

Malattie genetiche

Nel nostro gruppo studiamo i meccanismi patogenetici della Sindrome di Kabuki e delle patologie correlate, chiamate Cromatinopatie, utilizzando modelli cellulari combinati con modelli biochimici e bioinformatici. I nostri studi principali sono: i) analizzare il profilo di metilazione in un'ampia coorte di pazienti con cromatinopatie e validare questa analisi come strumento diagnostico, ii) studiare l'interazione funzionale tra alterazione dei domini TAD e i profili trascrizionali nei pazienti con sindrome di Kabuki e iii) identificare il ruolo delle modificazioni epigenetiche mediate da KMT2D e correlate al metabolismo. Combinando approcci biochimici e metabolomici in modelli di cellule murine e umane, abbiamo infatti dimostrato un ricablaggio del fenotipo metabolico mitocondriale dovuto all'alterazione KMT2D che potrebbe contribuire all'insorgenza della sindrome di Kabuki. Attualmente stiamo utilizzando vari modelli cellulari per approfondire i meccanismi biologici alla base di questo controllo metabolico.

Infine, abbiamo Biobancato circa 800 individui con sindrome di Kabuki e relative cromatinopatie, di cui disponiamo di linee cellulari primarie come fibroblasti cutanei e linee di cellule staminali come le hiPSC, disponibili per la comunità scientifica internazionale.

1. [Loss of Function of the Gene Encoding the Histone Methyltransferase KMT2D Leads to Deregulation of Mitochondrial Respiration.](#)

Pacelli C, Adipietro I, Malerba N, Squeo GM, Piccoli C, Amoresano A, Pinto G, Pucci P, Lee JE, Ge K, Capitanio N, Merla G. *Cells*. 2020 Jul 13;9(7):1685. doi: 10.3390/cells9071685. PMID: 32668765

2. [A restricted spectrum of missense KMT2D variants cause a multiple malformations disorder distinct from Kabuki syndrome.](#)

Cuvertino S, Hartill V, Colyer A, Garner T, Nair N, Al-Gazali L, Canham N, Faundes V, Flinter F, Hertecant J, Holder-Espinasse M, Jackson B, Lynch SA, Nadat F, Narasimhan VM, Peckham M, Sellers R, Seri M, Montanari F, Southgate L, Squeo GM, Trembath R, van Heel D, Venuto S, Weisberg D, Stals K, Ellard S; Genomics England Research Consortium, Barton A, Kimber SJ, Sheridan E, Merla G, Stevens A, Johnson CA, Banka S. *Genet Med*. 2020 May;22(5):867-877. doi: 10.1038/s41436-019-0743-3. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31949313

3. [Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria.](#)

Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, Kawame H, Lanpher BC, Lindsley AW, Merla G, Miyake N, Okamoto N, Stumpel CT, Niikawa N; Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. *J Med Genet*. 2019 Feb;56(2):89-95. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105625. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30514738

4. [Dissecting KMT2D missense mutations in Kabuki syndrome patients.](#)

Cocciadiferro D, Augello B, De Nittis P, Zhang J, Mandriani B, Malerba N, Squeo GM, Romano A, Piccinni B, Verri T, Micale L, Pasqualucci L, Merla G. *Hum Mol Genet*. 2018 Nov 1;27(21):3651-3668. doi: 10.1093/hmg/ddy241. PMID: 30107592

5. [Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and readthrough therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients.](#)

Micale L, Augello B, Maffeo C, Selicorni A, Zucchetti F, Fusco C, De Nittis P, Pellico MT, Mandriani B, Fischetto R, Boccone L, Silengo M, Biamino E, Perria C, Sotgiu S, Serra G, Lapi E, Neri M, Ferlini A, Cavaliere ML, Chiurazzi P, Monica MD, Scarano G, Faravelli F, Ferrari P, Mazzanti L, Pilotta A, Patricelli MG, Bedeschi MF, Benedicenti F, Prontera P,

Toschi B, Salviati L, Melis D, Di Battista E, Vancini A, Garavelli L, Zelante L, Merla G. Hum Mutat. 2014 Jul;35(7):841-50. doi: 10.1002/humu.22547. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24633898