicità dell'iperammoniemia. V Congresso Nazionale Congiunto SIMMESN-SIMGEPED. Napoli, 26-28 novembre 2013. Invited Lecture.
- 2) **D. Martinelli**, M. Catteruccia, M. Klein, E. Bevivino, M. Balestri, M. Thoolen, F. Piemonte, A. Pastore, G. Tozzi, G. Pontrelli, E. Bertini, G. Miller, C. Dionisi-Vici. Epi-743 riduce la frequenza delle crisi epilettiche in pazienti con difetto di RARS2. Presentazione Orale. V Congresso Nazionale Congiunto SIMMESN-SIMGEPED. Napoli, 26-28 novembre 2013.
- 3) **Martinelli D**. EPI-743 reduces seizure frequency in RARS2 defect syndrome. Oral presentation at the International congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM) 2013
- 4) **Martinelli D**. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. International Workshop "HUMAN DISORDERS OF COPPER METABOLISM: RECENT ADVANCES AND MAIN CHALLENGES". Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland. April 8-9, 2013.

## ABSTRACT ACCETTATI A CONVEGNI COME POSTER

- 1) **Martinelli D**, Fiermonte G, Rizzo C, Carrozzo R, Vozza A, Torraco A, Parisi G, Goffredo BM, Boenzi S, Berini ES, Dionisi-Vici C. E3 deficiency a novel cause of riboflavin responsive myopathy. Poster session at the International congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM) 2013
- 2) D. Maiorani, F. Ceravolo, **D. Martinelli**, F. Deodato, A. D'Amico, M. Di Capua, E. Bertini, C. Dionisi-Vici. Neuropatia periferica assonale in pazienti con acidemia propionica: effetto collaterale del trattamento con metronidazolo o storia naturale della malattia? Sessione Poster. V Congresso Nazionale Congiunto SIMMESN-SIMGEPED. Napoli, 26-28 novembre 2013.
- 3) Boenzi S, Goffredo BM, Ceravolo F, **Martinelli D**, Pastore A, Rizzo C, Dionisi-vici C. Ridotti Livelli plasmatici di creatina in pazienti con difetto di Cistationina-Beta-

sintetasi: un possibile contributo al danno neurologico? Sessione Poster.V Congresso Nazionale Congiunto SIMMESN-SIMGEPED. Napoli, 26-28 novembre 2013.

### **CAPITOLI DI LIBRI**

- Dionisi-Vici C, **Martinelli D**, Bertini E, Bachmann C. **HHH syndrome**. In: *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Disease in Adults* Lachmann, Hollak, Sedel, eds.
- Grunewald S, Davison J, **Martinelli D**, Marinus D, Dionisi-Vici C. Emergency diagnostic procedure and emergency treatment. In: N. Blau et al. (eds.), *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

### **PREMI OTTENUTI**

Premio per la migliore presentazione poster all' International Workshop "HUMAN DISORDERS OF COPPER METABOLISM: RECENT ADVANCES AND MAIN CHALLENGES". Johns Hopkins University, Baltimora, Maryland. 8-9 Aprile 2013.

In fede,

Diego Martinelli

Roma, 08/04/2014