

## **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 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' UOC di Laboratorio Analisi-Sezione Biochimica Metabolica e l'UOC 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 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 15 mesi della sua attività di ricerca, il sottoscritto:

- ha pubblicato a primo nome un articolo incentrato sulla metilmalonico aciduria con omocistinuria dal titolo **“Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology and treatment”**, sulla rivista *Journal of Inherited Metabolic disease*”;
- ha realizzato a primo nome un articolo dal titolo **“ Cobalamin C defect presenting as severe neonatal hyperammonemia”**incentrato su un nuovo fenotipo di Difetto di Cobalamina C con esordio caratterizzato da encefalopatia iperammonemica neonatale, pubblicato sulla rivista *European Journal of Pediatrics*.
- ha effettuato due “invited oral presentation” in congressi internazionali di metabolismo, il 42nd EMG Meeting di Lisbona e il SSIEM Annual Symposium, tenutosi dal 31 Agosto al 3 Settembre 2010 a Istanbul.
- 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”**.
- partecipa al gruppo di lavoro internazionale di revisione delle linee guida europee dei Disturbi del Ciclo dell'Urea
- ha stabilito una collaborazione 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 .
- 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 inviato per l'approvazione presso il comitato etico dell'Ospedale Bambino Gesù.
- ha inviato un abstract al 43rd EMG Meeting di Salisburgo, incentrato sulla descrizione di un significativo difetto dello stato ossidativo in un'ampia casistica (13 pazienti) di soggetti con Difetto di Cobalamina C. Tale abstract è in corso di revisione per l'approvazione.

- ha elaborato il protocollo di un trial clinico volto a verificare l'efficacia di un trattamento con farmaci antiossidanti di nuova generazione in soggetti con difetto di Cobalamina C, che sarà inviato per l'approvazione presso il comitato etico dell'Ospedale Bambino Gesù. Tale protocollo è inoltre in corso di valutazione per eventuale ulteriore finanziamento da parte del Comitato Scientifico della Fondazione Mariani di Milano.
- partecipa, sotto la supervisione del Dott. Dionisi-Vici alla 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 presto oggetto di pubblicazione da parte del Dott. Dionisi-Vici.
- ha individuato una nuova mutazione di uno dei due geni responsabili della propionico aciduria, correlato ad un fenotipo clinico apparentemente più lieve. Tale scoperta, dopo un adeguato follow-up del caso, sarà oggetto di pubblicazione scientifica.

Nel complesso, tutte queste acquisizioni contribuiscono a significati passi avanti nella diagnosi precoce, nella comprensione dei meccanismi fisiopatogenetici, e nello sviluppo di protocolli di trattamento per le Organico-Acidurie.

### **Elenco dei lavori scientifici pubblicati su riviste internazionali nell'anno 2009-2010**

- 1) **Martinelli D**, Deodato F, Dionisi-Vici C. *Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment*. J Inherit Metab Dis. 2010 Jul 15.

**Impact factor corretto : 4**

- 2) **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. 2010 Dec 10.

**Impact factor corretto : 4**

### **Presentazioni orali**

- 1) D. Martinelli, J. Häberle, S. Colafati, C. Giunta, I. Hausser, B.M. Goffredo, R. Carrozzo, M.C. Meschini, E. Bevivino, S. Boenzi, M. Baumgatner, C. Dionisi-Vici. *Pyrroline-5-carboxylate*

*synthase deficiency: novel clinical and biochemical insights. JIMD 2010 August; 33 Suppl.1 SSIEM Annual Symposium, 31 August-3 September, Istanbul. Oral presentation n°027-0.*

- 2) D. Martinelli, J. Häberle, S. Colafati, B. Goffredo, E. Bevivino, S. Boenzi C. Giunta, M. Baumgatner, C. Dionisi-Vici. *Pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: novel clinical and biochemical insights.* 42nd EMG Meeting. Category: Free communication.

#### **Abstract pubblicati su riviste**

- 1) D. Martinelli, J. Häberle, S. Colafati, C. Giunta, I. Hausser, B.M. Goffredo, R. Carrozzo, M. Meschini, E. Bevivino, S. Boenzi, M. Baumgatner, C. Dionisi-Vici. *Pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: novel clinical and biochemical insights. JIMD 2010 August; 33 Suppl.1* Abstract book from the SSIEM Annual Symposium, 31 August-3 September, Istanbul. Oral presentation n°027-0.
- 2) D. Martinelli, J. Häberle, S. Colafati, B. Goffredo, E. Bevivino, S. Boenzi C. Giunta, M. Baumgatner, C. Dionisi-Vici. *Pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: novel clinical and biochemical insights.* Abstract book of the 42nd EMG Meeting.
- 3) Rizzo C, Boenzi S, Goffredo BM, Benedetti S, Inglese R, Deodato F, Martinelli D, Bernardini C, Muraca M, Dionisi-Vici C. *Rapid HPLC ESI-MS/MS method for the diagnosis of Urea Cycle Defects.* JIMD 2010 August; 33 Suppl.1 Abstract book from the SSIEM Annual Symposium, 31 August-3 September, Istanbul. Poster n°374-P.
- 4) Maiorana A, Vergine G, Coletti V, Luciani M, Rizzo C, Martinelli D, Emma F, Dionisi-Vici C. *Acute thiamine deficiency causes Energy-dependent proximal tubular dysfunction and severe electrolyte imbalance: an alternative pathomechanism behind the "Refeeding syndrome"?* JIMD 2010 August; 33 Suppl.1 Abstract book from the SSIEM Annual Symposium, 31 August-3 September, Istanbul. Poster n°515-P.

In fede,

Roma, 7/4/2011

Dott. Diego Martinelli