

Molekulare und zelluläre Ereignisse, die Varianten der Histon-Demethylase KDM5C mit dem Claes-Jensen-Syndrom in Verbindung bringen

Hayden A. M. Hatch¹ and Julie Secombe^{1,2}

¹ Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA
² Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

Korrespondenz

J. Secombe, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, 1410 Pelham Parkway South, Bronx, NY, 10461, USA Tel: +1 (718) 430 2698
E-Mail: julie.secombe@einsteinmed.org

Eingegangen am 9. August 2021, überarbeitet am 2. September 2021, angenommen am 16. September 2021

Die weit verbreitete Verfügbarkeit von Gentests für Menschen mit neurologischen Entwicklungsstörungen hat die Bedeutung vieler Gene hervorgehoben, die für die richtige Entwicklung und Funktion des Nervensystems notwendig sind. Ein Gen, das bei der X-chromosomalen geistigen Behinderungsstörung Claes-Jensen-Syndrom genetisch verändert wurde, ist KDM5C, das eine Histon-Demethylase kodiert, die die Transkription durch Veränderung des Chromatins reguliert. Während die genetische Verbindung zwischen KDM5C und kognitiver (Dys-)Funktion klar ist, bleibt die Frage, wie KDM5C transkriptionelle Programme innerhalb von Neuronen steuert, um ihr Wachstum und ihre Aktivität zu beeinflussen, Gegenstand laufender Forschung. Hier überprüfen wir unser aktuelles Wissen über das Claes-Jensen-Syndrom und diskutieren wichtige neue Daten anhand von Modellorganismen, die die Bedeutung von KDM5C bei der Regulierung von Aspekten der neuronalen Entwicklung und Funktion gezeigt haben. Die kontinuierliche Erforschung der durch KDM5C regulierten molekularen und zellulären Aktivitäten soll entscheidende ätiologische Einblicke in das Claes-Jensen-Syndrom liefern und potenzielle Angriffspunkte für die Entwicklung von Therapien zur Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen aufzeigen.

Genetische Varianten im KDM5C-Gen führen zum Claes-Jensen-Syndrom

Neurodevelopmental Störungen (NDDs) sind eine Gruppe verwandter Erkrankungen, die die Funktion des Nervensystems betroffener Personen verändern und umfassen geistige Behinderung (ID), Autismus-Spektrum-Störungen (ASS), Kommunikationsstörungen und Entwicklungsverzögerung (DD). . Umweltfaktoren wie mütterlicher Stress während der Schwangerschaft oder Frühgeburt können das Risiko für NDDs erhöhen [1–3]. Darüber hinaus wurden viele genetische Varianten mit genomweiten Ansätzen wie vergleichender genomischer Hybridisierung und Whole-Exom-Sequenzierung ätiologisch mit NDDs in Verbindung gebracht [4]. Diese NDD-assoziierten Veränderungen der DNA können von einzelnen Basenpaaränderungen bis hin zu großen Deletionen reichen und können entweder

ein familiäres Vererbungsprofil aufweisen oder bei betroffenen Personen de novo auftreten. Während Gene mit Rollen in einer Reihe von zellulären Prozessen mit NDDs in Verbindung gebracht wurden, wirken sich viele Varianten auf Transkriptionsregulatoren aus, was die Bedeutung der regulierten Genexpression für die richtige Entwicklung und Funktion des Gehirns deutlich zeigt [5,6]. Diese Übersicht konzentriert sich auf einen Transkriptionsregulator, KDM5C, von dem festgestellt wurde, dass er bei Personen mit geistiger NDD-Behinderung, X-chromosomal, syndromal, vom Claes-Jensen-Typ (OMIM#300534) genetisch verändert ist (Abb. 1A; Tabelle 1). Wir werden diese Störung als Claes-Jensen-Syndrom bezeichnen, obwohl zu beachten ist, dass sie auch als CJ-XLID, MRXSCJ und KDM5C-RD bezeichnet wurde [7-10].

