

Sindrome di Kabuki, il ruolo chiave della cromatina

18 Agosto 2026

Alla base della malattia genetica rara che colpisce una persona ogni 30mila c'è una carenza di una proteina che funge da meccanismo di protezione delle cellule dagli stress meccanici. FBK è parte del team di ricerca internazionale, coordinato da Alessio Zippo dell'Università di Trento. Lo studio pubblicato su *The Embo Journal* apre nuove prospettive terapeutiche

Ritardo della crescita, ipotonia muscolare, anomalie cranio-facciali, deficit cognitivo e cardiopatie: si manifesta così la sindrome di Kabuki, una malattia genetica rara che colpisce un bambino ogni 30mila nati. Una patologia causata da mutazioni di un gene (KMT2D), che codifica una proteina chiamata MLL4 coinvolta nell'organizzazione della cromatina, il complesso di Dna e proteine contenuto nel nucleo delle cellule. Una novità promettente nello studio della malattia e delle sue cause arriva grazie alla ricerca di cui UniTrento è capofila, che svela un meccanismo finora sconosciuto che collega le alterazioni della cromatina ai difetti della risposta cellulare agli stimoli meccanici.

Il lavoro, frutto di un impegno di quattro anni e di un approccio multidisciplinare che ha richiesto la collaborazione internazionale tra centri di ricerca esperti in malattie genetiche, biologia cellulare e biologia molecolare e che ha visto il contributo di fisici esperti in fotonica, meccanica, e modellistica computazionale, individua una nuova chiave di lettura della sindrome, anche in termini di prospettive terapeutiche. Propone infatti un nuovo paradigma nella biologia della cromatina: per la prima volta individua il ruolo dei fattori della cromatina (quale è la proteina MLL4) nella regolazione della risposta del nucleo cellulare agli stimoli meccanici e rispetto alla modulazione della funzionalità dei tessuti e degli organi. Con un'altra novità: la ricerca dimostra infatti per la prima volta come l'alterazione della meccanica del nucleo sia collegata direttamente alla patogenesi della sindrome di Kabuki spiegando alcune delle più ricorrenti manifestazioni patologiche della malattia.

Lo studio nasce dalla collaborazione tra numerosi enti di ricerca e università italiane ed internazionali: Università di Trento con i Dipartimenti Cibo e di Fisica, Fondazione Bruno Kessler, Istituto italiano di Tecnologia, Istituto fondazione di Oncologia molecolare (Ifom Ets), politecnico Eth di Zurigo, Università Federico II di Napoli e Università e Ospedale di Montpellier. A pubblicare i risultati è ora la prestigiosa rivista scientifica *The Embo Journal*, con l'articolo [Chromatin](#)

[condensates tune nuclear mechanosensing and preserve nuclear integrity to prevent cGAS activation.](#)

FBK ha contribuito a questo lavoro tramite esperimenti eseguiti nei laboratori [LaBSSAH](#) (Laboratorio per lo studio di biomarcatori e di analisi strutturale per la salute) del [Centro Sensors & Devices](#). Le analisi sono state condotte da **Lorenzo Lunelli**, ricercatore dell'unità [MST](#), utilizzando il microscopio a forza atomica: si tratta di uno strumento in grado di misurare con estrema precisione forze molto piccole – fino a cento miliardi di volte inferiori al peso di un chilogrammo – consentendo di determinare la rigidità dei nuclei cellulari.

