

Poster P.02.16

DEVELOPING TOOLS FOR TRIAL READINESS IN PRIMARY MITOCHONDRIAL MYOPATHIES OF THE ADULTHOOD

Siciliano G.^[1], Montano V.^[1], Ricci G.^[2], Mancuso M.^[1]

^[1]Neurological Institute, Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa ~ PISA ~ Italy, ^[2]~ Italy

In recent years, there has been a surge of interest in mitochondrial diseases (MD). However, the treatment of MD is still inadequate, despite great progress in knowledge of pathophysiology and molecular genetics. There have been very few randomized controlled clinical trials for the treatment of MD. Those that have been performed were short, and involved fewer than twenty study participants with heterogeneous phenotypes.

Small patient populations represent the major impediment to progress in research and care. A patient register, in combination with a biomaterial bank, can overcome this limitation. Granted by Telethon-UILMD in 2009 (GUP09004), the nation-wide Italian collaborative network has been established, and it has already developed a web-based registry of patients with MD. We have collected 1700 patients, with onset of the disease in both adulthood and in childhood. Besides a low prevalence there are other major limitations specific of MD. These include the lack of shared outcome measures, of useful biomarkers and the incomplete understanding of the natural history, limiting the correct interpretation, reproducibility and comparability of clinical trials in patients with MD. New therapeutic strategies have recently been emerging, some of which have shown potential efficacy at the pre-clinical level. Therefore, the establishment of means for “clinical readiness” for the development of forthcoming clinical trials is strongly needed. For these reason, aims of this project are:

- Focus our efforts on primary mitochondrial myopathies with adulthood (>16-yrs of age) onset
- Development and validation of shared functional outcome measures
- Evaluation of new promising biomarkers, in particular FGF-21 and GDF-15.
- Characterization of the natural history of PMM

These steps, fundamental to monitor in vivo the evolution of the disease and finally to have a good toolkit for future clinical trials in MD.

Sviluppo dei necessari strumenti per “essere pronti” a trial clinici nelle miopatie mitocondriali dell’adulto.

Le malattie mitocondriali (MM) sono patologie con un difetto della catena respiratoria mitocondriale e disfunzione di numerosi organi e apparati, tra cui sistema nervoso centrale, muscolo e cuore. Malgrado i progressi registrati negli ultimi anni nella comprensione dei meccanismi molecolari, le scelte terapeutiche sono limitate e spesso sintomatiche, in grado cioè di mitigare i sintomi ma di non risolvere i meccanismi di base della malattia. A rendere ancora più difficile questo settore è che in genere i centri clinici e gli studi contano su pochi casi, il che costituisce un impedimento nel progresso dell’assistenza medica e delle prospettive terapeutiche. Questo limite può essere superato creando registri di pazienti. Nel 2009, grazie anche al supporto di Telethon UILDM (GUP09004) abbiamo costituito il network Italiano di centri clinici mitocondriali. Tale network ha già raggiunto importanti risultati, tra cui la creazione del registro nazionale delle MM sul web, con reclutamento di circa 1700 pazienti. Oltre ai piccoli numeri, altre limitazioni sono più specifiche delle MM, es. mancanza di misure condivise per valutare la risposta alle terapie (“outcome”), di biomarcatori utili e l’incompleta comprensione della storia naturale. Ciò limita la corretta interpretazione, riproducibilità e comparabilità

degli studi clinici nelle MM. Dagli studi pre-clinici stanno emergendo nuove potenziali strategie terapeutiche, che obbligano i clinici ad essere maggiormente pronti a prossimi studi clinici. Pertanto, obiettivi di questo progetto sono:

- sviluppo di scale funzionali condivise, per i pazienti con miopatia mitocondriale (quali la oftalmoplegia esterna progressiva -PEO- e altre forme miopatiche) con età di esordio in età adulta (oltre i 16 anni di età).
 - studio di due biomarcatori di malattia mitocondriale (FGF-21 e GDF-15) per valutarne la sensibilità nelle miopatie mitocondriali.
 - caratterizzazione della storia naturale delle miopatie mitocondriali
- Questi punti sono fondamentali per monitorare in vivo l'evoluzione della malattia e, finalmente, avere un buon armamentario per gli studi clinici.

-Mancuso M, McFarland R, Klopstock T, Hirano M; consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies. International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16-18 November 2016, Rome, Italy. *Neuromuscul Disord*. 2017

- DiMauro S. (2011) A history of mitochondrial diseases *Inherit Metab Dis* 34:261–276
- DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, et al (2002) Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. *Adv Neurol* 89:217-229.
- DiMauro S, Schon EA (2003) Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 348:2656-2668.
- DiMauro S, Tay S, Mancuso M (2004) Mitochondrial encephalomyopathies: diagnostic approach. *Ann N Y Acad Sci* 1011:217-231.
- Elson JL, Cadogan M, Apabhai S, et al (2013) Initial development and validation of a mitochondrial disease quality of life scale. *Neuromuscul Disord* 23:324-329.
- Filosto M, Mancuso M (2007) Mitochondrial diseases: a nosological update. *Acta Neurol Scand* 115:211-221.
- Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al (2014) The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? *J Neurol* 261:504-510.
- Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al (2015) Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol* 262:1301-1309.
- Mancuso M, Orsucci D, Angelini CI, et al (2013) Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology*.
- Mancuso M, Orsucci D, Coppede F, et al (2009) Diagnostic approach to mitochondrial disorders: the need for a reliable biomarker. *Curr Mol Med* 9:1095-1107.
- Mancuso M, Orsucci D, Logerfo A, et al (2010) Oxidative stress biomarkers in mitochondrial myopathies, basally and after cysteine donor supplementation. *J Neurol* 257:774-781.

Miopatie Mitocondriali

Coordinator: Michelangelo Mancuso

Partners: Costanza Lamperti, Giacomo Pietro Comi, Tiziana Enrica Mongini, Paola Tonin, Valerio Carelli, Serenella Servidei, Olimpia Musumeci, Massimiliano Filosto, Elena Pegoraro

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2017

Telethon Project (nr):

GSP16001

Disease Name:

Mitochondrial Myopathies

Keywords:

mitochondrial diseases, myopathies, CLINICAL TRIALS READINESS