KDM5C ist eines von vier paralogen Genen, KDM5A-D, die strukturell ähnliche Proteine kodieren, die die Transkription regulieren (1B). KDM5-Gene werden in einer Vielzahl von Geweben exprimiert, obwohl bemerkenswert ist, dass KDM5C in hohen Konzentrationen im Gehirn exprimiert wird, was damit übereinstimmt, dass es eine entscheidende Rolle bei der kognitiven Funktion spielt [11]. Das am besten charakterisierte Mittel, mit dem KDM5C die Genexpression reguliert, ist seine enzymatische Demethylase-Aktivität. Diese Funktion wird durch seine Jumonji N (JmjN) und Jumonji C (JmjC) Domänen vermittelt, die enzymatisch Di- und Trimethylmarkierungen von Lysin 4 des Histons H3 (H3K4me2/3) entfernt (Abb. 1) [12–15]. Das Ziel der KDM5C-Protein-Demethylierung, H3K4me2/3, wird hauptsächlich um die Promotorregionen von Genen herum gefunden und korreliert mit der transkriptionellen Aktivierung [16]. In Übereinstimmung mit seiner Fähigkeit, die Aktivität von Promotoren zu regulieren, bindet KDM5C an diese regulatorischen Elemente, um die Transkription zu verändern [7,8,17,18].

Klinisch wird bei Männern mit pathogenen genetischen Varianten in KDM5C fast überall eine ID diagnostiziert (Tabelle 1). Laut der neuesten DSM-5-Veröffentlichung wird eine ID-Diagnose durch einen Intelligenzquotienten (IQ) von weniger als 70 zusammen mit Defiziten in zwei oder mehr adaptiven Verhaltensweisen definiert, die das tägliche Funktionieren im Alter von 18 Jahren signifikant beeinflussen [19]. Adaptives Verhalten umfasst konzeptionelle Fähigkeiten in Bezug auf Sprache und Problemlösung sowie soziale Fähigkeiten in zwischenmenschlicher Kommunikation, sozialem Urteilsvermögen und Empathie [19–21]. Bei einer ID-Diagnose wird auch die Fähigkeit der Betroffenen berücksichtigt, selbstständig Aufgaben der Selbstversorgung zu erfüllen, eine Erwerbstätigkeit aufrechtzuerhalten und steuerlich verantwortlich zu sein. Der Grad der ID, der bei Männern mit Claes-Jensen-Syndrom beobachtet wird, variiert von leicht bis schwer, wobei Kinder häufig auch Epilepsie, Aggression und motorische Verzögerungen zeigen und häufiger auftreten. Personen können auch körperliche Merkmale wie Kleinwuchs und kraniofaziale Merkmale aufweisen [22–25]. Typischerweise haben Menschen mit leichter ID einen IQ von 50–70 und haben Schwierigkeiten beim Sprechen, Lesen und Schreiben, beim einfachen Rechnen und/oder bei der Anpassung an gesellschaftliche Normen. Diejenigen mit mittelschwerer und schwerer ID haben IQs von 35–50 bzw. 20–40 und zeigen größere Defizite in Bezug auf adaptives Verhalten. Sie benötigen möglicherweise zusätzlich tägliche Unterstützung bei Aufgaben, die Selbstfürsorge und soziale Interaktion beinhalten.

Anders als bei Männern, die für pathogene KDM5C-Varianten hemizygot sind, variiert das klinische Erscheinungsbild heterozygoter Frauen stark und wird erst jetzt im Detail charakterisiert. Während bis zu 50% der Frauen keine offensichtlichen Defizite aufweisen, zeigen andere eine geistige Behinderung, Entwicklungsverzögerung, Lern- und Sprachschwierigkeiten, hormonelles Ungleichgewicht und Angstzustände [9,23,26–29]. Die Grundlage für die unvollständige Penetranz von Symptomen ist nicht klar, obwohl bei anderen genetischen Ursachen von X-chromosomalen kognitiven Störungen wie dem Fragile-X-Syndrom eine Verzerrung der X-Chromosomen-Inaktivierung die Schwere der Symptome bei Frauen beeinflussen kann [30,31]. Obwohl zunächst angenommen wurde, dass es der X-Inaktivierung entgeht [32], scheint das Ausmaß, in dem KDM5C vom inaktiven X-Chromosom exprimiert wird, stark zu variieren [33,34]. Es ist daher wahrscheinlich, dass die Variabilität der KDM5C-Inaktivierung bei Frauen mit Claes-Jensen-Syndrom zur Schwere der Erkrankung beiträgt [26,28,35].

