

PROTOCOLLO
STUDIO OSSERVAZIONALE

Titolo dello Studio:	Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali"
Codice del Protocollo:	MiRe2020
Versione del Protocollo:	versione 1 del 17/04/2020
Data:	17-04-2020
Promotore:	Mitocon Onlus, via Francesco Benaglia 13, 00153 Roma
Centro Coordinatore:	Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Sperimentatore Principale e responsabile scientifico:	Prof. Michelangelo Mancuso , U.O. di Neurologia, Dipartimento di Specialità Mediche – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana/Università di Pisa Email: michelangelo.mancuso@unipi.it
Altri Sperimentatori:	Prof. Gabriele Siciliano , Dipartimento di Specialità Mediche – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana/Università di Pisa E mail: gsicilia@neuro.med.unipi.it Dott. ssa Giulia Ricci

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

1

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

U.O. di Neurologia, U.O. di Neurologia,
Dipartimento di Specialità Mediche –
Azienda Ospedaliero Universitaria
Pisana/Università di Pisa

Email giulia.ricci@unipi.it

Dott. Vincenzo Montano, U.O. di
Neurologia, U.O. di Neurologia,
Dipartimento di Specialità Mediche –
Azienda Ospedaliero Universitaria
Pisana/Università di Pisa

E mail: v.montano89@gmail.com

Lista Centri Partecipanti

Nome Centro	<p>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Ospedale Bellaria/Università di Bologna</p> <p>Prof. Valerio Carelli, email: valerio.carelli@unibo.it</p> <p>Dott.ssa Lidia Di Vito, email: lidia3@gmail.com</p> <p>Dott.ssa Chiara La Morgia, email: chiaralamorgia@gmail.com</p> <p>Dott.ssa Maria Lucia Valentino, email: marialucia.valentino@unibo.it</p>
Nome Centro	<p>Centro Clinico NeMo - Brescia - Università degli Studi di Brescia</p> <p>Prof. Massimiliano Filosto, email: massimiliano.filosto@unibs.it</p> <p>Dr.ssa Filomena Caria</p> <p>Dr.ssa Simona Damioli</p>

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

2

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia, 13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

Nome Centro	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta Milano
	<p>Dott.ssa Costanza Lamperti, email: Costanza.Lamperti@istituto-besta.it</p> <p>Dott.ssa Isabella Moroni, email: Isabella.Moroni@istituto-besta.it</p> <p>Dott.ssa Alessia Catania, email: alessia.catania@istituto-besta.it</p> <p>Dott.ssa Valeria Sonia Tiranti, email: Valeria.Tiranti@istituto-besta.it</p> <p>Dott.ssa Silvia Marchet, email: silvia.marchet@istituto-besta.it</p> <p>Dott.ssa Anna Ardissonne, email: anna.ardissone@istituto-besta.it</p> <p>Dott.ssa Silvia Genitrini, email: silvia.genitrini@fastwebnet.it</p>
Nome Centro	Azienda Ospedaliera di Padova
	<p>Prof.ssa Elena Pegoraro, email: elena.pegoraro@unipd.it</p> <p>Dott. Luca Bello, email: luca.bello@unipd.it</p>
Nome Centro	IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa
	<p>Dott. Filippo Santorelli, email: filippo3364@gmail.com</p> <p>Dott. Anna Rubegni, email: anna.rubegni@fsm.unipi.it</p>
Nome Centro	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
	<p>Prof. Enrico Silvio Bertini, email: enricosilvio.bertini@opbg.net</p> <p>Dott. Daria Diodato, email: daria.diodato@opbg.net</p> <p>Dott. Diego Martinelli, email: diego.martinelli@opbg.net</p>

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

3

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia, 13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

Nome Centro	Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma Prof.ssa Serenella Servidei, email: serenella.servidei@policlinicogemelli.it Dott. Guido Primiano, email: guido.primiano@gmail.com
Nome Centro	Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini, Genova Dott. Claudio Bruno, email: claudiobruno@gaslini.org Dott.ssa Giorgia Brigati, email: giorgia.brigati@gmail.com
Nome Centro	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina Dott.ssa Olimpia Musumeci, email: omusumeci@unime.it Prof. Antonio Toscano, email: atoscano@unime.it
Nome Centro	Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico Milano Prof. Giacomo Pietro Comi, email: giacomo.comi@unimi.it
Nome Centro	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena Prof.ssa Maria Teresa Dotti, email: maria.dotti@unisi.it
Nome Centro	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona Dott.ssa Paola Tonin, email: paola.tonin@aovr.veneto.it Dott. Gaetano Nicola Vattemi, email: gaetano.vattemi@univr.it

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

4

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

Nome Centro	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Ospedale Molinette Prof.ssa Tiziana Enrica Mongini, email: tmongini@cittadellasalute.to.it Dott.ssa Liliana Vercelli, email: lilianavercelli@hotmail.com Dott.ssa Sara Bortolani, email: sbortolani@gmail.com Dott. Manfredi Ferraro, email: manfredi.unipa@gmail.com
Nome Centro	Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer (AOU Meyer) Dott.ssa Maria Alice Donati, email: m.donati@meyer.it Dott.ssa Elena Procopio, email: e.procopio@meyer.it
Nome Centro	AOSP Bologna - Policlinico S. Orsola Malpighi Dott.ssa Rita Rinaldi, email: rita.rinaldi@aosp.bo.it
Nome Centro	ATS Sardegna- Università degli studi di Cagliari Dott.ssa Eleonora Cocco, email: ecocco@unica.it Dott.ssa Maria Antonietta Maioli, email: ma.maioli@fiscali.it

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

5

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

Informazioni di Contatto

Nome Contatto Promotore

Mitocon ODV

Serena Massucci,

email: scientific.office@mitocon.it

APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO

Gli Sperimentatori:

- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità a quanto riportato nel presente protocollo.

Prof. Michelangelo Mancuso

Data



17/04/2020

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

6

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

Indice

Background e rationale.....	8
Obiettivi dello studio.....	9
Disegno dello studio.....	10
Setting.....	11
Popolazione in studio.....	11
Criteri di inclusione.....	11
Criteri di esclusione.....	11
Esiti dello Studio.....	12
Dimensione del campione.....	12
Procedura di arruolamento.....	12
Procedura di follow-up.....	13
Definizione di conclusione dello studio.....	13
Gestione dei dati.....	13
Raccolta dei dati.....	13
Gestione dei dati.....	15
Conservazione dei dati.....	17
Piano statistico.....	18
Gestione della sicurezza.....	18
Aspetti amministrativi.....	19
Finanziamenti dello studio.....	19
Considerazioni etiche.....	19
Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati.....	19
Conflitto di interessi.....	20
Responsabilità e politiche di pubblicazione.....	20
Ruolo del promotore e degli sperimentatori.....	20
Proprietà dei dati.....	21
Politiche di pubblicazione.....	22
Bibliografia.....	23

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020

7

Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali Onlus

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

Background e razionale

Le malattie mitocondriali sono un gruppo molto eterogeneo di malattie genetiche ereditarie causate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri, gli organelli delle cellule che provvedono alla produzione dell'energia utilizzata dal nostro organismo. Le mutazioni genetiche che colpiscono i mitocondri riducono drasticamente la produzione dell'energia, così l'organismo si ammala in modo progressivo.

