

## Comunicato stampa

# Identificato il meccanismo molecolare all'origine di alcune forme di disabilità intellettive

Milano, 09 settembre 2019 – I disturbi del neurosviluppo sono un insieme ampio di patologie neurologiche e psichiatriche che si manifestano durante l'età dello sviluppo e di cui fanno parte le disabilità intellettive e i disturbi nello spettro autistico. Si tratta di condizioni complesse e molto diversificate tra loro, causate da un insieme di fattori sia genetici sia ambientali. Un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e dell'Istituto di Neuroscienze del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR-IN) coordinati dai dottori Alessandro Sessa e Vania Broccoli, in collaborazione con i gruppi delle università di Trento e Pisa – coordinati rispettivamente dal dottor Alessio Zippo e dal professor Massimiliano Andreazzoli – **ha scoperto il meccanismo di azione di un gene (*SETD5*) la cui mutazione è associata ad alcune forme di disabilità intellettive spesso accompagnate da manifestazioni autistiche.** I risultati dello studio pubblicato oggi sulla prestigiosa rivista internazionale *Neuron*, dimostrano che *SETD5* codifica per una proteina con un ruolo fondamentale e inatteso all'interno del nucleo dei neuroni: quello di assicurare la corretta trascrizione delle informazioni del DNA. La scoperta apre nuove prospettive nello studio di questi disturbi e getta le basi per l'identificazione di futuri bersagli terapeutici.

**Le disabilità intellettive**, come molti altri disturbi del neurosviluppo, sono condizioni altamente complesse: grazie al lavoro di gruppi di ricerca di tutto il mondo, oggi sappiamo che **possono essere associate a mutazioni di moltissimi geni diversi.** Tra questi c'è un gene chiamato *SETD5*, che quando non più funzionante **dà origine a forme di disabilità intellettiva che colpiscono in particolare il linguaggio e il movimento, oltre a comportamenti tipici dello spettro ossessivo-compulsivo e dello spettro autistico.** Sebbene questo sia noto da tempo, fino a oggi non era chiara quale fosse l'esatta funzione di *SETD5*, né il meccanismo per il quale, a fronte di mutazioni che mettono il gene fuori gioco, si manifestino problemi nello sviluppo del sistema nervoso.

Attraverso lo studio di sistemi cellulari e modelli animali della mutazione, i ricercatori hanno scoperto che *SETD5* gioca un ruolo chiave per la struttura del DNA e quindi per il corretto recupero delle informazioni in esso presenti. Queste informazioni infatti, per poter essere utilizzate, devono prima essere trascritte in un'altra forma – l'RNA, una sorta di copia carbone del DNA – e portate fuori dal nucleo. *SETD5* è coinvolto proprio nel regolare questo delicato processo di trascrizione delle informazioni.

*«SETD5 rappresenta una sorta di "architetto molecolare" che regola la complessa organizzazione del DNA dei neuroni del nostro cervello. Quando è fuori gioco, le informazioni contenute nel DNA vengono trascritte in maniera alterata ed incompleta»*, spiega Alessandro Sessa, coordinatore della ricerca e primo autore dello studio. *«Secondo quanto abbiamo osservato, questo impatta in particolare sulla*

*formazione e sul corretto funzionamento dei neuroni. Come conseguenza i topi privi del gene SETD5 mostrano comportamenti anomali sia dal punto di vista cognitivo che sociale».*

Nonostante le mutazioni nel gene SETD5 rappresentino la causa genetica solo di una porzione dei casi di disabilità intellettive e autismo, i meccanismi individuati potrebbero essere comuni anche ad altri geni che svolgono funzionalità simili, oltre a suggerire nuove ipotesi di ricerca: «*Conoscere il meccanismo molecolare alla base di una patologia è il primo passo per individuare dei possibili bersagli terapeutici*», conclude Sessa.

La ricerca è stata finanziata dal Ministero della Salute e da Fondazione Telethon.

\*\*\*\*\*

**SETD5 regulates chromatin methylation state and preserves global transcriptional fidelity during brain development and neuronal wiring - Neuron**

*Alessandro Sessa<sup>1,\*</sup>, Luca Fagnocchi<sup>2,6,#</sup>, Giuseppina Mastrototaro<sup>1,#</sup>, Luca Massimino<sup>1</sup>, Mattia Zaghi<sup>1</sup>, Marzia Indrigo<sup>1</sup>, Stefano Cattaneo<sup>3</sup>, Davide Martin<sup>4</sup>, Chiara Gabellini<sup>4</sup>, Cecilia Pucci<sup>4,5</sup>, Alessandra Fascian<sup>6</sup>, Romina Belli<sup>7</sup>, Stefano Taverna<sup>3</sup>, Massimiliano Andreazzoli<sup>4</sup>, Alessio Zippo<sup>2,6,\*</sup> and Vania Broccoli<sup>1,8,9,\*</sup>*

*1. Stem Cell and Neurogenesis Unit, Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; 2. Istituto Nazionale di Genetica Molecolare, Milan, Italy; 3. Neuroimmunology Unit, Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; 4. Cell and Developmental Biology Unit, Department of Biology, Pisa University, Pisa, Italy; 5. Sant'Anna School of Advanced Studies, Pisa, Italy; 6. Chromatin Biology & Epigenetics Lab, Department of Cellular, Computational and Integrative Biology (CIBIO), University of Trento, Trento, Italy; 7. MS and Proteomics Core Facility, CIBIO, University of Trento, Italy; 8. CNR Institute of Neuroscience, Milan, Italy; 9. Lead contact #Equal contribution \*Senior authorship*

**Per informazioni alla stampa**

IRCCS Ospedale San Raffaele  
Ufficio Stampa  
Tel. 02 2643 6255/4466  
cell. 334 6090384  
e-mail: [ufficio.stampa@hsr.it](mailto:ufficio.stampa@hsr.it)  
web: [www.hsr.it](http://www.hsr.it)

CNR - Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Marco Ferrazzoli - capo Ufficio stampa  
tel. 06/49933383 cell. 333/2796719  
e-mail [marco.ferrazzoli@cnr.it](mailto:marco.ferrazzoli@cnr.it)  
[www.cnr.it](http://www.cnr.it)  
[www.almanacco.cnr.it](http://www.almanacco.cnr.it)  
[www.cnrweb.tv](http://www.cnrweb.tv)

Ufficio stampa  
Università di Pisa  
[comunicazione@unipi.it](mailto:comunicazione@unipi.it)  
tel. 050 2212113

dott.ssa Alessandra Saletti  
Responsabile Ufficio Stampa  
Rettorato - Università degli Studi di Trento  
tel. 0461/281131 - 328/1507260  
email: [alessandra.saletti@unitn.it](mailto:alessandra.saletti@unitn.it)  
<http://pressroom.unitn.it/>