Pathogene KDM5C-Varianten verändern neuronale Struktur und Funktion

Es gibt nur sehr wenig veröffentlichte Literatur, die die anatomischen und funktionellen Veränderungen des Gehirns beschreibt, die bei Patienten mit Claes-Jensen-Syndrom auftreten. Bei einer Untergruppe von Personen wurde eine Mikrozephalie dokumentiert, und in einem Fall zeigte eine MRT ein unverhältnismäßig kleines Kleinhirn [27,36]; allgemeine Veränderungen der Gehirngröße und -struktur scheinen jedoch keine gemeinsamen Merkmale dieser Erkrankung zu sein. Um die Zusammenhänge zwischen der KDM5C-Funktion und der Gehirnentwicklung besser zu verstehen, wurden mehrere leistungsfähige genetische Modellsysteme eingesetzt. Dazu gehören die Maus *Mus musculus*, die Essigfliege *Drosophila melanogaster* und der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*. Studien mit diesen Tiermodellen legen nahe, dass KDM5C bei mehreren verschiedenen Aspekten der neuronalen Entwicklung und Funktion eine wichtige Rolle spielt, die alle zu den klinischen Manifestationen bei Patienten mit Claes-Jensen-Syndrom beitragen könnten.

Das erste In-vivo-Modell, das entwickelt wurde, um die molekularen und zellulären Mechanismen zu untersuchen, die dem Claes-Jensen-Syndrom zugrunde liegen, nutzte Mäuse. Wie Menschen kodieren Mäuse vier paraloge *Kdm5*-Gene und der genetische Knockout des X-chromosomalen *Kdm5c* (*Kdm5cKO*) führt zu Merkmalen, die denen bei Patienten ähneln. Hemizygot männliche *Kdm5cKO*-Mäuse sind beispielsweise kleiner als ihre Wildtyp-Wurfgeschwister und zeigen Defizite im Lernen und Gedächtnis sowie in der motorischen Kontrolle, während sie gleichzeitig eine erhöhte Aggression und Anfallsanfälligkeit zeigen [7,8]. Heterozygote weibliche *Kdm5cKO*-Mäuse haben einen mildereren Phänotyp als hemizygot männliche, sind nur geringfügig kleiner als erwartet und weisen leichte Lerndefizite auf [8]. Während die Gehirne von erwachsenen *Kdm5cKO*-Mäusen insgesamt keine zytoarchitektonischen Defekte aufwiesen, zeigten zelluläre Studien, dass pyramidale Neuronen aus der basolateralen Amygdala und dem ventralen Hippocampus dendritische Wirbelsäulendefekte aufwiesen [7,18]. Dendritische Dornen empfangen synaptische Signale von den Axonen benachbarter Neuronen und können sich je nach synaptischer Stärke verändern [37]. Bemerkenswert ist, dass Personen mit

einer Reihe verschiedener NDDs Veränderungen in der Anzahl und Morphologie der dendritischen Dornen aufweisen [38–40]. Ob die bei Kdm5c-Knockout-Mäusen beobachteten Veränderungen der dendritischen Struktur das Ergebnis einer veränderten synaptischen Übertragung sind oder ob solche morphologischen Defekte bei anderen neuronalen Subtypen auftreten, bleiben wichtige und offene Fragen.