I sistemi e gli organi più frequentemente colpiti sono quelli che richiedono un maggior fabbisogno energetico, cioè il sistema nervoso, il cuore, i muscoli, ma possono essere interessati, in diverse combinazioni ed entità, anche la vista, l'udito e altri organi e apparati.

Una caratteristica di questo gruppo di patologie, che ne ha reso molto difficile lo studio nel corso degli anni, è la grande variabilità delle manifestazioni cliniche. La ripercussione a carico degli organi, la velocità di progressione e l'età di insorgenza è variabile da malattia a malattia e da paziente a paziente, anche all'interno della stessa famiglia.

L'associazione Mitocon nasce nel 2007 per volontà di un gruppo di genitori di bambini affetti da malattie mitocondriali con l'obiettivo di condividere conoscenze ed informazioni su queste gravi patologie genetiche. Nel corso degli anni l'associazione è cresciuta ed è diventata uno dei più importanti punti di riferimento in Italia sulle malattie mitocondriali.

L'Associazione oggi si occupa di:

- fornire sostegno ed informazione ai malati e le loro famiglie, condividendo esperienze e conoscenze sulle patologie,
- informare e sensibilizzare sulle malattie mitocondriali e promuovere azioni per sollecitare risposte ai bisogni dei pazienti e delle loro famiglie,
- sostenere tutti gli ambiti di ricerca per arrivare alla comprensione di queste patologie, trovare cure risolutive e nuove terapie,
- promuovere azioni di raccolta fondi a sostegno della ricerca e delle attività volte a migliorare la qualità di vita di chi è colpito da una malattia mitocondriale.

Nell'ambito delle attività di coordinamento della ricerca e di promozione delle attività scientifiche, Mitocon si è prefissa l'obiettivo di realizzare un database per la raccolta di dati clinici dei Pazienti Mitocondriali in collaborazione con i principali centri di riferimento italiani per lo studio, la diagnosi e la cura delle malattie mitocondriali (in seguito "centri"), nel rispetto delle garanzie di riservatezza e delle misure di sicurezza previste dal Regolamento Europeo 679/2016 relativo alla protezione dei dati personali ("GDPR").

Obiettivi dello studio

Le malattie mitocondriali colpiscono una percentuale bassa della popolazione (la stima europea è 1 su 5000), per cui la condivisione dei dati diventa una necessità se si vuole intraprendere un percorso di ricerca che voglia essere di successo.

Il database clinico di Mitocon definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali" è lo strumento attraverso cui raccogliere i dati sui pazienti mitocondriali seguiti dai vari centri di riferimento e da cui attingere le informazioni necessarie a formulare o verificare ipotesi scientifiche attinenti lo studio e le terapie.

L'obiettivo generale è quello di stabilire una rete di medici e ricercatori, rete che miri a raggiungere i seguenti obiettivi:

- (1) Caratterizzare le basi molecolari delle malattie mitocondriali basandosi su risultati e dati raccolti da quanti più pazienti possibile
- (2) Caratterizzare il fenotipo delle varie forme di malattia mitocondriale
- (3) Caratterizzare la storia clinica e lo sviluppo naturale di queste patologie (spesso multiorgano)
- (4) Analizzare le possibili correlazioni genotipo – fenotipo nella malattie mitocondriali
- (5) Identificare le misure di *outcome* necessarie per monitorare nel tempo i pazienti, anche in previsione di nuovi trattamenti specifici per queste patologie
- (6) Fornire informazioni ed elaborare indicatori di qualità della vita dei pazienti.

L'inserimento dei dati clinici è affidato a clinici e genetisti esperti in materia di malattie mitocondriali, autorizzati e tutelati dalle normative vigenti.

Inoltre, Mitocon **parteciperà in futuro ad un progetto Europeo (chiamato progetto Genomit)**. Una delle finalità di tale progetto è **creare un network di collaborazione**

internazionale, anche con Partners al di fuori del territorio europeo, per lo studio delle malattie mitocondriali e collegare i registri mitocondriali esistenti. Ciò avverrebbe tramite l'**ulteriore condivisione** da parte di Mitocon Onlus, quale autonomo Titolare del trattamento, con altri centri di studio e cura delle malattie mitocondriali facenti parte del progetto Genomit, **di alcuni dei dati pseudonimizzati acquisiti con questo studio ed inseriti nel database clinico "Registro Mitocon".**

Il Promotore, per il tramite dello Sperimentatore Principale (Il Prof. Michelangelo Mancuso), si impegna a fornire ai Pazienti, preliminarmente all'avvio del progetto Genomit, tutte le informazioni relative allo stesso utili per poter dare in futuro la possibilità di negare o acconsentire consapevolmente al Progetto ed alle sue variazioni. La comunicazione dei dati personali pseudonimizzati dei Pazienti interessati al Promotore per la partecipazione al Progetto Genomit avverrà solo previo esplicito consenso dei Pazienti stessi.

A tal proposito, il Software impiegato per il Registro, riporterà di default la negazione al consenso alla partecipazione al Progetto Genomit e solo successivamente alla sottomissione della succitata modulistica di informativa ed alla acquisizione di eventuale consenso, sarà possibile modificare la selezione da "dissenso" ad "assenso". Tale progetto avrà una durata non superiore al presente Studio e coinvolgerà anche partner non europei che potrebbero in futuro unirsi a tale piattaforma. In tal caso verrà sottoposto apposito addendum per approvazione da parte del Comitato Etico. In nessun caso il Promotore interconetterà, assocerà, utilizzerà o re-identificherà i dati personali presenti nei registri mitocondriali già esistenti con i dati che saranno acquisiti con il presente Studio.

Disegno dello studio

Il database raccoglie dati per uno studio osservazionale no profit di storia naturale prospettico e retrospettivo multicentrico. Lo studio non ha scopo di lucro (no profit). I dati vengono conservati nel database in forma pseudonimizzata per tutta la durata dello studio. I dati memorizzati includono le informazioni raccolte nella pratica clinica durante le visite di routine, ad es. informazioni sulla vita sociale, e più in generale la qualità della vita del paziente, la storia familiare (inclusa la creazione di un albero genealogico se viene fornito il consenso), la storia della malattia, nonché i risultati degli esami clinici, referti dell'imaging, degli esami di laboratorio e dei trattamenti attuali e di eventuali dati genetici (nome del gene e mutazione specifica, variazione

amminoacidica e variazione nucleotidica). Oltre alle normali procedure mediche, durante l'esame clinico vengono utilizzati numerosi questionari e scale cliniche standardizzate relative alla gravità di malattia e un questionario sulla qualità della vita). I questionari per l'anamnesi e i risultati degli esami sono compilati dal medico che segue lo studio, i questionari sulla qualità della vita (solo per pazienti adulti) ed i test di concentrazione e vocabolario devono essere compilati dal paziente stesso.

