

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5

Argumentaire

Centre de Compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique) Grenoble Alpes
Filière DéfiScience

Coordinateur : Pr Clément DONDÉ

Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs Grenoble Alpes
Filière AnDDi-Rares

Coordinateur : Dr Isabelle MAREY

Juillet 2025

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique) Grenoble Alpes et le Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs Grenoble Alpes. Il a servi de base au PNDS « Syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5 ». Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Filière DéfiScience.

Table des matières

Liste des abréviations	3
Préambule.....	4
Méthode de travail	4
Argumentaire.....	5
Recherche documentaire et sélection des articles	5
Références bibliographiques.....	6
Annexe 1. Liste des participants	20
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière DéfiScience	21
Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière ANDDI-Rare	22
Annexe 4. Coordonnées des associations de patients et des sites d'information.....	25
Références bibliographiques.....	26

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
AEEH	Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NGS	Next-Generation Sequencing
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
qPCR	Polymerase Chain Reaction (PCR) ou amplification en chaîne par polymérase quantitative
SESSAD	Service d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile
SETD5	Su(var)3–9, Enhancer of zeste, and Trithorax Domain-containing

Préambule

Le protocole national de diagnostic et de soins sur Le syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5 a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques identifiées et analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

Après une analyse pertinente et une synthèse de la littérature médicale et scientifique internationale, une première version du PNDS a été réalisée par un Groupe de travail multidisciplinaire (Psychiatres, généticiens, pédopsychiatres) sous la coordination du Centre de compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique) de Grenoble Alpes (Pr Clément Dondé, psychiatrie d'adultes, CH Alpes-Isère, CHU Grenoble Alpes).

Cette première version du PNDS a été soumise à relecture et modifications libres à un Groupe de lecture, composé de représentants-experts des Centres de référence et compétence, de professionnels de santé d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Le groupe de lecture a donné un avis sur le fond et la forme du document, et plus particulièrement sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés, discutés et intégrés par le groupe de rédaction permettant d'aboutir à la version finale du PNDS.

Le PNDS présenté est donc le fruit de ce travail collégial.

Argumentaire

Recherche documentaire et sélection des articles

► Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed, Cochrane Sites internet : clinical trials
Période de recherche	De l'origine à Juin 2025
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	« setd5 »
Nombre d'études recensées	92
Nombre d'études retenues	28

► Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés selon leur date de publication, le journal éditeur, l'équipe ou les équipes auteurs, ainsi que les aspects génétiques et cliniques pertinents pour l'écriture de recommandations. A noter qu'un certain nombre d'articles ont été exclus puisque leur objet d'étude était centré sur la physiopathologie du gène et du domaine *SETD5*, sans lien direct avec des aspects cliniques utiles à des recommandations. Le tableau ci-dessous présente les références des articles sélectionnés et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.

Références bibliographiques

Titre	Auteur	Année	Pays	Objectif	Type d'étude	Population et critères d'inclusion	Résultats	Conclusion
DESCRIPTION PHENOTYPIQUE								
Genetic variations on SETD5 underlying autistic conditions	Fernandes	2018		description des patients avec une mutation du gène SETD5	Etude observationnelle analytique : Revue systématique de la littérature	Articles décrivant les mutations du gène SETD5 dans les domaines de la biologie, de la génétique, de la santé, de la médecine et des sciences de la vie, afin d'effectuer une analyse approfondie du contenu de la littérature et d'exclure les redondances : parmi les 32 articles publiés citant le gène SETD5, seules 15 études ont fait état de mutations dans ce gène. N= 17 et 42 patients	42 individus porteurs de mutation setD5 ; dans tous les cas examinés, les patients présentaient une DI et une dysmorphie faciale, ce qui implique que ces caractéristiques cliniques sont des phénotypes potentiels associés aux mutations du gène SETD5 . 92,8 % des individus ont souffert d'un retard ou d'une déficience motrice et 71,4 % d'un retard ou d'une déficience de la parole au cours du développement de l'enfance. 23,8 % des individus présentaient des caractéristiques de type autistique (certains rapports ne décrivent pas si la personne étudiée est atteinte d'un TSA). Chez tous les hommes, les mutations du gène SETD5 présentaient une forte pénétrance, tandis que chez les femmes, le phénotype clinique semble plus variable, deux cas ayant été rapportés montrant des femmes porteuses normales et ne présentant pas de TSA ou de symptômes similaires à ceux de la maladie d'Alzheimer. Au niveau moléculaire, SETD5 interagit avec les protéines des complexes PAF1C et N-CoR, ce qui conduit à une implication possible dans la voie de modification de la chromatine, qui joue un rôle important dans le développement du cerveau	La plupart des mutations, lorsqu'elles sont décrites, sont des délétions de perte de fonction représentant environ 43 % de toutes les variations génétiques identifiées dans ce gène. Cependant, on ne sait toujours pas comment SETD5 conduit aux phénotypes des TSA chez l'homme. Un plus grand nombre de personnes présentant des mutations du gène SETD5 permettra de mieux comprendre le rôle de ce gène dans le développement du système nerveux et d'établir une corrélation entre le niveau de pénétration des mutations du gène SETD5 et les symptômes des TSA chez les deux sexes.

