

Relazione dell'attività di ricerca del Dott. Diego Martinelli

“Disturbi congeniti del Metabolismo intermedio: studio della storia naturale e dei meccanismi fisiopatologici, con particolare riguardo alle Organico Acidurie”

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 ricolta 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 il reparto e di Patologia Metabolica, sotto la supervisione del Dott. Carlo Dionisi-Vici.

Il progetto prevede inoltre la stretta e continua collaborazione con l' U.O. di Biochimica Metabolica e di Patologia 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 multi comprensive 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 permetterà di definire corretti percorsi diagnostico-terapeutici per ottimizzare la gestione delle 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 AD OGGI DELLA RICERCA

- Nei primi tre mesi della sua attività, il sottoscritto ha scritto come primo nome un articolo incentrato sulla metilmalonico aciduria con omocistinuria dal titolo **“Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology and treatment”**, inviato alla rivista Journal of Inherited Metabolic disease” ed è in corso la fase di accettazione del manoscritto.
- Il sottoscritto ha intrapreso come *investigator* uno studio retrospettivo italiano multicentrico sponsorizzato dalla Keypharma dal titolo **“Studio retrospettivo sull'utilizzo di farmaci per via endovenosa in pazienti scompensati con acidemie organiche e sulla sua possibile correlazione con l'andamento dei parametri ematochimici e con il quadro sintomatologico”**.
- E' stata inoltre stabilita una collaborazione con l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Gemelli per la valutazione longitudine dello sviluppo neurologico e delle funzioni neurovisive in pazienti con Organico Aciduria, che vede il sottoscritto come principale esaminatore.
- Il sottoscritto ha lavorato con il Dott. Dionisi-Vici all'elaborazione del protocollo di un trial clinico internazionale volto a valutare l'efficacia di un trattamento dietetico sperimentale in soggetti con Metilmalonico Aciduria da difetto di Succinil-CoA sintetasi, dal titolo **“Terapia dietetica in pazienti con deficit di Succinil-CoA sintetasi”**, che sarà avviato nei prossimi mesi.

In fede,

Roma, 7/4/2010

Dott. Diego Martinelli