Lo studio inizierà nel Maggio 2020 ed avrà una durata di 15 anni, con la conservazione dei dati per ulteriori 7 anni, decorrenti dalla conclusione dello studio, ovvero per un periodo più lungo se richiesto dall'accordo contrattuale tra il Promotore e il Centro di sperimentazione sempre in accordo con i periodi di conservazione obbligatori definiti dalle leggi vigenti. Al Paziente verrà inoltre richiesto di autorizzare o negare l'inserimento anche dei dati retrospettivi e la raccolta dati retrospettiva includerà i soli dati relativi alla malattia mitocondriale con variabile temporale in base all'epoca di esordio della manifestazione clinica. Verranno effettuate analisi dati intermedie con possibilità di diffusione dei risultati nella letteratura scientifica nel caso in cui questi comportino un beneficio per la popolazione mitocondriale.

Setting

I pazienti verranno reclutati nel centro medico durante le normali visite di presa in carico o controllo, e verrà regolarmente seguito nel tempo secondo le normali pratiche cliniche. Le visite di follow-up di solito si svolgono ogni anno o, se necessario, più o meno frequentemente e saranno eseguite in modo simile, ripetendo tutte le valutazioni ad ogni visita di controllo.

Popolazione in studio

Saranno eleggibili pazienti con diagnosi di malattia mitocondriale seguiti nei singoli centri; ogni centro sarà responsabile del corretto arruolamento del proprio paziente. Criteri di inclusione: tutti i pazienti mitocondriali con diagnosi genetica e/o clinica che acconsentano a partecipare allo studio.

Criteri di esclusione: negazione del consenso.

Esiti dello Studio

La creazione del database clinico consentirà di aumentare le conoscenze in campo epidemiologico, di caratterizzare meglio i quadri clinici delle patologie mitocondriali e sviluppare studi longitudinali per meglio conoscere la storia naturale di queste patologie. Inoltre, poiché il registro consentirà l'identificazione del numero di pazienti con una specifica patologia mitocondriale il database sarà strumento decisivo per definire la dimensione campionaria utile alla stesura di trials clinici e per arruolare pazienti negli stessi previo consenso da parte del paziente ad essere ricontattato. Il paziente al momento dell'iscrizione sarà identificato attraverso un codice univoco. In ogni caso l'identificazione del paziente sarà possibile solo al medico che lo ha in cura.

Con le stesse modalità ed in accordo con il parere del Garante in merito all'utilizzo di dati per scopi di Ricerca scientifica (Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2019) verranno utilizzati anche dati appartenenti a pazienti per i quali, previo tentativo di contatto tramite vie telefoniche, postali o telematiche, posti quindi in essere ragionevoli sforzi per prendere contatti con tali pazienti, non è possibile recuperare/aggiornare il consenso informato a causa di morte del paziente stesso o per mancanza di indirizzi e contatti validi. Tali dati non possono essere esclusi dallo studio in quanto la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati.

Dimensione del campione

Sebbene non vi siano certezze sulla numerosità campionaria trattandosi di una raccolta dati prospettica e di una malattia rara, lo studio intravede l'arruolamento multicentrico di circa 5000 pazienti, di cui circa 100 arruolati presso il Centro di Pisa.

Procedura di arruolamento

I pazienti verranno reclutati ed arruolati nel centro medico di riferimento durante le normali visite di presa in carico o controllo.

12

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020
Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali ODV

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

L'associazione Mitocon Onlus promuoverà la partecipazione allo studio attraverso la diffusione delle informazioni presso i propri associati e presso tutte le famiglie che sono o entreranno in contatto con l'associazione. Mitocon organizza ogni anno eventi scientifici e non scientifici in cui pazienti e famiglie vengono informati e sollecitati a partecipare allo studio.

Procedura di follow-up

Le visite di follow-up di solito si svolgono ogni anno o, se necessario, più o meno frequentemente e saranno eseguite in modo simile, ripetendo tutte le valutazioni ad ogni visita di controllo.

Definizione di conclusione dello studio

Lo studio si riterrà concluso al termine delle visite di follow-up ed in generale dopo l'ultima visita dell'ultimo paziente.

Gestione dei dati

Raccolta dei dati

Le informazioni generali che verranno inserite nel registro riguarderanno:

- data e dettagli del consenso
- stato del partecipante
- mese e anno di nascita, età, genere
- dati demografici (etnia, paese di origine, paese di residenza)
- storia familiare compresa la potenziale consanguineità dei genitori e un pedigree
- fattori sociali (livello di istruzione, occupazione, consumo di alcol, fumo, altri fattori rilevanti, alimentazione)
- fattori ambientali
- eventuale partecipazione a banche di raccolta tessuti
- eventuale partecipazione a trial clinici e farmacologici

Nel data base vengono raccolti i dati clinici e diagnostici, quali anamnesi, risultati di analisi biochimiche, genetiche, ecc.

A ogni tipologia di dato è associato un attributo obbligatorio/opzionale: per poter procedere con la registrazione del paziente è necessario inserire tutti i dati obbligatori, mentre i dati opzionali possono anche essere omessi.

Il sistema dei dati sanitari è flessibile, per cui le categorie di dati ed i loro dettagli possono essere implementati anche in fasi successive, sulla base delle decisioni del Comitato di Gestione del data base e in relazione all'evoluzione del progresso scientifico. In tal caso, sarà necessario un emendamento al protocollo da inviare ai comitati etici di competenza per implementazione di richiesta di nuovi dati relativi ai pazienti ed eventuale integrazione dei consensi informati.

Il sistema permetterà di gestire le seguenti categorie di informazioni: dati anamnestici, analisi clinica, risultati analisi di laboratorio biochimico, risultati approfondimenti specialistici, risultati analisi genetiche, diagnosi, terapia, programmi di riabilitazione seguiti, regime alimentare, ecc.

Nell'ambito delle funzionalità di gestione dei dati, i medici valutatori del paziente potranno inserire dati di monitoraggio clinico secondo una o più scale e/o algoritmi già validati dalla comunità scientifica internazionale e già in pratica clinica (ad es: scala di valutazione di Newcastle o equivalente).

Il sistema prevede che tale set di informazioni sia aggiornabile anche in considerazione del progresso scientifico. Pertanto per ciascuna delle variabili gestite dal data base (ad esempio esami ematochimici) potranno essere aggiunte/eliminate/modificate le categorie di informazioni richieste/gestite (ad es.: glicemia, azotemia, acido lattico, ecc.) e per ciascuna informazione potranno essere ristretti o ampliati i *range* dei valori e modificate le relative valutazioni.

Tutti i dati sopra indicati sono storicizzati e deve quindi essere mantenuto il tracciato cronologico delle modifiche. Nel momento della ricerca potrà venire visualizzato sia il valore più recente che l'elenco di tutte le modifiche apportate ai dati nel corso del tempo nonché la registrazione dell'utente che ha apportato le modifiche. Per tutti i dati inseriti nel sistema è previsto un campo di testo opzionale di "note e commenti".