Neurological and psychiatric phenotype of a multicenter cohort of patients with SETD5-related neurodevelopmental disorder	De Falco	2024	Italie	Nous élargissons le phénotype clinique du trouble lié à la SETD5 en décrivant 28 patients non rapportés précédemment, 26 portant des variantes nucléotidiques simples et 2 avec des variations de nombre de copies impliquant le gène SETD5	Analyse de cas + revue de la littérature	Patients avec mutation SETD5	Dans notre cohorte, les symptômes neurologiques comprennent l'hypotonie (39,2 %), les troubles du mouvement hypercinétique, y compris les stéréotypes et la chorée (21,4 %) et les anomalies de la marche allant de la pointe des pieds à une marche instable et des altérations des habiletés motrices fines (35,7 %). L'épilepsie était présente chez environ 14 % des patients, y compris différents types de crises comme les spasmes épileptiques, les crises motrices focales et non motrices. En ce qui concerne le phénotype cognitif, l'incapacité intellectuelle ou le retard de développement global selon l'âge, allant du léger au sévère, était présent dans 75 % des cohortes, 21,4 % présentent un fonctionnement intellectuel borderline alors qu'un individu a un quotient d'intelligence normal. Les autres comorbidités psychiatriques comprennent l'autisme, le TDAH, les troubles psychotiques et d'autres symptômes internalisateurs et externalisateurs.	Les mutations dans le gène SETD5 provoquent un trouble du développement neurologique caractérisé par l'ID, l'autisme et le dysmorphisme facial. Nous décrivons le phénotype neurologique et psychiatrique de 28 patients non rapportés avec un trouble lié à la SETD5. Les symptômes neurologiques comprennent l'hypotonie, les troubles du mouvement hypercinétique, les anomalies de la marche et l'épilepsie. La DI, le TDM et le fonctionnement intellectuel limite étaient présents chez tous les patients sauf un avec un QI normal. Les comorbidités psychiatriques comprennent l'autisme, le TDAH et les troubles psychotiques.
SETD5 loss-of-function mutation as a likely cause of a familial syndromic intellectual disability with variable phenotypic expression	Krzysztof	2016		décrire un cas familial	étude de cas		Les résultats décrits dans le présent article suggèrent que la description la déficience intellectuelle modérée/sévère (DI) causée par des mutations de novo de SETD5 pourrait faire partie d'un phénotype clinique plus complexe à expression variable. Ces observations sont en accord avec la valeur précédemment soulignée des cas familiaux de syndromes génétiques nouvellement reconnus dans l'expansion de la connaissance de leur phénotype	L'interprétation la plus simple de nos résultats est de postuler une expression variable en association avec des variants de perte de fonction dans SETD5.

Drug-resistant focal epilepsy in a girl with SETD5-related intellectual disability	Kumar	2023	Canada	décrire un cas d'épilepsie	étude de cas	une patiente adolescente	Mutation de SETD5 de novo	Les crises convulsives de notre cas sont progressivement devenues résistantes aux médicaments, et on prévoyait de la faire passer par EEG stéréo. Cependant, elle est devenue sans crise grâce au régime cétogène. Aucun rapport précédent d'utilisation de régime cétogène dans le trouble lié à SETD5- n'a été trouvé. Ainsi, les MDEM sont de plus en plus reconnus comme des causes importantes de divers troubles du développement neurologique, neuropsychiatriques et d'épilepsie. Ce cas élargit encore le phénotype de l'épilepsie du trouble neurodéveloppemental lié à la SETD5
Expansion and further delineation of the SETD5 phenotype leading to global developmental delay, variable dysmorphic features, and reduced penetrance	Powis	2018			Analyse de cas	patients avec une mutation setd5 ; DI et 14 patients		Nous suggérons que le phénotype de la SETD5 est plus complexe et variable que ce qui a été présenté précédemment. Par conséquent, de nombreuses caractéristiques et présentations doivent être prises en compte lors de l'évaluation d'un patient pour des modifications SETD5 par le biais du séquençage d'exome diagnostique.

De novo SETD5 loss-of-function variant as a cause for intellectual disability in a 10-year old boy with an aberrant blind ending bronchus	Green	2017			Analyse d'un cas			Ce rapport vient compléter les publications décrivant des mutations intragéniques dans la SETD5 et soutient l'affirmation selon laquelle les mutations de novo dans la SETD5 présentent un phénotype distinct mais superposé par rapport aux syndromes de microdélétion 3p25
Loss-of-function variants of SETD5 cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3p25.3 syndrome	Kuechler	2015	Allemagne	identifier les mutations génétiques en lien avec la déficience intellectuelle		250 patients avec une DI non expliquée et avec des parents non atteints	Pour identifier d'autres gènes impliqués dans l'ID, nous avons effectué une EMTE chez 250 patients avec une ID inexpliquée et leurs parents non affectés et inclus des exomes de 51 trios enfants-parents précédemment séquencés dans l'analyse. L'analyse de l'exome a révélé des variantes intragéniques de novo dans le domaine 5 (SETD5) du SET chez deux patients.	Le présent rapport de deux variantes du SETD5 LoF chez 301 patients démontre une prévalence de 0,7 % et donc des variantes du SETD5 comme cause relativement fréquente d'ID.

Targeted Generation Sequencing Analysis of Individuals with Intellectual Disability	Next-1,000 with	Grozeva	2015	UK	Les objectifs de l'étude étaient doubles : estimer la contribution des variantes dans les gènes associés à la DI connus, et identifier de nouveaux gènes associés à DI		986 individus présentant un TDI modéré à sévère ; Royaume-Uni, d'Australie, d'Espagne, des États-Unis et d'Italie dont la majorité des personnes recrutées au Royaume-Uni	Des variantes rares vraisemblablement pathogènes ont été trouvées dans 11 % des cas (113 variantes chez 107/986 individus : 8 % des individus avaient une perte de fonction vraisemblablement pathogène [variante LoF], tandis que 3 % avaient une variante à sens erroné connue). Les variantes dans SETD5, ATRX, CUL4B, MECP2 et ARID1B étaient les causes les plus communes de l'ID. Cette étude a évalué l'intérêt de séquencer une cohorte de probandes pour fournir un diagnostic moléculaire de l'ID, sans la disponibilité d'ADN des deux parents pour l'analyse de séquence de novo. Cette modélisation est cliniquement pertinente, puisque 28 % de toutes les familles britanniques ayant des enfants à charge sont des ménages monoparentaux	En conclusion, notre étude montre que la NGS ciblée d'un nombre limité de gènes associés à l'ID dans les probandes avec une ID modérée à sévère est une approche valable et pourrait fournir un diagnostic chez 11 % des individus. Ce taux est comparable au taux de diagnostic de l'analyse des puces CGH (14 % pour les variantes de nombre de copies >400 ko) [Cooper et al., 2011]. Une telle analyse pourrait compléter le test de microarray de premier niveau actuellement en cours pour fournir un diagnostic génétique aux familles où les échantillons d'ADN des deux parents ne sont pas disponibles pour l'analyse de novo.
---	-----------------	---------	------	----	--	--	---	--	--

