

Poster P.09.56

SETD5 REGULATES CHROMATIN METHYLATION STATE AND PRESERVES GLOBAL TRANSCRIPTIONAL FIDELITY DURING BRAIN DEVELOPMENT AND NEURONAL WIRING

Sessa A.*^[1], Fagnocchi L.^[2], Mastrototaro G.^[1], Massimino L.^[1], Mattia Z.^[1], Indrigo M.^[1], Cattaneo S.^[1], Martini D.^[3], Gabellini C.^[3], Pucci C.^[3], Fasciani A.^[2], Belli R.^[2], Taverna S.^[1], Andreazzoli M.^[3], Alessio Z.^[2], Broccoli V.^[1]

^[1]Ospedale San Raffaele ~ Milano ~ Italy, ^[2]University of Trento ~ Trento ~ Italy, ^[3]Università di Pisa ~ Pisa ~ Italy

Mutations in one SETD5 allele are genetic causes of intellectual disability and autistic spectrum disorders. However, the mechanisms by which SETD5 regulates brain development and function remain largely elusive. Herein, we found that Setd5 haploinsufficiency impairs proliferative dynamics of neural progenitors and synaptic wiring of neurons, ultimately resulting in behavioral deficits in mice. Mechanistically, Setd5 inactivation in neural stem cells, zebrafish and mice equally affects genome-wide levels of H3K36me3 on active gene bodies. Notably, we demonstrated that SETD5 directly deposits H3K36me3, which is essential to allow on-time RNA elongation dynamics. Hence, Setd5 gene loss leads to abnormal transcription with impaired RNA maturation causing detrimental effects on gene integrity and splicing. Altogether, these findings identify SETD5 as a fundamental epigenetic enzyme controlling the transcriptional landscape in neural progenitors and their derivatives and illuminate the molecular events which connect epigenetic defects with neuronal dysfunctions at the basis of related human diseases.

SETD5 regola la metilazione della cromatina e preserva la fedeltà trascrizionale durante lo sviluppo cerebrale e il funzionamento neuronale

Mutazioni nel gene SETD5 sono tra le cause genetiche di disabilità intellettive e alcuni casi di disordini dello spettro autistico. Comunque i meccanismi per cui SETD5 regola lo sviluppo la funzionalità del cervello rimangono largamente oscuri. Noi abbiamo scoperto che diminuzione nei livelli di SETD5 causa sia dei problemi alle cellule staminali neuronali durante la vita embrionale che problemi nella funzione delle cellule neurali adulte, neuroni in particolare. Questo perché SETD5 agisce come una sorta di architetto molecolare che aiuta l'organizzazione del trasferimento dell'informazione dal nostro patrimonio genetico alle proteine che, materialmente sono gli attori molecolari delle nostre cellule. Quando SETD5 manca queste informazioni vengono veicolate in maniera alterata e incompleta con importanti deficit funzionali nella cellula, in particolare quelle neurali. Come conseguenza i topi privi del gene Setd5 mostrano comportamenti anomali sia dal punto di vista cognitivo che sociale.

Sessa et al., Neuron, 2019

Disabilità intellettiva, disordini dello spettro autistico

Coordinator: Alessandro Sessa

Partners: Alessio Zippo, Massimiliano Andreazzoli

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2015

Telethon Project (nr):

GGP15096

Disease Name:

Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders

Keywords:

Brain development, Epigenetics, Neurodevelopmental disorders