

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 svolta dal 7 gennaio 2014, con conclusione al 31 dicembre 2014. Rappresenta il proseguimento del lavoro compiuto nel corso dei quattro anni precedenti di Clinical Fellowship (2009-2013).

Lo svolgimento della ricerca ha previsto la partecipazione 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; inoltre il progetto ha previsto la collaborazione del Dott Martinelli con il laboratorio del Dott. Stephen G. Kaler, Principal Investigator della “Unit of Copper Metabolism, Section on Translational Neuroscience, Molecular Medicine Program” dell' *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Il progetto è stato condotto in collaborazione con l'UOC di Laboratorio Analisi-Sezione Biochimica Metabolica e l'UOC di Medicina Molecolare dell'Ospedale Bambino Gesù.

ORIGINALITÀ DELLA RICERCA

Il presente studio è stato 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 è stata 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 multicomprenditive 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.

APPLICABILITÀ CLINICA

La presente ricerca ha proseguito il percorso degli 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 NELL'ANNO 2014

Nell'anno in corso, il Dr. Martinelli:

- ha partecipato al 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 pubblicate sulla rivista *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Il Dott. Martinelli e' stato inoltre investito del compito della traduzione delle linee guida per l'Italia.
- ha partecipato al gruppo di lavoro internazionale – nell'ambito del progetto DG SANCO E-IMD – per la definizione dello spettro fenotipico e della storia naturale delle Organico Acidurie "classiche" (Metilmalonico, Isovalerico e Propionico aciduria). I risultati di tale studio sono stati inviati per la pubblicazione alla rivista *Journal of Inherited Metabolic Disease*.
- ha partecipato al gruppo di lavoro internazionale – nell'ambito del progetto DG SANCO E-IMD - per la revisione delle linee guida europee dei Disturbi del Ciclo dell'Urea. Il Dott. Martinelli e' il responsabile del gruppo di lavoro focalizzato sul "Long-term treatment"
- 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
- ha partecipato alla gestione di un trial clinico pilota (recentemente concluso) volto a verificare l'efficacia di un trattamento con farmaci antiossidanti di nuova generazione 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 sono in corso di analisi statistica e rappresenteranno un modello utile 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 extension phase 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).
- Ha lavorato con la UOC di Medicina Molecolare ad un progetto di diagnosi genetica allargata con Whole Exome Sequencing (in collaborazione con il 'Beijing Genomics Institute) di pazienti con patologie metaboliche o malattie mitocondriale prive di diagnosi genetica.
- Sta effettuando uno stage di ricerca come Post - Doctoral Visiting Fellow presso la "Unit of Copper Metabolism, Section on Translational Neuroscience, Molecular Medicine Program", *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Tale laboratorio di eccellenza studia le malattie umane associate a disturbi del metabolismo del rame, tra cui la malattia di Menkes e la sindrome del corno occipitale, la neuropatia distale associata a gene ATP7A, la sindrome di Mednik e le loro controparti murine. L' attivita' del Dr. Martinelli e' volta a sezionare e comprendere i meccanismi della malattia neurometaboliche da disturbo del metabolismo del rame e di utilizzare le conoscenze acquisite per sviluppare nuovi trattamenti. Il suo lavoro si concentra attualmente su : (i) terapia genica virale in modelli murini di malattie neurometaboliche umane; (ii) valutazione e confronto degli effetti clinici, biochimici, neurofisiologici del topo knock-in e conditional knockout per il gene ATP7A, e in un modello Zebrafish di malattia di Menkes per determinare i meccanismi della neuropatia distale associata ad ATP7A: (iii) lo studio dei meccanismi molecolari della disfunzione del metabolismo del rame e dei meccanismo di trafficking intracellulare nella sindrome Mednik causata da mutazione della subunita' sigma dell'ADAPTOR PROTEIN COMPLEX AP1 e la creazione di un modello murino di malattia di Mednik, in collaborazione con il Dott. Juan Bonifacino, capo della "Section on Intracellular Protein Trafficking".

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 rilevanti risultati nell'ambito più generale dello studio dei Disturbi Congeniti del Metabolismo Intermedio.

Elenco dei lavori scientifici pubblicati su riviste internazionali dal dicembre 2013 al marzo 2015

1: Brea-Calvo G, Haack TB, Karall D, Ohtake A, Invernizzi F, Carrozzo R, Kremer L, Dusi S, Fauth C, Scholl-Bürgi S, Graf E, Ahting U, Resta N, Laforgia N, Verrigni D, Okazaki Y,

Kohda M, Martinelli D, Freisinger P, Strom TM, Meitinger T, Lamperti C, Lacson A, Navas P, Mayr JA, Bertini E, Murayama K, Zeviani M, Prokisch H, Ghezzi D. COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet.* 2015 Feb 5;96(2):309-17.