ETUDES PRECLINIQUES								
Structure, activity and function of the lysine methyltransferase <i>SETD5</i>	Mingyang Li	2023	Chine ; revue Suisse	le point sur les particularités de l'activité enzymatique de SETD5 et la spécificité de ses substrats en ce qui concerne son importance biologique, ainsi que son impact moléculaire et cellulaire sur la physiologie normale et la maladie, avec des options thérapeutiques potentielles	étude préclinique	/		Malgré les récentes avancées dans les analyses structurales et biochimiques de la protéine SETD5, peu d'informations sont disponibles sur ses fonctions cellulaires. Néanmoins, la preuve que la méthylation de H3K36 joue un rôle important dans la régulation de l'activité de l'enhancer et que SETD5 est amplifié dans de nombreux cancers suggère que SETD5 doit jouer un rôle central dans de nombreux processus cellulaires différents. Les thérapies basées sur l'épigénétique apparaissent comme des approches efficaces et précieuses dans le domaine du cancer, et le ciblage de SETD5 pourrait constituer une approche pratique. Des recherches plus poussées sur la découverte et l'utilisation d'inhibiteurs de SETD5 pour lutter contre les sous-types de cancer pourraient contribuer à maximiser les effets des régimes thérapeutiques actuels. Tout d'abord, il est nécessaire de mieux comprendre les effets intracellulaires de l'enzyme et les gènes affectés, car il existe des preuves que SETD5 peut également agir comme un

								moteur de tumeur à certains stades du développement du cancer. La diaphonie de SETD5 avec d'autres enzymes épigénétiques doit également être explorée plus avant afin de minimiser les effets secondaires hors cible de son ciblage thérapeutique.
SETD5 haploinsufficiency affects mitochondrial compartment in neural cells	Zaghi	2023	USA		étude préclinique in vitro sur cellules de rats	/	L'altération des mitochondries est facilitée par des aberrations transcriptionnelles dues à la diminution de l'enzyme SETD5. De faibles niveaux de SETD5 ont entraîné une fragmentation des mitochondries, une réduction du potentiel de la membrane mitochondriale et de la production d'ATP à la fois dans les précurseurs neuronaux et les neurones. Les mitochondries étaient également mal localisées dans les neurones mutants, avec des organites réduits dans les neurites et les synapses.	Notre étude explore l'interaction entre la régulation de la chromatine et les fonctions des mitochondries en tant qu'aspect important possible de la physiopathologie des TND associés à SETD5. Nos données, si elles sont confirmées chez les patients, suggèrent que l'activité et la dynamique mitochondriales peuvent représenter de nouvelles cibles thérapeutiques pour les troubles associés à la perte de SETD5.
Neurobehavioral characteristics of mice with SETD5 mutations as models of IDD23 and KBG syndromes	Nakagawa	2022	Japon		étude préclinique sur des souris mutées et non mutées	souris std5+ et -	Comme les patients humains, ces souris présentent une variété de phénotypes avec une pénétrance inférieure à 100 %, ce qui implique des facteurs environnementaux comme déterminants de ces phénotypes. Il sera important d'identifier les facteurs environnementaux responsables de cette hétérogénéité phénotypique afin d'améliorer notre compréhension de ces TND. Plusieurs questions restent à éclaircir en ce qui concerne la pathologie associée à la mutation de SETD5. La question de savoir s'il existe un lien entre les TND et la tumorigénèse	L'IDD23 et le syndrome KBG sont tous deux des troubles mendéliens de la machinerie épigénétique (MDEM), un concept émergent qui souligne l'importance des régulateurs épigénétiques dans des troubles tels que les TND et les défauts de croissance .

							mérite également d'être étudiée plus avant.	
SETD5 modulates homeostasis of hematopoietic stem cells by mediating RNA Polymerase II pausing in cooperation with HCF-1	Mengke	2021	Chine		étude préclinique		La suppression spécifique de Setd5 dans le système hématopoïétique a augmenté de manière significative le nombre de CSH immunophénotypiques en favorisant la prolifération des CSH. Les CSH déficientes en Setd5 présentaient une capacité d'auto-renouvellement à long terme altérée et des potentiels de différenciation de lignées multiples sous la pression de la transplantation. L'analyse du transcriptome des CSH déficientes en Setd5 a révélé une perturbation de l'état de quiescence des CSH à long terme, cause de l'épuisement des CSH fonctionnelles.	SETD5 mutations were identified as the genetic causes of neurodevelopmental disorders. While the whole-body knockout of Setd5 in mice leads to embryonic lethality, the role of SETD5 in adult stem cell remains unexplored. Here, a critical role of Setd5 in hematopoietic stem cells (HSCs) is identified. Specific deletion of Setd5 in hematopoietic system significantly increased the number of immunophenotypic HSCs by promoting HSC proliferation. Setd5-deficient HSCs exhibited impaired long-term self-renewal capacity and multiple-lineage differentiation potentials under transplantation pressure. Transcriptome analysis of Setd5-deficient HSCs revealed a disruption of quiescence state of long-term HSCs, a cause of the exhaustion of functional HSCs. Mechanistically, SETD5 was shown to regulate HSC quiescence by mediating the release of promoter-proximal paused RNA polymerase II (Pol II) on E2F targets in cooperation with HCF-1 and PAF1 complex. Taken together, these findings reveal an essential role of SETD5 in regulating Pol II pausing-mediated maintenance of adult stem cells.
Downregulation of SETD5 Suppresses the Tumorigenicity of Hepatocellular Carcinoma Cells	Mijin	2022	Corée		étude préclinique			Dans cette étude, nous avons démontré que l'expression de SETD5 est positivement associée à un mauvais pronostic du CHC et que la déplétion de