I dati numerici inseriti vengono validati (appartenenza a determinati *range*, eventuali *check-cross*) e in caso viene mostrato all'utente un messaggio di *alert*.

I dati sanitari comprendono le seguenti categorie di informazioni (l'elenco è informativo ma non esaustivo):

- Anamnesi
- Dati clinici
- Risultati degli approfondimenti diagnostici a diversi livelli (esami biologici, RM, analisi biochimiche e analisi genetiche, e ogni risultato utile nell'inquadramento diagnostico),
- Diagnosi ivi compresa l'eventuale evoluzione delle ipotesi diagnostiche,
- Follow-up: dati sulla valutazione progressiva dei pazienti che tenga consenta di archiviare l'evoluzione della patologia
- Dati sulle terapie farmacologiche seguite nei diversi stadi della malattia.
- Programmi di fisioterapia e riabilitazione seguiti
- Informazioni sul regime alimentare
- Annotazioni ulteriori.

Tutti i dati contenuti nel data base sono tenuti secondo le indicazioni fornite della normativa di riferimento, con particolare riguardo alle misure di sicurezza previste dal GDPR (art. 32) per il loro trattamento mediante strumenti informatici, manuali ed automatizzati e con logiche strettamente correlate alle finalità del trattamento e comunque in modo da garantire la sicurezza e la riservatezza dei dati stessi.

All'interno del database è in sviluppo la possibilità di un accesso diretto dei pazienti a moduli specifici, (non collegati ai dati inseriti dai medici che pertanto non risulteranno visibili al paziente) in cui potranno inserire autonomamente i propri dati riguardanti la qualità della vita. Nel momento in cui tale procedura sarà attivata verrà prodotto specifico addendum da sottoporre a parere dei comitati etici ed eventuale aggiornamento del consenso informato.

Gestione dei dati

I dati raccolti nello studio verranno conservati in un database online a cui è possibile accedere tramite il sito internet. Il sistema garantisce un accesso controllato ai dati nel rispetto delle normative in materia di privacy.

Il data base contiene strumenti di ricerca, aggregazione e disaggregazione dei dati, per consentirne la migliore fruizione da parte dei ricercatori e dei medici e dell'associazione.

Il sistema di reportistica è realizzato in modo da permettere la consultazione e l'estrazione dei dati in maniera flessibile e in modo da venire facilmente incontro alle diverse esigenze presenti e future, sempre nel rispetto del presente regolamento, delle finalità istituzionali e del GDPR.

Il sistema inoltre permette ad ogni utente di visualizzare ed estrarre i dati secondo privilegi e limitazioni proprie della categoria di utenti cui appartiene, dettagliate nel regolamento in allegato.

I soggetti che possono accedere al registro sono afferenti ai Centri di riferimento facenti parte dello studio.

L'inserimento dei dati potrà avvenire esclusivamente attraverso il personale medico di ciascun Centro di riferimento.

I dati sanitari possono essere consultati e utilizzati in forma anonima dai clinici e ricercatori dei Centri di Riferimento per finalità di ricerca e di studio in linea con questo protocollo.

Inoltre, nel caso di ricerche finalizzate a sperimentazioni sia diagnostiche che terapeutiche, il data base potrà essere consultato in forma anonima per valutare la numerosità dei pazienti potenzialmente inseribili nei protocolli di ricerca, solo previa approvazione di tali linee di ricerca da parte del Comitato di Gestione dello Studio qui definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Tale Comitato di Gestione è composto da un rappresentante per ogni centro aderente al progetto e da un rappresentante dell'associazione Mitocon.

La condivisione dei dati del registro con medici / ricercatori/ istituti non aderenti allo studio è subordinata alla presentazione di un progetto specifico ed all'approvazione del Comitato di Gestione; tali enti/professionisti devono dichiarare ogni eventuale coinvolgimento, diretto o indiretto, di realtà profit in tale studio. In caso di richiesta di condivisione di informazioni derivanti dal database da parte di enti profit e industrie farmaceutiche, senza consentire accesso diretto allo stesso, verrà effettuata esclusivamente in forma anonima e aggregata e previa valutazione da parte del Comitato di Gestione che verificherà la validità dello studio, la motivazione e la finalità dell'utilizzo dei dati, per assicurare che venga sempre rispettato l'interesse del paziente.

16

Protocollo versione 1 del 17/04/2020

Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali". Codice dello studio: MiRe2020
Mitocon - Insieme per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali ODV

Organizzazione di Volontariato iscritta al Registro della Regione Lazio – Sezione II n° 705 del 8/9/2008

CF: 97488070588 Sede legale: Via Francesco Benaglia,13 00153 Roma - Tel. 06 66991 333/334 - Contact center pazienti: 340 7569156

Sito internet: www.mitocon.it E-mail: info@mitocon.it PEC: mitocononlus@pec.it

L'associazione Mitocon potrà utilizzare i dati contenuti nel data base per le finalità definite nel presente protocollo.

In particolare Mitocon potrà utilizzare i dati aggregati per effettuare statistiche generali sulle malattie mitocondriali ed estrapolare dati sulla qualità della vita con l'obiettivo di utilizzarli per le attività di sensibilizzazione, condividere le conoscenze e promuovere la ricerca scientifica.

Conservazione dei dati

Il Responsabile della conservazione dei dati del database è Mitocon nella persona del suo legale rappresentante, Piero Santantonio, email: p.santantonio@mitocon.it.

La responsabilità della conservazione dei dati a livello del centro AOUP è nella persona del Prof. Michelangelo Mancuso, email: michelangelo.mancuso@unipi.it.

Mitocon in quanto titolare del trattamento dei dati pseudonimizzati e promotore del progetto, ha accesso a tutti i dati contenuti nel data base e ne è responsabile in termini legali. In particolare ha l'obbligo di adottare le misure tecniche e organizzative adeguate per garantire la preservazione dei dati secondo le normative vigenti.

Mitocon è vincolata inoltre al dovere di riservatezza dei dati, inteso come dovere di non usare, comunicare o diffondere i dati al di fuori del trattamento previsto nel presente protocollo.

Potrà affidare mansioni importanti e di elevata professionalità, incaricando Responsabili e Addetti al trattamento dati, (ad esempio per la gestione informatica dei dati) come richiesto dal GDPR.

Tutti i dati, compresi i dati medici, saranno elaborati e archiviati in modo pseudonimizzato nel database e saranno utilizzati solo in forma pseudonimizzata.

"Pseudonimizzato" significa che ai dati è assegnato un numero e non sono memorizzati con nome e altri dati identificativi. Lo pseudonimo viene creato in base ai dati personali dell'utente, ma questi non vengono memorizzati in nessun momento nel database e non sono rintracciabili dallo pseudonimo creato.