2: Caterino M, Pastore A, Strozzi MG, Di Giovamberardino G, Imperlini E, Scolamiero E, Ingenito L, Boenzi S, Ceravolo F, Martinelli D, Dionisi-Vici C, Ruoppolo M. The proteome of cb1C defect: in vivo elucidation of altered cellular pathways in humans. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Jan 14.

3: Barone R, Carrozzi M, Parini R, Battini R, **Martinelli D**, Elia M, Spada M, Lilliu F, Ciana G, Burlina A, Leuzzi V, Leoni M, Sturiale L, Matthijs G, Jaeken J, Di Rocco M, Garozzo D, Fiumara A. A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. *J Neurol.* 2014 Oct 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25355454.

4: Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, Mazurova S, Hansikova H, Zahorec M, Brennerova K, Bzduch V, Spiegel R, Horovitz Y, Mandel H, Eminoğlu FT, Mayr JA, Koch J, **Martinelli D**, Bertini E, Konstantopoulou V, Smet J, Rahman S, Broomfield A, Stojanović V, Dionisi-Vici C, van Coster R, Morava-Kozicz E, Sperl W, Zeman J, Honzik T. TMEM70 deficiency: long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Oct 18. [

5: la Marca G, Malvagia S, Materazzi S, Della Bona ML, Boenzi S, **Martinelli D**, Dionisi-Vici C. Correction to LC-MS/MS Method for Simultaneous Determination on a Dried Blood Spot of Multiple Analytes Relevant for Treatment Monitoring in Patients with Tyrosinemia Type I. *Anal Chem*. 2014 Oct 21;86(20):10501.

6: Carrozzo R, Torraco A, Fiermonte G, **Martinelli D**, Di Nottia M, Rizza T, Vozza A, Verrigni D, Diodato D, Parisi G, Maiorana A, Rizzo C, Pierri CL, Zucano S, Piemonte F, Bertini E, Dionisi-Vici C. Riboflavin responsive mitochondrial myopathy is a new phenotype of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. The chaperon-like effect of vitamin B2. *Mitochondrion*. 2014 Sep 22.

7: Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M, Hochuli M, Assoun M, Ballhausen D, Burlina A, Fowler B, Grünert SC, Grünewald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, **Martinelli D**, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Sep 2;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.

8: Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, **Martinelli D**, Verrigni D, Carrozzo R, Bertini E, Pastore A, Dionisi-Vici C, Johnson DW. A new simple and rapid LC-ESI-MS/MS method for quantification of plasma oxysterols as dimethylaminobutyrate esters. Its successful use for the diagnosis of Niemann-Pick type C disease. *Clin Chim Acta*. 2014 Nov 1;437:93-100. doi: 10.1016/j.cca.2014.07.010.

9: Baranello G, Alfei E, **Martinelli D**, Rizzetto M, Cazzaniga F, Dionisi-Vici C, Gellera C, Castellotti B. Hyperargininemia: 7-month follow-up under sodium benzoate therapy in an Italian child presenting progressive spastic paraparesis, cognitive decline, and novel mutation in ARG1 gene. *Pediatr Neurol*. 2014 Sep;51(3):430-3.

10: **Martinelli D**, Dionisi-Vici C. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: a new adaptinopathy associated with defective copper metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1314:55-63. doi: 10.1111/nyas.12426. Epub 2014 Apr 22. PubMed PMID: 24754424.

11: 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 Sep;94(5):579-82. doi: 10.2340/00015555-1796. PubMed PMID: 24626314.

12: 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 cbIC defect. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Sep;37(5):831-40.

13: 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.01.001. Epub 2014 Jan 8. PubMed PMID: 24485043.

ALTRI ARTICOLI INVIATI PER LA PUBBLICAZIONE

Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, Dionisi-Vici C. The hyperornithinaemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome, *in press in Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Diodato D, Tasca G, Verrigni D, D'Amico A, Rizza T, Tozzi G, **Martinelli D**, Verardo M, Invernizzi F, Nasca A, Ghezzi D, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Carrozzo R, Bertini E, Cortical and motor neuron damage in two cousins with a novel AIFM1 mutation. *European Journal of Human genetics, under review*