								SETD5 diminuait la prolifération et l'invasion des cellules HCC tout en induisant la mort cellulaire. L'analyse du transcriptome a révélé que la perte de SETD5 dérégulait la réponse inflammatoire médiée par l'interféron dans les cellules HCC. En outre, l'épuisement de SETD5 a diminué l'expression d'un gène critique de glycolyse, le PKM (pyruvate kinase M1/2), et l'activité de glycolyse dans les cellules HCC. Enfin, le knockdown de SETD5 inhibe la croissance tumorale dans les modèles de souris xénogreffes. Ces résultats suggèrent que la SETD5 est impliquée dans les caractéristiques tumorigènes des cellules HCC et que le ciblage de la SETD5 peut supprimer la progression de la HCC.
SETD5 Regulates Glycolysis in Breast Cancer Stem-Like Cells and Fuels Tumor Growth	Zhaoting				étude préclinique sur tissus cellules et animaux			Les cellules cancéreuses peuvent ajuster leurs phénotypes métaboliques pour s'adapter au microenvironnement. En effet, la glycolyse est considérée comme le phénotype métabolique dominant dans le cancer. La présente étude montre, pour la première fois, une corrélation entre l'expression de SETD5 dans les cancers du sein et la glycolyse, ce qui à son tour augmente la progression tumorale et le mauvais pronostic. cibler la SETD5 pourrait être une stratégie thérapeutique potentielle pour le traitement du métabolisme aberrant des cancers du sein.
Setd5, but not Setd2, is	Toshiro	2023			étude préclinique sur			Setd5, mais pas la Setd2, est essentielle pour maintenir la

indispensable for retinal cell survival and proliferation					cellules rétiennes de rats			survie et la prolifération des cellules rétiennes, et le domaine SET de la SETD5 est essentiel pour les deux fonctions.
SETD5 regulates the OGT-catalyzed O-GlcNAcylation of RNA polymerase II, which is involved in the stemness of colorectal cancer cells	Hye	2023	Corée du sud	Nous montrons ici que la surexpression aberrante de SETD5 induit une tumeur dans les cellules du cancer colorectal (CRC).	étude préclinique sur cellules de rats		La surexpression de SETD5 provoque l'hyperméthylation des gènes liés à la voie PI3K-AKT et des marqueurs des cellules souches cancéreuses (CSC) tels que le facteur 4 de Kruppel (KLF4), et les récepteurs bêta liés aux œstrogènes (ESRRB). Nos résultats ont également révélé une relation fonctionnelle entre SETD5, OGT et Pol II. La glycosylation catalysée par OGT de Pol II dépend de SETD5	Ces résultats soutiennent l'hypothèse que SETD5 médie la O-GlcNAcylation catalysée par OGT de l'ARN Pol II, qui est impliqué dans le gain de différenciation des cellules cancéreuses via la régulation du gène marqueur cellules souches cancéreuses.
Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR-HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis	Yoshihiro	2021	Japon		étude préclinique			Nous montrons que l'induction du co-activateur CDC20 de l'ubiquitine ligase conduit à une dégradation médiée par APC/C de la SETD5 pendant la transition et cela fonctionne comme un commutateur moléculaire qui facilite l'adipogenèse.
Setd5 haploinsufficiency alters neuronal network connectivity and leads to autistic-like behaviors in mice	Moore	2019		Mécanisme induisant la DI/TSA chez les souris avec mutation setD5	étude préclinique chez la souris	mutation SETD5	Les neurones corticaux de Setd5+ / ont montré une densité synaptique et une croissance neuritique significativement réduites in vitro, avec des diminutions correspondantes de l'activité du réseau et de la synchronisation par	Nos données convergent sur un tableau de développement anormal du cerveau, induit par l'haplosuffisance de la Setd5, ce qui est compatible avec un facteur de risque très pénétrant.