Il paper porta come prima firma quella di **Sarah D'Annunzio** seguita da quelle dei suoi colleghi del gruppo di **Alessio Zippo** al Cibio, assieme a quella di **Raffaello Potestio** (Dipartimento di Fisica). Il testo analizza le cellule come «motore meccanico del nostro organismo», alla base dell'organizzazione dei tessuti. *«Sono sottoposte a diversi stimoli meccanici — spiega **Alessio Zippo**, associato Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata dell'Università di Trento —. Vengono compresse, stirate e deformate per regolare le diverse funzioni. Per rispondere a queste sollecitazioni, il nucleo cellulare, che custodisce il patrimonio genetico, deve adattarsi senza perdere la propria integrità».*

«Abbiamo dimostrato — prosegue — che la proteina MLL4 non regola soltanto l'espressione dei geni, ma contribuisce anche a proteggere il nucleo cellulare dagli stress meccanici a cui è sottoposto in molteplici tessuti. In sintesi, MLL4 funziona da meccanismo di protezione, sensore meccanico di segnali all'interno del nucleo, permettendo quindi allo stesso di rispondere agli stimoli ricevuti dalla cellula, mantenendo la propria integrità a protezione del genoma. Quando questa proteina è meno abbondante o alterata, come nel caso della sindrome di Kabuki, il nucleo è più fragile e le cellule sono più soggette alla rottura dell'involucro nucleare che protegge il patrimonio genetico, causando l'attivazione della via di segnalazione cGAS/STING che può a sua volta portare alla morte cellulare».

I ricercatori hanno dimostrato che nei modelli sperimentali della sindrome di Kabuki l'inibizione farmacologica di questa via di segnalazione riduce il fenomeno, «suggerendo una potenziale strategia terapeutica per la malattia e per altre patologie caratterizzate da fragilità nucleare, inclusi alcuni tipi di tumori»: *«Gli inibitori — spiega ancora Zippo — agiscono sul segnale scatenato in risposta alla rottura del nucleo, riuscendo così a interrompere questo ciclo».*

La ricerca è stata sviluppata nell'ambito di una collaborazione sostenuta dai programmi europei ChromRare (azioni Marie Skłodowska-Curie, con coordinamento UniTrento) e ivBM (*Eic Pathfinder*, incentrato sulla *Brillouin Microscopy* per la diagnostica). Il lavoro è stato reso possibile anche grazie al supporto dell'Associazione italiana sindrome di Kabuki (Aisk) e della corrispettiva francese Ask.

Il **paper** *Chromatin condensates tune nuclear mechanosensing and preserve nuclear integrity to prevent cGAS activation* è pubblicato da *The Embo Journal* con Doi. Dettagli all'indirizzo: <https://link.springer.com/article/10.1038/s44318-026-00884-z>

Riferimenti: Sarah D'Annunzio, Martina Di Santo, Giulia Vitali, Lucia Santomaso, Daniela Michelatti, Leonardo Morelli, Chiara Bernardis, Maulana Ariefai, Shiza Nasir, Sara Lago, Lorenzo Lunelli, Claudia Testi, Emanuele Pontecorvo, Alessandro Poli, Fabrizio A Pennacchio, Paolo Maiuri, Elodie Sanchez, David Genevieve, Lorenzo Petrolli, Thomas Tarenzi, Roberto Menichetti, Raffaello Potestio, Giancarlo Ruocco, Alessio Zippo. (m.r.)

[*Comunicato stampa Università di Trento*](#)

Per maggiori informazioni:

Ufficio Stampa e Relazioni esterne

Direzione Comunicazione e Relazioni esterne
Università degli Studi di Trento
tel. +39 0461 281131 – 1136 – 1292 – 1249
ufficio.stampa@unitn.it

Archivio comunicati: pressroom.unitn.it/

LINK

<https://magazine.fbk.eu/it/news/sindrome-di-kabuki-il-ruolo-chiave-della-cromatina/>

TAG

- #cromatina
- #Kabuki
- #labssah
- #MST
- #sensoridispositivi

MEDIA COLLEGATI

- Link al paper "Chromatin condensates tune nuclear mechanosensing and preserve nuclear integrity to prevent cGAS activation" pubblicato da The Embo Journal:
<https://link.springer.com/article/10.1038/s44318-026-00884-z>

AUTORI

- Redazione interna