Il collegamento tra il nome e lo pseudonimo sarà conservato dal medico responsabile in un luogo sicuro nel centro clinico, separato dai dati medici. Solo le persone autorizzate avranno accesso a questo luogo.

Per questo motivo, AOUP riveste il ruolo di Autonomo Titolare del Trattamento dei dati dei pazienti, sul quale ricade la responsabilità di Informare il paziente ed acquisire e conservare il consenso allo studio.

Dei dati personali verranno registrati solo l'anno di nascita, il mese di nascita, il paese di residenza.-Non vengono memorizzati numeri identificativi personali (ad es. Numero di carta d'identità) o indirizzi. I dati possono essere correlati al paziente solo dal personale medico autorizzato.

L'hardware e il software utilizzati sono soggetti alle leggi e alle normative sulla protezione e la sicurezza dei dati.

Anche la trasmissione a fini di ricerca ad altri centri o scienziati coinvolti nello studio avviene solo in modo pseudonimizzato. Quando i dati vengono trasmessi elettronicamente, vengono sempre crittografati con una password. Eventuali pubblicazioni su riviste professionali, seminari o congressi avviene sempre senza fare riferimento alla persona (in forma anonima e aggregata). Tutte le persone che hanno accesso ai dati memorizzati (comprese le persone appositamente autorizzate (autorità, revisori) per verificare il corretto svolgimento dello studio) sono vincolate alle leggi e ai regolamenti sulla protezione dei dati e quindi alla segretezza dei dati.

Piano statistico

I dati raccolti verranno espressi come media \pm deviazione standard. I dati numerici verranno confrontati da test t a due code non accoppiati o correlati dal test di Spearman. Il test di Fisher e la correzione di Bonferroni per più test verrà utilizzata quando appropriato. Un valore P <0,05 sarà stato considerato significativo. L'analisi dei dati verrà effettuata utilizzando la versione 7.3.0.1 di MedCalc®

Gestione della sicurezza

Sicurezza dei dati

Nessuno al di fuori degli utenti autorizzati deve essere in grado di accedere in alcun modo alle informazioni contenute nel database.

Le transazioni dei dati viene cifrata tramite *https*.

Le password vengono registrate nel database in formato cifrato (viene memorizzato un hash di password + email per ogni utente).

Agli utenti è data la possibilità di reimpostare la propria password con controlli di sicurezza (numero minimo di caratteri, presenza di simboli e/o numeri).

Il sistema, in caso di una serie di tentativi di accesso falliti, disattiva l'account che può essere rigenerato solo dall'amministratore.

Il server ha un firewall per garantirne la sicurezza. E' stato configurato *firewall* come difesa da eventuali attacchi esterni.

Aspetti amministrativi

Tutti i costi di funzionamento e gestione della struttura informatica del registro sono sostenuti da Mitocon e pertanto tale progetto non comporta aggravio di costi a carico dell'Istituto o del centro partecipante, per il quale non è previsto alcun compenso economico non avendo la ricerca finalità lucrative.

Considerazioni etiche

Lo studio in oggetto è conforme:

- ai dettami della Dichiarazione di Helsinki e delle norme di Buona Pratica Clinica (E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline (CPMP/ICH/135/95));
- alla determina del 20 marzo 2008 dell'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO "Linee guida per gli studi osservazionali sui farmaci" ed alle Direttive della Regione Toscana in materia di autorizzazione e procedure di valutazione degli studi osservazionali.

Si dichiara inoltre che lo studio non ha fine di lucro.

Per lo studio, qui definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali", è stato richiesto il parere del comitato etico responsabile, Area Vasta Nord Ovest.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

I medici dei Centri di riferimento possono inserire e aggiornare i dati in loro possesso, dei pazienti in carico che hanno acconsentito a partecipare allo studio firmando il

consenso informato. L'informativa è atta a rendere noti a pazienti, familiari dei pazienti aventi titolo, tutori o amministratori di sostegno (in seguito chiamati in breve "pazienti") riguardo, le finalità del trattamento e l'utilizzo dei dati, nell'ambito del progetto "Studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico in pazienti con malattia mitocondriale, definito "Registro clinico dei pazienti mitocondriali".

Presa visione dell'informativa, i pazienti decideranno liberamente se aderire al progetto per la costituzione del cosiddetto "Registro clinico dei pazienti mitocondriali", rilasciando il proprio consenso tramite l'apposita Dichiarazione.

I medici dei Centri di riferimento illustreranno lo studio ai pazienti mitocondriali che hanno in carico o che si presentano a visita e proporranno l'ingresso nello studio; Forniranno al paziente l'informativa predisposta atta a rendere noti a pazienti, familiari dei pazienti aventi titolo, tutori o amministratori di sostegno riguardo, le finalità del trattamento e l'utilizzo dei dati, nell'ambito dello studio.

Presa visione dell'informativa, i pazienti decideranno liberamente se aderire al progetto, rilasciando il proprio consenso tramite l'apposita Dichiarazione.

Conflitto di interessi

Qualsiasi sperimentatore e/o membro dello staff di ricerca che ha un conflitto di interessi con lo studio (come la proprietà di brevetti, diritti d'autore, o guadagno finanziario superiore al minimo consentito dalla loro istituzione), deve rivelare pienamente la natura del conflitto di interessi.

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Ruolo del promotore e degli sperimentatori

Il ruolo del promotore (Mitocon Onlus) consiste nel:

- Stimolare l'inserimento dei dati da parte di medici e pazienti;
- Fornire adeguato supporto tecnico e sostenerne i relativi costi;
- Garantire la privacy e la sicurezza dei dati, per quanto di competenza, in accordo con le normative in vigore e il Regolamento UE 2016/679 ex D. Lgs.196/2003 (nel seguito GDPR);

- Gestire l'hardware ed il software del data base, anche dal punto di vista della sicurezza informatica dei dati, anche attraverso l'incarico a terzi, e sostenerne i relativi costi.
- predisporre una Valutazione di Impatto Privacy ai sensi dell'art. 35 da mettere a disposizione dei Centri partecipanti, in forma importabile.

Il ruolo degli sperimentatori consiste nel:

- Promuovere la ricerca sulle malattie mitocondriali, acquisendo il consenso al trattamento dei dati da parte dei pazienti in carico;
- Inserire nel database nuovi pazienti, solo previo esplicito consenso e lettura dell'informativa;
- Aggiornare i dati dei pazienti precedentemente inseriti e/o acquisire gli eventuali documenti mancanti;
- Assicurare che ciascun paziente compili in ogni sua parte il modulo del consenso informato.

Il responsabile scientifico della ricerca e tutto il personale medico coinvolto, è tenuto ad osservare il segreto nei confronti di qualsiasi persona non coinvolta nell'attività di ricerca oggetto del presente protocollo, per quanto riguarda fatti, informazioni, cognizioni e documenti di cui fosse venuta a conoscenza, o che le fossero comunicati da Parte committente.