							électrophysiologie. Une sous-population spécifique de neurones corticaux fœtaux Setd5+/- a montré une expression génétique altérée des gènes liés au développement neurologique. Les animaux de la classe 5+ /- ont manifesté plusieurs comportements semblables à l'autisme, notamment l'hyperactivité, le déficit cognitif et des interactions sociales altérées. Des différences anatomiques ont été observées dans les cerveaux adultes de Setd5+/- accompagnées d'un déficit de neurones corticaux de couche profonde dans le cerveau en développement.	
SETD5 Regulates Chromatin Methylation State and Preserves Global Transcriptional Fidelity during Brain Development and Neuronal Wiring	Sessa	2019	Italie	Une meilleure compréhension des fonctions de la SETD5 est extrêmement importante, non seulement pour mesurer l'impact de ses différentes mutations mais aussi pour découvrir de nouveaux processus épigénétiques associés aux TND	étude préclinique in vitro sur cellules de rats		Nos résultats révèlent également que SETD5 régule le comportement et le développement du cerveau. Il a été récemment proposé que les tsa peuvent se développer à partir de modifications des progéniteurs neuronaux (Schafer et al., 2019). La modulation de la méthylation H3K36 est profondément liée au cycle cellulaire. On a également constaté que l'hypométhylation et les mutations de H3K36 ainsi que la perte de SETD2 ou de SETD5 étaient associées à différents types de tumeurs, y compris le cancer du cerveau (Fontebasso et coll., 2013; Bueno et coll., 2016; Papillon-Cavanagh et coll., 2017). Le potentiel oncogène peut découler des modifications du traitement de l'ARN, notamment le splicing alternatif, la lecture et la génération d'ARN chimériques observés dans de nombreux types de cancer (Chabot et Shkreta, 2016).	En conclusion, nous rapportons un rôle épigénétique direct de SETD5 qui est essentiel pour la régulation correcte et fine de la transcription le long des corps géniques. En outre, nous avons établi la base moléculaire des déficits neuronaux et comportementaux dans l'haploinsuffisance de SETD5, qui conduit à la DI/TSA chez l'homme. Bien que nous ne puissions pas exclure la possibilité que ces phénotypes puissent être contribué par d'autres fonctions importantes de la protéine, l'identification de la SETD5 comme une nouvelle méthyltransférase fournit un terrain solide pour démêler davantage ses fonctions ainsi que développer des modulateurs spécifiques comme agents thérapeutiques.
Knockdown of SETD5 Inhibits Colorectal Cancer Cell Growth and	Zhou	2024	Chine	analyser si SETD5 exerçait ses effets en activant la voie PI3K/AKT/mTOR				Nos résultats ont démontré que la SETD5 fonctionnait comme oncogène en favorisant la croissance et l'augmentation de

Stemness Regulating PI3K/AKT/mTOR Pathway								cellules dans les cellules cancéreuses colorectales par l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR.
Knockdown of SETD5 inhibited glycolysis and tumor growth in gastric cancer cells by down-regulating Akt signaling pathway	Shi	2023			étude transversale sur base de données	patients avec un cancer gastrique inscrits dans la base de donnée		En résumé, nous avons révélé que la DTS5 était fortement exprimée dans le CG et était associée à un pronostic médiocre
Setd5 is essential for mammalian development and the co- transcriptional regulation of histone acetylation	Osipovich	2016	USA		étude préclinique	souris	Dans cette étude, nous établissons que le gène Setd5 de la souris joue un rôle essentiel dans le développement précoce, la réplication cellulaire et la régulation cotranscriptionnelle de l'accessibilité à la chromatine, éventuellement par des interactions avec les composants protéiques des complexes PAF1 et NCoR.	Ces résultats suggèrent que le SETD5 fonctionne de manière similaire à la levure Set3p et à la drosophile UpSET, et qu'il est essentiel pour réguler l'acétylation des histones pendant la transcription du gène.
SETD5-AS1 stimulates neuron death in stroke via promoting PTEN expression	Miao	2018	Chine	Étudier le rôle spécifique de l'ARN long non codant SETD5- AS1 dans la régulation du développement des AVC, et son mécanisme sous- jacent.	étude préclinique chez la souris	souris		SETD5-AS1 est fortement exprimé dans le modèle de lésion ischémique-reperfusion. SETD5-AS1 participe au développement de l'AVC ischémique en activant la voie PTEN et en inhibant la voie PI3K/AKT.
Haploinsufficiency of the intellectual disability gene SETD5 disturbs developmental gene expression and cognition	Deliu	2018		analyser les conséquences de l'haploinsuffisance de Setd5 dans les cellules neurales, le développement du cerveau et le comportement, Faire progresser la compréhension de la fonction des facteurs épigénétiques pour le développement, l'apprentissage et	étude préclinique chez la souris	souris	Nous montrons ici que les souris haploinsuffisantes de Setd5 présentent des défauts de développement tels que des rapports anormaux entre le poids du cerveau et celui du corps et des phénotypes associés aux défauts de la crête neuronale. De plus, les souris mutantes de Setd5 présentent des déficiences dans les tâches cognitives, une potentialisation à long terme améliorée, un profil ontogénétique retardé de la vocalisation ultrasonore et une inflexibilité comportementale. Les	Nos résultats soulignent le rôle décisif de la Setd5 dans une voie biologique qui a été perturbée chez les humains atteints d'un trouble du spectre autistique et d'une déficience intellectuelle.

				la cognition.			problèmes de comportement sont accompagnés d'une expression anormale des protéines de densité postsynaptiques précédemment associées à la cognition. Nos données indiquent également que Setd5 régule la dynamique de l'ARN polymérase II et la transcription génique via son interaction avec les complexes Hdac3 et Paf1, ce qui explique potentiellement les anomalies d'expression des gènes observées chez les souris haploinsuffisantes à Setd5.	
The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression	Nakagawa	2020	Japon	La haploinsuffisance de SETD5 est impliquée dans le trouble du spectre autistique syndromique (TSA), mais le mécanisme moléculaire sous-jacent au rôle pathologique de cette protéine n'a pas été élucidé			Nous avons maintenant montré que la Setd5+/- souris manifestent des phénotypes comportementaux liés au TSA et que l'expression des gènes de protéines ribosomes et de rDNA est perturbée dans le cerveau de ces souris.	Nos résultats suggèrent donc que SETD5 régule positivement l'expression de l'ADNr via un mécanisme épigénétique médié par le HDAC3 et que cette régulation est essentielle pour la traduction de l'ARNm de cyclin D1 et la prolifération des cellules neurales.
SETD5-Coordinated Chromatin Reprogramming Regulates Adaptive Resistance to Targeted Pancreatic Cancer Therapy	Wang	2020			étude préclinique			SETD5 est un moteur épigénétique de la résistance du cancer du pancréas à l'inhibition de MEK1/2 SETD5 n'a pas d'activité de méthylation intrinsèque sur les histones, y compris sur la lysine 36 de H3. Un complexe corépresseur de SETD5 régule un réseau de voies de résistance aux médicaments Le ciblage conjoint de MEK1/2 et du complexe SETD5 entraîne une inhibition durable de la tumeur.