Stefan Kölker, Angeles Garcia Cazorla, Vassili Valayannopoulos, Allan M. Lund, Alberto B. Burlina, Jolanta Sykut-Cegielska, Frits A. Wijburg, Elisa Teles Leão, Jiri Zeman, Carlo Dionisi-Vici, Ivo Barić, Daniela Karall, Persephone Augoustides-Savvopoulou, Lise Aksglaede, Paula Avram, Eric Bauchart, Matthias R. Baumgartner, Javier Blasco-Alonso, Brigitte Chabrol, Anupam Chakrapani, Kimberly Chapman, Elisenda Cortès i SaladelaFont, Maria L. Couce, Linda de Meirleir, Dries Dobbelaere, Veronika Dvorakova, Francesca Furlan, Florian Gleich, Wanda Gradowska, Stephanie Grünewald, Anil Janan, Johannes Häberle, Gisela Haege, Robin Lachmann, Alexander Lämmle, Eveline Langereis, Kim-Hanh Le Quan Sang, **Diego Martinelli**, Shirou Matsumoto, Chris Mühlhausen, Hélène Ogier de Baulny, Carlos Ortez, Luis Peña Quintana, Danijela Petković Ramadža, Etienne Sokal, Christian Stauffer, Marshall L. Summar, Nicholas Thompson, Roshni Vara, Inmaculada Vives Pinera, John H. Walter, Monique Williams, and Peter Burgard. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders, Part 1: The initial presentation. *Journal of Inherited Metabolic Disease, under review*.

Stefan Kölker, Vassili Valayannopoulos, Alberto B. Burlina, Jolanta Sykut-Cegielska, Frits A. Wijburg, Elisa Teles Leão, Jiri Zeman, Carlo Dionisi-Vici, Ivo Barić, Daniela Karall, Lise Aksglaede, Paula Avram, Eric Bauchart, Matthias R. Baumgartner, Javier Blasco-Alonso, S. P. Nikolas Boy, Peter Burgard, Brigitte Chabrol, Anupam Chakrapani, Kimberly Chapman, Elisenda Cortès i SaladelaFont, Maria L. Couce, Linda de Meirleir, Dries Dobbelaere, Francesca Furlan, Florian Gleich, Wanda Gradowska, Stephanie Grünewald, Tomas Honzik, Friederike Hörster, Harikleia Ioannou, Anil Janan, Johannes Häberle, Gisela Haege, Eveline Langereis, Kim-Hanh Le Quan Sang, **Diego Martinelli**, Shirou Matsumoto, Chris Mühlhausen, Elaine Murphy, Hélène Ogier de Baulny, Carlos Ortez, Luis Pena

Quintana, Danijela Petković Ramadža, Etienne Sokal, Marshall L. Summar, Nicholas Thompson, Roshni Vara, Inmaculada Vives Pinera, John H. Walter, Monique Williams, Allan M. Lund, and Angeles Garcia Cazorla. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving clinical phenotype, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *under review*.

ABSTRACT PUBBLICATI SU RIVISTE

- 1) **Martinelli D**, Dionisi-Vici C. Movement disorders: a under-recognized sign in Congenital Disorders of Glycosylation. JIMD August 2014. Poster presented at SSIEM Annual Symposium. Innsbruck 2nd-5th 2014

- 2) Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, Mazurova S, Hansikova H, Zahorec M, Brennerova K, Bzduch V, Spiegel R, Horovitz Y, Mandel H, Eminoğlu FT, Mayr JA, Koch J, **Martinelli D**, Bertini E, Konstantopoulou V, Smet J, Rahman S, Broomfield A, Stojanović V, Dionisi-Vici C, van Coster R, Morava-Kozicz E, Sperl W, Zeman J, Honzik T. TMEM70 deficiency: long-term outcome of 48 patients. Oral presentation presented at SSIEM Annual Symposium. Innsbruck 2nd-5th 2014.

- 3) **Martinelli D** et al. Epilepsy in Congenital Disorders of Glycosylation: a neurophysiological study. Poster presented at SSIEM Annual Symposium. Innsbruck 2nd-5th 2014

PRESENTAZIONI ORALI/ ABSTRACT ACCETTATI A CONVEGNI COME POSTER

- 1) **Martinelli D.** New therapeutic options in Leigh disease and other mitochondrial encephalopathies. Movement Disorders in Childhood. Rome. december 4-6 / 2013

- 2) **Martinelli D,** Ben Tofus M, Drouin CA, Dionisi-Vici C, Braverman N, Kaler SG. MEDNIK syndrome: clinical and biochemical delineation of the copper metabolism phenotype and response to zinc therapy. Poster presented at ASHG 2014, 18-22 October, San Diego, CA, USA.

- 3) **Martinelli D,** Feldman B, Yi L, Kaler SG. Development of a zebrafish model for ATP7A-related motor neuron disease. Poster presented at Cell Symposia Translational Neuroscience. November 13-14 2014, Arlington, VA, USA.

Capitoli di libri

Stephanie Grünewald, James Davison, **Diego Martinelli**, Marinus Duran, and Carlo Dionisi-Vici. Emergency Diagnostic Procedures 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

NICHD Collaboration Group Award at the upcoming NICHD Awards Ceremony on December 3rd, National Institutes of Health, Bethesda, MA, USA.

In fede,
Diego Martinelli

Roma, 26/03/2015