Mitocon, analogamente, è tenuta ad osservare il segreto nei confronti di qualsiasi persona non coinvolta nell'attività di ricerca oggetto del presente accordo, per quanto riguarda fatti, informazioni, cognizioni e documenti di cui fosse venuta a conoscenza, o che le fossero comunicati dal Responsabile scientifico, o dai suoi collaboratori, in virtù del presente protocollo e che non costituiscano l'oggetto del protocollo stesso oltre ad essere garante della sicurezza dei dati contenuti nel data base.

Proprietà dei dati

La proprietà dei dati, la sua esecuzione, i suoi risultati saranno condivisi tra Promotore e Istituzione di appartenenza dell'Azienda Sanitaria in cui si intende svolgere la ricerca in accordo a quanto previsto dal DGRT n. 731 del 22 settembre 2008);

Il responsabile scientifico e gli altri medici coinvolti, potranno liberamente e gratuitamente trattare, ma solo per proprio uso interno, i risultati dello studio.

Essi non potranno farne, in tutto o in parte oggetto di pubblicazione scientifica senza la preventiva autorizzazione del Comitato di Gestione.

Mitocon potrà liberamente utilizzare le relazioni e/o i risultati pubblicati derivanti dall'attività oggetto del presente protocollo, fermo restando che, salvo specifici accordi scritti tra le parti, è escluso l'utilizzo diretto del nome e/o del logo dell'Istituto per scopi pubblicitari.

Politiche di pubblicazione

Il sito internet di Mitocon Onlus (www.mitocon.it) contiene una pagina dedicata al progetto del cosiddetto "Registro clinico dei pazienti mitocondriali" con un'Area pubblica gestita da Mitocon, composta da pagine visibili a chiunque (anche utenti non autenticati) contenenti informazioni generali sul progetto come:

- Scopi dello studio
- proprietà dei dati
- politiche di utilizzo e accesso ai dati
- privacy policy
- dati statistici ed elaborazioni in forma anonima ed aggregata dei dati contenuti nel data base
- pubblicazioni scientifiche
- istituti coinvolti
- altre informazioni in accordo con la regolamentazione sulla privacy. L'associazione Mitocon inoltre organizza annualmente un convegno scientifico internazionale in cui si prevede l'ulteriore diffusione di eventuali risultati ottenuti dai dati raccolti nello studio.

Bibliografia

1. J Neurol. 2019 Apr;266(4):953-959. "Muscle pain in mitochondrial diseases: a picture from the Italian network". Filosto M, Cotti Piccinelli S, Lamperti C, Mongini T, Servidei S, Musumeci O, Tonin P, Santorelli FM, Simoncini C, Primiano G, Vercelli L, Rubegni A, Galvagni A, Moggio M, Comi GP, Carelli V, Toscano A, Padovani A, Siciliano G, Mancuso M.
2. Lancet (London, England). 2018 Jun;391(10139):2560–74. Mitochondrial medicine in the omics era. Rahman J, Rahman S.
3. Acta Myol. 2017 June (36) :114-115. "Muscle pain in mitochondrial diseases: a survey from the large cohort of the Italian Network". Filosto M., Cotti Piccinelli S., Marchesi M., Angelini C., Bertini E., Bruno C., Caldarazzo Ienco E., Carelli V., Comi G.P., Lamperti C., Minetti C., Moggio M., Mongini E., Moroni I., Musumeci O., Orsucci D., Pegoraro E., Primiano G., Santorelli F.M., Servidei S., Tonin P., Toscano A., Vercelli L., Zeviani M., Galvagni A., Caria F., Rota S., Padovani A., Siciliano G., Mancuso M.
4. J Neurol. 2017 Aug;264(8):1777-1784. "Revisiting mitochondrial ocular myopathies: a study from the Italian Network". Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini, Santorelli FM, Servidei S, Tonin P, Ardissone A, Bello L, Bruno C, Ienco EC, Diodato D, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Primiano G, Ronchi D, Rubegni A, Salvatore S, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Toscano A, Zeviani M, Siciliano G, Mancuso M.
5. Acta Myol. 2017 Mar;36(1):25-27. "Mitochondrial ANT-1 related adPEO leading to cognitive impairment: is there a link?" Costanza Simoncini, Gabriele Siciliano, Gloria Tognoni and Michelangelo Mancuso Department of Clinical and Experimental Medicine, Neurological Clinic, University of Pisa, Italy.
6. Nat Rev Dis Prim. 2016 Oct;2: 16080. Mitochondrial diseases. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al.
7. International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16–18 November 2016, Rome, Italy. Michelangelo Mancuso a, Robert McFarland b, Thomas Klopstock c, Michio Hirano d on

behalf of the consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies 1a
Department of Experimental and Clinical Medicine, Neurological Institute,
University of Pisa, Italy b Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research,
Institute of Genetic Medicine, Department of Physiology and Functional
Genomics NE1 3BZ, Newcastle. University, Newcastle upon Tyne, UK c
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, LMU
München, Ziemssenstr. 1a, 80336 München, Federal Republic of Germany d
Department of Neurology, H. Houston Merritt Neuromuscular Research
Center, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA. Received
26 June 2017

8. Neuromuscul Disord. 2016 Apr-May;26(4-5):272-6. "Mitochondrial neuropathies": A survey from the large cohort of the Italian Network". Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Diodato D, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Spinazzi M, Ahmed N, Sciacco M, Vercelli L, Ardisson A, Zeviani M, Siciliano G.
9. Mol Genet Metab Rep. 2016 Sep 1;9:12-4. "Mitochondrial m.3243A > G mutation and carotid artery dissection." Mancuso M, Montano V, Orsucci D, Peverelli L, Caputi L, Gambaro P, Siciliano G, Lamperti C. 2.
10. J Neurol. 2015 May;262(5):1301-9. "Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion". Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Donati MA, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Santorelli FM, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Bello L, Caldarazzo Ienco E, Cardaioli E, Catteruccia M, Da Pozzo P, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G.
11. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Mar 13;458(3):601-604. "Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNA^{Leu}((UUR)) 3271T>C MELAS mutation". Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, Trucco F, Derchi M, Andaloro A, Assereto S, Morcaldi G, Pedemonte M, Minetti C, Santorelli FM, Bruno C.
12. J Neurol. 2015 Mar;262(3):701-10. "Myo-cardiomyopathy" is commonly associated with the A8344G "MERRF" mutation". Catteruccia M, Sauchelli D,