Setd5 is required in cardiopharyngeal mesoderm for heart development and its haploinsufficiency is associated with outflow tract defects in mouse	Yu-Qing	2021	UK	Notre objectif était d'identifier de nouveaux gènes où la perte de fonction a provoqué des phénotypes cardiovasculaires ressemblant aux modèles du syndrome de délétion 22q11.2, c'est-à-dire une perte hétérozygote et homozygote de Tbx1	préclinique	souris	Un gène avec un phénotype potentiellement haploinsuffisant, Setd5, a été identifié et est considéré comme impliqué dans la modification de la chromatine. Nous avons trouvé que l'haploinsuffisance de Setd5 murine était associée à une double sortie du ventricule droit et à un septum ventriculaire pérимembraneux, bien qu'aucune interaction génétique avec Tbx1 n'ait été détectée.	SETD5 était nécessaire dans le mésoderme cardiopharyngé pour faire progresser le tube cardiaque
SET domain containing protein 5 (SETD5) enhances tumor cell invasion and is associated with a poor prognosis in non- small cell lung cancer patients	Yu	2019	Chine	Le but de cette recherche était de déterminer le modèle d'expression et la fonction de SETD5 dans cancer du poumon non à petites cellules	étude transversale sur base de données ; étude de cohorte interventionnelle observationnelle analytique	patients avec cancer du poumon non à petite cellule avec histologie et mutation setd5 n=147 ; biostat : patients avec un cancer du poumon non à petite cellule enregistrés dans la base de données publique (1928 patients)	the SETD5 gene was related to worse OS in patients with NSCLC (p < 0.001) ; L'expression positive de la SETD5 était significativement associée au stade avancé du TNM (P < 0,001) et à la métastase ganglionnaire (P < 0,001), mais pas à l'âge, au sexe, au type d'histologie ou à la différenciation (tous les P > 0,05, tableau 1). Une analyse de Kaplan-Meier a montré que l'OS était plus courte chez les patients avec expression positive de la SETD5 que chez ceux avec expression négative de la SETD5	Ces résultats suggèrent que la SETD5 pourrait réguler le p-P90RSK et faciliter la migration et l'invasion, et peut être liée au mauvais pronostic des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Clément DONDÉ, Centre de compétence PsyRare (Maladies rares à expression psychiatrique) du CHU Grenoble Alpes et le Dr Isabelle MAREY, Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs Grenoble Alpes.

Ce travail a été piloté par le Dr Marleine SIGA, pharmacienne au sein de la filière DéfiScience. Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Clément DONDE, psychiatrie d'adultes, CH Alpes-Isère, CHU Grenoble Alpes
- Dr Isabelle MAREY, génétique clinique, CHU Grenoble Alpes

Groupe de travail multidisciplinaire des rédacteurs

- Pr Stéphanie BIOULAC, pédopsychiatrie, CHU Grenoble Alpes
- Pr Franck DALHEM, personne concernée, Université Grenoble Alpes
- Dr Marie KUENNEMAN, santé publique, CHU Grenoble Alpes
- Pr Julien THEVENON, génétique clinique, CHU Grenoble Alpes

Groupe de relecteurs

- Dr Léa CONVERSY, pédopsychiatrie, Hôpital Fondation Rothschild, Paris
- Dr Nicolas CHATRON, génétique, Hospices Civils de Lyon
- Dr Boris CHAUMETTE, psychiatrie d'adultes, GHU Saint-Anne
- Dr Didier LUCQUIAUD, pédopsychiatrie, Association Réseautisme 37
- Dr Marie-Ange NGUYEN, neuropédiatrie, CHU Grenoble Alpes
- Personnes concernées de l'association SETD5

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière DéfiScience.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière DéfiScience

DéfiScience - Filière nationale de santé maladies rares du neurodéveloppement

Animateur : Pr Vincent Des PORTES

DéfiScience Téléphone : 04 27 85 54 58 Courriel : ghe.defiscience@chu-lyon.fr

Source internet : <https://defiscience.fr/>

Centre de Référence Coordonnateur PsyRare (Maladies Rares à expression psychiatrique)

Pr David COHEN, Pédo-Psychiatre, coordonnateur du réseau des Centres de Référence Maladies Rares à Expression Psychiatrique

Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Universitaire de la Pitié Salpêtrière - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Centres de Référence Constitutifs PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique)

Centre de Référence Constitutif	GHU Sainte Anne, Paris	Dr Boris CHAUMETTE
Centre de Référence Constitutif	CHU Lille	Pr Renaud JARDRI
Centre de Référence Constitutif	CHU Nice	Pr Florence ASKENAZY
Centre de Référence Constitutif	CHU Strasbourg	Pr Carmen SCHRÖDER

Centre de Compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression Psychiatrique) promoteur du PNDS

Pr Clément DONDE, coordinateur du PNDS "Syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5", Centre de Compétence PsyRare Maladies Rares à Expression Psychiatrique (coordinateur Pr Clément DONDE), Service de Psychiatrie de l'adulte, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, Avenue des Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

<https://www.chu-grenoble.fr/patients-et-accompagnants/offre-de-soin/centre-de-competences-maladies-rares-expression-psychiatrique-ccmr>

Centres de Compétences PsyRare (maladies rares à expression psychiatrique)

Centre de Compétence	CHU Nantes	Pr Olivier BONNOT
Centre de Compétence	CHU Toulouse	Pr Jean-Philippe RAYNAUD
Centre de Compétence	APHP Necker Paris	Dr Elisabeth OUSS
Centre de Compétence	CHS CH Clermont de l'Oise	Dr Marie-Cécile BRALET
Centre de Compétence	CHU Montpellier	Pr Amaria BAGHDALI
Centre de Compétence	CHU Rouen	Pr Priscille GERARDIN
Centre de Compétence	Fondation Rothschild, Paris	Dr Léa CONVERSY
Centre de Compétence	CHU Angers	Dr Elise RIQUIN
Centre de Compétence	CHU Brest	Pr Guillaume BRONSARD
Centre de Compétence	CH Henry Labotit, Poitiers	Pr Jean XAVIER
Centre de Compétence	CH de la Réunion – Site Sud	Dr Michel SPODENKIEWICZ

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence de la filière ANDDI-Rare

Centres de références et de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Centres de références (CRMR)

Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Yline CAPRI, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd Sérurier, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris- Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Denise MOLINA-GOMES, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : Dr Daphné LEHALLE, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau, site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS – Tel 01 44 73 67 27
- CRMR constitutif : Dr Solveig HEIDEI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

Inter région Nord-Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Aline VINCENT-DEVULDER, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
- CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN Tel 02 32 88 87 47

Région Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique – Pôle Femme-Enfant, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
- CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45
- CRMR constitutif : Pr Marie-Line JACQUEMONT, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99

- CRMR constitutif : Pr Estelle COLIN, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83

Région Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY Cedex – Tel 03 83 34 43 76
- CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, 1 rue Eugène BOECKEL, 67000 STRASBOURG – Tel : 03 69 55 19 55
- CRMR constitutif : Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03
- CCMR : Dr Juliette PIARD, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

Région Sud-Est :

- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
- CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
- CRMR constitutif : Dr Fanny LAFFARGUE, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
- CRMR constitutif : Pr Mathieu MILH, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 45

Centres de compétences (CCMR) :

Région Ile de France :

- CCMR : Pr Narcisse ELENGA, Centre Hospitalier de Cayenne – Andrée Rosemon, Avenue des flamboyants 97306 CAYENNE – Tel 05 94 39 77 35
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abymes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
- CCMR : Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun 94010 CRÉTEIL - Tel 01 45 17 55 77

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

- CCMR : Dr Gwenaél LE GUYADER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577 86000 POITIERS - Tel 05 49 44 39 22
- CCMR : Dr Olivier PATAT, Pôle de biologie, Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France - Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CCMR : Dr Camille CENNI, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60
- CCMR : Dr Benjamin DAURIAT, service de génétique clinique, CHU Limoges - HFM - 4ème étage, 2 Avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex -Tel 05 55 05 86 55

Inter région Nord-Ouest

- CCMR : Dr Irina-Ruxandra CARDAS, Centre Hospitalier d'Alençon, 25 Rue de Fresnay 61000 ALENCON Cedex 14 - Tel 02 33 32 30 64
- CCMR : Dr Varoona BIZAOUI, PSMEA -Pôle de Santé Mentale Enfants et Adolescents, Centre Hospitalier de l'Estran, 7 Chaussée de Villecherel 50170 PONTORSON - Tel 02 33 79 41 49

Région Ouest

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch 29609 BREST CEDEX - Tel 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, Pôle de biopathologie - Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 44 71 01 84
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot 56017 VANNES CEDEX - Tel 02 97 01 42 03
- CCMR : Dr Béatrice LAUDIER, Pôle Biopathologie – Centre Hospitalier régional d'Orléans, Bâtiment point rouge - 14 Avenue de l'hôpital 45100 ORLEANS LA SOURCE- Tel 02 38 22 96 62

Région Est

- CCMR : Dr Natacha SLOBODA, génétique clinique, CHR Metz-Thionville - Hôpital de Femme, Mère, Enfant de Metz, 1 Allée du Château CS45001 57085 METZ CEDEX 3 - Tel 03 87 34 51 35
- CCMR : Dr Emmanuelle GINGLINGER, Laboratoire de génétique, GHR Mulhouse Sud-Alsace - Hôpital Emile Muller, 87 Avenue d'Altkirch 68100 MULHOUSE - Tel 03 89 64 82 44
- CCMR : Dr Charlotte CAILLE-BENIGNI, Unité de génétique clinique, CH Troyes - R1 - Bâtiment R - 1er étage 101 Avenue Anatole France CS 20718 - 10003 TROYES CEDEX - Tel 03 25 49 75 05

Région Sud-Est

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT- PRIEST- EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE, Service de Génétique Médicale, CHU de Nice - Hôpital l'Archet 2, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079 06202 NICE - Tel 04 92 03 62 43

Annexe 4. Coordonnées des associations de patients et des sites d'information

Associations de patients SETD5 :

(français) Association SETD <https://associationsetd.wordpress.com/> (setd5@live.fr)

(anglais) Groupe américain de soutien pour les familles

<https://www.facebook.com/groups/setd5families>

Sites d'information SETD5 :

(français) <https://www.simonssearchlight.org/fr/gene-guide/syndrome-lie-a-setd5/>

(anglais) <https://www.simonssearchlight.org/research/what-we-study/setd5/>

(anglais) rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%203/SETD5%20QFN%202023.pdf

Orphanet :

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/404440>

Alliance Maladies Rares :

Fédération d'associations de maladies rares

Source Internet : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Maladies Rares Info service :

Plateforme d'appel et d'informations des maladies rares

Source Internet : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Téléphone : 01 56 53 81 36