- Della Marca G, Primiano G, Cuccagna C, Bernardo D, Leo M, Camporeale A, Sanna T, Cianfoni A, Servidei S.
13. Curr Mol Med. 2014;14(8):1069-1078. "Mitochondrial Diseases in Childhood". Ardissonne A, Lamantea E, Invernizzi F, Zeviani M, Genitrini S, Moroni I, Uziel G.
 14. Mitochondrion. 2014 Sep;18:49-57. "Riboflavin responsive mitochondrial myopathy is a new phenotype of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. The chaperon-like effect of vitamin B2". Carozzo R, Torraco A, Fiermonte G, Martinelli D, Di Nottia M, Rizza T, Voza A, Verrigni D, Diodato D, Parisi G, Maiorana A, Rizzo C, Pierri CL, Zucano S, Piemonte F, Bertini E, Dionisi-Vici C.
 15. J Neurol. 2014 Sep;261 Suppl 2:S528-41. "The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread". Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U.
 16. Mov Disord. 2014 May;29(6):722-8. "Myoclonus in mitochondrial disorders". Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Catteruccia M, Pegoraro E, Carelli V, Valentino ML, Comi GP, Minetti C, Bruno C, Moggio M, Ienco EC, Mongini T, Vercelli L, Primiano G, Servidei S, Tonin P, Scarpelli M, Toscano A, Musumeci O, Moroni I, Uziel G, Santorelli FM, Nesti C, Filosto M, Lamperti C, Zeviani M, Siciliano G.
 17. J Neurol. 2014 Mar;261(3):504-10. "The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender?". Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Donati A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Uziel G, Bruno C, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Catteruccia M, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Santorelli FM, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G.
 18. Neuromuscul Disord. 2013 Nov;23(11):907-10. "An "inflammatory" mitochondrial myopathy. A case report." Mancuso M, Orsucci D, Ienco EC, Ricci G, Ali G, Servadio A, Fontanini G, Filosto M, Vielmi V, Rocchi A, Petrozzi L, Logerfo A, Siciliano G.
 19. Neurology. 2013 May 28;80(22):2049-54. "Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation." 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.
20. *Am J Hum Genet.* 2013 Feb 7;92(2):293-300. "Mutations in DNA2 link progressive myopathy to mitochondrial DNA instability." Ronchi D, Di Fonzo A, Lin W, Bordoni A, Liu C, Fassone E, Pagliarani S, Rizzuti M, Zheng L, Filosto M, Ferrò MT, Ranieri M, Magri F, Peverelli L, Li H, Yuan YC, Corti S, Sciacco M, Moggio M, Bresolin N, Shen B, Comi GP.
 21. *Neuromuscul Disord.* 2012 Dec;22 Suppl 3:S226-9. "Fatigue and exercise intolerance in mitochondrial diseases. Literature revision and experience of the Italian Network of mitochondrial diseases." 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.
 22. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Mar;1832(3):445-52. "Cybrid studies establish the causal link between the mtDNA m.3890G>A/MT-ND1 mutation and optic atrophy with bilateral brainstem lesions." Caporali L, Ghelli AM, Iommarini L, Maresca A, Valentino ML, La Morgia C, Liguori R, Zanna C, Barboni P, De Nardo V, Martinuzzi A, Rizzo G, Tonon C, Lodi R, Calvaruso MA, Cappelletti M, Porcelli AM, Achilli A, Pala M, Torroni A, Carelli V.
 23. *Neuromuscul Disord.* 2012 Dec;22 Suppl 3:S172-7. "Effects of aerobic training on exerciserelated oxidative stress in mitochondrial myopathies." Siciliano G, Simoncini C, Lo Gerfo A, Orsucci D, Ricci G, Mancuso M.
 24. *Curr Neurovasc Res.* 2013 Feb;10(1):76-80. "Vascular factors and mitochondrial dysfunction: a central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease." Orsucci D, Mancuso M, Ienco EC, Simoncini C, Siciliano G, Bonuccelli U.
 25. *Brain.* 2012 Nov;135(Pt 11):3404-15. "Next-generation sequencing reveals DGUOK mutations in adult patients with mitochondrial DNA multiple deletions." Ronchi D, Garone C, Bordoni A, Gutierrez Rios P, Calvo SE, Ripolone M, Ranieri M, Rizzuti M, Villa L, Magri F, Corti S, Bresolin N, Mootha VK, Moggio M, DiMauro S, Comi GP, Sciacco M.
 26. *Mol Genet Metab.* 2012 Nov;107(3):383-8. "EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease--genetically defined Leigh

- Syndrome." Martinelli D, Catteruccia M, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Dionisi-Vici C, Pontrelli G, Corsetti T, Livadiotti S, Kheifets V, Hinman A, Shrader WD, Thoolen M, Klein MB, Bertini E, Miller G.
27. Neurogenetics. 2012 Nov;13(4):375-86 "TMEM70: a mutational hot spot in nuclear ATP synthase deficiency with a pivotal role in complex V biogenesis." Torraco A1, Verrigni D, Rizza T, Meschini MC, Vazquez-Memije ME, Martinelli D, Bianchi M, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Santorelli FM, Bertini E, Carrozzo R.
28. Nat Protoc. 2012 May 31;7(6):1235-46. "Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells." Spinazzi M, Casarin A, Pertegato V, Salviati L, Angelini C.
29. J Inherit Metab Dis. 2013 Jan;36(1):43-53 "Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in RARS2: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients." Cassandrini D, Cilio MR, Bianchi M, Doimo M, Balestri M, Tessa A, Rizza T, Sartori G, Meschini MC, Nesti C, Tozzi G, Petruzzella V, Piemonte F, Bisceglia L, Bruno C, Dionisi-Vici C, D'Amico A, Fattori F, Carrozzo R, Salviati L, Santorelli FM, Bertini E.
30. Expert Opin Pharmacother. 2012 Mar;13(4):527-43 "Drugs and mitochondrial diseases: 40 queries and answers." Mancuso M, Orsucci D, Filosto M, Simoncini C, Siciliano G.
31. J Neurol Sci. 2012 Apr 15;315(1-2):146-9. "Optic atrophy plus phenotype due to mutations in the OPA1 gene: two more Italian families." Ranieri M, Del Bo R, Bordini A, Ronchi D, Colombo I, Riboldi G, Cosi A, Servida M, Magri F, Moggio M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.
32. Neurol Sci. 2013 Jan;34(1):71-4. "Psychiatric involvement in adult patients with mitochondrial disease." Mancuso M, Orsucci D, Ienco EC, Pini E, Choub A, Siciliano G.
33. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Nov 18;415(2):300-4. "Novel large-range mitochondrial DNA deletions and fatal multisystemic disorder with prominent hepatopathy." Bianchi M, Rizza T, Verrigni D, Martinelli D, Tozzi G, Torraco A, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Nobili V, Francalanci P, Boldrini R, Callea F, Santorelli FM, Bertini E, Carrozzo R.