Références bibliographiques

- Cheung MY, Roberts C, Scambler P, Stathopoulou A. *Setd5* is required in cardiopharyngeal mesoderm for heart development and its haploinsufficiency is associated with outflow tract defects in mouse. *Genesis*. août 2021;59(7-8):e23421.
- Cho HI, Jo S, Kim MS, Kim HB, Liu X, Xuan Y, et al. SETD5 regulates the OGT-catalyzed O-GlcNAcylation of RNA polymerase II, which is involved in the stemness of colorectal cancer cells. *Sci Rep*. 14 nov 2023;13(1):19885.
- De Falco A, De Dominicis A, Trivisano M, Specchio N, Digilio MC, Piscopo C, et al. Neurological and psychiatric phenotype of a multicenter cohort of patients with SETD5-related neurodevelopmental disorder. *European Journal of Paediatric Neurology*. janv 2025;54:8-17.
- Deliu E, Arecco N, Morandell J, Dotter CP, Contreras X, Girardot C, et al. Haploinsufficiency of the intellectual disability gene SETD5 disturbs developmental gene expression and cognition. *Nat Neurosci*. déc 2018;21(12):1717-27.
- Fang Y, Zhang R, Wang Y, Cao L, Zhang Y, Cai C. A novel mutation in a common pathogenic gene (SETD5) associated with intellectual disability: A case report. *Exp Ther Med [Internet]*. 27 sept 2019 [cité 11 juin 2025]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.8059>
- Fernandes IR, Cruz ACP, Ferrasa A, Phan D, Herai RH, Muotri AR. Genetic variations on *SETD5* underlying autistic conditions. *Developmental Neurobiology*. mai 2018;78(5):500-18.
- Green C, Willoughby J, DDD Study, Balasubramanian M. De novo *SETD5* loss-of-function variant as a cause for intellectual disability in a 10-year old boy with an aberrant blind ending bronchus. *American J of Med Genetics Pt A*. déc 2017;173(12):3165-71.
- Grozeva D, Carss K, Spasic-Boskovic O, Tejada M, Gecz J, Shaw M, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Analysis of 1,000 Individuals with Intellectual Disability. *Human Mutation*. déc 2015;36(12):1197-204.
- Iwagawa T, Kawabata R, Fukushima M, Kuribayashi H, Watanabe S. *Setd5*, but not *Setd2*, is indispensable for retinal cell survival and proliferation. *FEBS Letters*. févr 2023;597(3):427-36.
- Jiang Z, Zhao J, Zou H, Cai K. CircRNA PTPRM Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression by Modulating the miR-139-5p/SETD5 Axis. *Technol Cancer Res Treat*. janv 2022;21:15330338221090090.
- Kuechler A, Zink AM, Wieland T, Lüdecke HJ, Cremer K, Salviati L, et al. Loss-of-function variants of SETD5 cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3p25.3 syndrome. *Eur J Hum Genet*. juin 2015;23(6):753-60.
- Li M, Qiu C, Bian Y, Shi D, Wang B, Ma Q, et al. SETD5 modulates homeostasis of hematopoietic stem cells by mediating RNA Polymerase II pausing in cooperation with HCF-1. *Leukemia*. avr 2022;36(4):1111-22.
- Li M, Hou Y, Zhang Z, Zhang B, Huang T, Sun A, et al. Structure, activity and function of the lysine methyltransferase SETD5. *Front Endocrinol*. 17 févr 2023;14:1089527.
- Matsumura Y, Ito R, Yajima A, Yamaguchi R, Tanaka T, Kawamura T, et al. Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR–HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis. *Nat Commun*. 2 déc 2021;12(1):7045.

- Miao SY, Miao SM, Cui RT, Yu AL, Miao ZJ. SETD5-AS1 stimulates neuron death in stroke via promoting PTEN expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. sept 2018;22(18):6035-41.
- Moore SM, Seidman JS, Ellegood J, Gao R, Savchenko A, Troutman TD, et al. *Setd5* haploinsufficiency alters neuronal network connectivity and leads to autistic-like behaviors in mice. *Transl Psychiatry*. 17 janv 2019;9(1):24.
- Nakagawa T, Hattori S, Hosoi T, Nakayama K. Neurobehavioral characteristics of mice with SETD5 mutations as models of IDD23 and KBG syndromes. *Front Genet*. 4 janv 2023;13:1022339.
- Nakagawa T, Hattori S, Nobuta R, Kimura R, Nakagawa M, Matsumoto M, et al. The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression. *iScience*. avr 2020;23(4):101030.
- Osipovich AB, Gangula R, Vianna PG, Magnuson MA. *Setd5* is essential for mammalian development and the co-transcriptional regulation of histone acetylation. *Development*. 15 déc 2016;143(24):4595-607.
- Powis Z, Farwell Hagman KD, Mroske C, McWalter K, Cohen JS, Colombo R, et al. Expansion and further delineation of the *SETD5* phenotype leading to global developmental delay, variable dysmorphic features, and reduced penetrance. *Clinical Genetics*. avr 2018;93(4):752-61.
- Sessa A, Fagnocchi L, Mastrototaro G, Massimino L, Zaghi M, Indrigo M, et al. SETD5 Regulates Chromatin Methylation State and Preserves Global Transcriptional Fidelity during Brain Development and Neuronal Wiring. *Neuron*. oct 2019;104(2):271-289.e13.
- Szczałuba K, Brzezinska M, Kot J, Rydzanicz M, Walczak A, Stawiński P, et al. *SETD5* loss-of-function mutation as a likely cause of a familial syndromic intellectual disability with variable phenotypic expression. *American J of Med Genetics Pt A*. sept 2016;170(9):2322-7.
- Villain G, Poissonnier L, Noueihed B, Bonfils G, Rivera JC, Chemtob S, et al. miR-126-5p promotes retinal endothelial cell survival through SetD5 regulation in neurons. *Development*. 1 janv 2018;145(1):dev156232.
- Zaghi M, Longo F, Massimino L, Rubio A, Bido S, Mazzara PG, et al. SETD5 haploinsufficiency affects mitochondrial compartment in neural cells. *Molecular Autism*. 1 juin 2023;14(1):20.