34. Mitochondrion. 2011 Nov;11(6):893-904. "Optimization of respiratory chain enzymatic assays in muscle for the diagnosis of mitochondrial disorders." Spinazzi M1, Casarin A, Pertegato V, Ermani M, Salviati L, Angelini C.
35. Curr Med Chem. 2011;18(26):4053-64. "Targeting mitochondrial dysfunction and neurodegeneration by means of coenzyme Q10 and its analogues." Orsucci D1, Mancuso M, Ienco EC, LoGerfo A, Siciliano G.
36. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Aug 26;412(2):245-8. "Unusual adult-onset Leigh syndrome presentation due to the mitochondrial m.9176T>C mutation." Ronchi D1, Bordoni A, Cosi A, Rizzuti M, Fassone E, Di Fonzo A, Servida M, Sciacco M, Collotta M, Ronzoni M, Lucchini V, Mattioli M, Moggio M, Bresolin N, Corti S, Comi GP.
37. Neurol Sci. 2012 Apr;33(2):449-52. "Nerve and muscle involvement in mitochondrial disorders: an electrophysiological study." Mancuso M1, Piazza S, Volpi L, Orsucci D, Calsolaro V, Caldarazzo Ienco E, Carlesi C, Rocchi A, Petrozzi L, Calabrese R, Siciliano G
38. BMC Neurol. 2011 Jul 12;11:85. "Clinical and molecular features of an infant patient affected by Leigh Disease associated to m.14459G>A mitochondrial DNA mutation: a case report." Ronchi D, Cosi A, Tonducci D, Orcesi S, Bordoni A, Fortunato F, Rizzuti M, Sciacco M, Collotta M, Cagdas S, Capovilla G, Moggio M, Berardinelli A, Veggiotti P, Comi GP.
39. J Neurol Sci. 2011 Sep 15;308(1-2):173-6. "Two novel mutations in PEO1 (twinkle) gene associated with chronic external ophthalmoplegia." Ronchi D, Fassone E, Bordoni A, Sciacco M, Lucchini V, Di Fonzo A, Rizzuti M, Colombo I, Napoli L, Ciscato P, Moggio M, Cosi A, Collotta M, Corti S, Bresolin N, Comi GP. 24. J Alzheimers Dis. 2011;
40. Suppl 2:111-26. "Oxidative stress treatment for clinical trials in neurodegenerative diseases." Ienco EC1, LoGerfo A, Carlesi C, Orsucci D, Ricci G, Mancuso M, Siciliano G.
41. J Mol Neurosci. 2011 May;44(1):17-24. "POLG1-related and other "mitochondrial Parkinsonisms": an overview." Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Mancuso M, Siciliano G.
42. Neurogenetics. 2011 Feb;12(1):9-17. "Progressive cavitating leukoencephalopathy associated with respiratory chain complex I deficiency and a novel mutation in NDUFS1." Ferreira M, Torracco A, Rizza T,

- Fattori F, Meschini MC, Castana C, Go NE, Nargang FE, Duarte M, Piemonte F, Dionisi-Vici C, Videira A, Vilarinho L, Santorelli FM, Carrozzo R, Bertini E.
43. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010 Sep 7;6:491-9. "Current and emerging treatment options in the management of Friedreich ataxia." Mancuso M, Orsucci D, Choub A, Siciliano G.
 44. J Neurol Sci. 2012 Apr 15;315(1-2):146-9. "Optic atrophy plus phenotype due to mutations in the OPA1 gene: two more Italian families." Ranieri M, Del Bo R, Bordoni A, Ronchi D, Colombo I, Riboldi G, Cosi A, Servida M, Magri F, Moggio M, Bresolin N, Comi GP, Corti S.
 45. Eur J Hum Genet. 2012 Mar;20(3):357-60. "The novel mitochondrial tRNAAsn gene mutation m.5709T>C produces ophthalmoparesis and respiratory impairment." Ronchi D, Sciacco M, Bordoni A, Raimondi M, Ripolone M, Fassone E, Di Fonzo A, Rizzuti M, Ciscato P, Cosi A, Servida M, Moggio M, Corti S, Bresolin N, Comi GP.
 46. Mov Disord. 2014 May;29(6):722-8. "Myoclonus in mitochondrial disorders." Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Catteruccia M, Pegoraro E, Carelli V, Valentino ML, Comi GP, Minetti C, Bruno C, Moggio M, Ienco EC, Mongini T, Vercelli L, Primiano G, Servidei S, Tonin P, Scarpelli M, Toscano A, Musumeci O, Moroni I, Uziel G, Santorelli FM, Nesti C, Filosto M, Lamperti C, Zeviani M, Siciliano G.
 47. Neuroepidemiology. 2012;38(3):194-5. "Quality of life in adult patients with mitochondrial myopathy." Orsucci D, Calsolaro V, Siciliano G, Mancuso M.
 48. Neurol Res Int. 2013;2013:293893 "Mitochondrial fusion proteins and human diseases." Ranieri M, Brajkovic S, Riboldi G, Ronchi D, Rizzo F, Bresolin N, Corti S, Comi GP.
 49. J Neurol. 2014 Sep;261 Suppl 2:S528-41. "The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne's thread." Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G, Bonuccelli U.
 50. JIMD Rep. 2015;23:85-9. "Expanding the Clinical and Magnetic Resonance Spectrum of Leukoencephalopathy with Thalamus and Brainstem Involvement and High Lactate (LTBL) in a Patient Harboring a Novel EARS2 Mutation." Biancheri R, Lamantea E, Severino M, Diodato D, Pedemonte M, Cassandrini D, Ploederl A, Trucco F, Fiorillo C, Minetti C, Santorelli FM, Zeviani M, Bruno

51. Int J Alzheimers Dis. 2011 Feb 22;2011:709061 "May "mitochondrial eve" and mitochondrial haplogroups play a role in neurodegeneration and Alzheimer's disease?" Ienco EC, Simoncini C, Orsucci D, Petrucci L, Filosto M, Mancuso M, Siciliano G.
52. Acta Myol. 2011 Jun;30(1):9-15. "Cardiological manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders." Berardo A, Musumeci O, Toscano A.
53. Acta Myol. 2011 Oct; 30(2): 164. "P-9 Construction of a database for a nation-wide Italian collaborative network of mitochondrial diseases" M. Mancuso, C. Angelini, E. Bertini, E. Caldarazzo Ienco, V. Carelli, G.P. Comi, C. Minetti, T. Mongini, D. Orsucci, S. Servidei, P. Tonin, A. Toscano, G. Uziel, P. Santantonio, and G. Siciliano
54. Neuromuscul Disord. 2016 Apr-May;26(4-5):272-6. doi: 10.1016/j.nmd.2016.02.008. Epub 2016 Feb 23. "Mitochondrial neuropathies": A survey from the large cohort of the Italian Network. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Diodato D, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Spinazzi M, Ahmed N, Sciacco M, Vercelli L, Ardisson A, Zeviani M, Siciliano G.
55. J Neurol. 2015 May;262(5):1301-9. "Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion." Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Donati MA, Federico A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Santorelli FM, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Bruno C, Bello L, Caldarazzo Ienco E, Cardaioli E, Catteruccia M, Da Pozzo P, Filosto M, Lamperti C, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G.
56. J Neurol. 2014 Mar;261(3):504-10."The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender?" Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, Donati A, Minetti C, Moggio M, Mongini T, Servidei S, Tonin P, Toscano A, Uziel G, Bruno C, Ienco EC, Filosto M, Lamperti C, Catteruccia M, Moroni I, Musumeci O, Pegoraro E, Ronchi D, Santorelli FM, Sauchelli D, Scarpelli M, Sciacco M, Valentino ML, Vercelli L, Zeviani M, Siciliano G.