Ob KDM5C Genexpressionsprogramme reguliert, die für die synaptische Aktivität notwendig sind, wurde an einem anderen Tiermodell, *Drosophila*, untersucht. Im Gegensatz zu Mäusen und Menschen hat *Drosophila* ein kleineres Genom, das für eine einzelne KDM5-Protein enthaltende konservierte Domänen aus allen vier Säugetierparalogen kodiert (Abb. 1). Da ~70% der menschlichen krankheitsverursachenden Gene in *Drosophila* konserviert sind, wird es häufig verwendet, um grundlegende Einblicke in viele Erkrankungen, einschließlich NDDs, zu liefern [41–43]. *Drosophila* wurde kürzlich als Modell für das Claes-Jensen-Syndrom entwickelt, wobei gezeigt wurde, dass KDM5 für das assoziative Lernen und das Gedächtnis bei erwachsenen Fliegen notwendig ist [44,45]. Die *Drosophila* Larval Neuromuscular Junction (NMJ) ist eine glutamaterge Synapse, die funktionell einer exzitatorischen synaptischen Verbindung im menschlichen Gehirn ähnelt [46]. Analysen genetischer Null-Tiere haben gezeigt, dass KDM5 in Motoneuronen essentiell ist, um die Größe und Anzahl der synaptischen Boutons am NMJ sowie für die richtige synaptische Übertragung zu regulieren [44]. Da eine veränderte glutamaterge Signalübertragung mit einer Reihe von NDDs in Verbindung gebracht wurde [5,47], könnte die KDM5C-vermittelte Regulation der synaptischen Signalübertragung zu den kognitiven Veränderungen beitragen, die beim Claes-Jensen-Syndrom beobachtet werden.

Studien von *Drosophila* und *C. elegans* deuten darauf hin, dass KDM5C wahrscheinlich auch die neuronale Konnektivität durch seine Regulierung des axonalen Wachstums und der Führung verändert. Während das NMJ der *Drosophila*-Larve ein ausgezeichnetes System zur Untersuchung der synaptischen Morphologie und Funktion ist, ist der Pilzkörper, eine wichtige Lern- und Gedächtnisstruktur im erwachsenen Gehirn, ein etabliertes Modell zur Untersuchung von axonalem Wachstum und Führung [46]. Tiere, denen das *kdm5*-Gen fehlt, zeigen signifikante strukturelle Defekte, die dadurch verursacht werden, dass die Neuronen, aus denen der Pilzkörper besteht (Kenyon-Zellen), ihre Axone nicht richtig projizieren [48]. Ein ähnlicher Phänotyp wurde bei Würmern mit Mutationen im einzelnen *kdm5*-Gen (*rbr-2*) beschrieben, bei denen die Axone von Inter- und Motoneuronen eine veränderte Trajektorie zeigen [49]. Das Repertoire an Neuronen, die von diesen Wachstums- und Leitdefekten in den Fliegen- und Wurmssystemen betroffen sind, muss noch bestimmt werden, ebenso wie das Ausmaß, in dem KDM5C diesen Prozess im Gehirn von Säugetieren reguliert. Zusammengefasst liefern diese Daten überzeugende Beweise dafür, dass KDM5C mehr als einen Aspekt der neuronalen Entwicklung über mehrere Zelltypen und Entwicklungsstadien hinweg kontrolliert (Abb. 2).

KDM5C-Varianten verändern Transkriptionsprogramme in Neuronen

Da Proteine der KDM5-Familie die Genexpression regulieren, sind Veränderungen an kritischen Transkriptionsprogrammen wahrscheinlich das Herzstück der klinischen Merkmale, die bei Personen mit Claes-Jensen-Syndrom beobachtet werden. Speziesübergreifend fungieren Proteine der KDM5-Familie hauptsächlich als Modulatoren der Genexpression, wobei ihr Verlust zu bescheidenen (meist < 2-fachen) Veränderungen der Expression von nachgeschalteten Zielgenen führt [17,44,45,48–56]. Diese Beobachtung legt nahe, dass die durch Allele von KDM5C verursachten Phänotypen auf den kombinierten Einfluss vieler relativ kleiner Veränderungen der Genexpression zurückzuführen sind. Pathogene Varianten in KDM5C tragen daher wahrscheinlich zu den neurologischen Entwicklungsmerkmalen des Claes-Jensen-Syndroms bei, indem sie mehrere wichtige Transkriptionsprogramme beeinflussen. Dies kann es schwierig machen, die In-vivo-Transkriptionsziele von KDM5C zu definieren, insbesondere beim Vergleich menschlicher Proben, die genetisch heterogen sein können. Diese Herausforderung wird durch eine Studie unterstrichen, in der Zellen von Patienten mit Claes-Jensen-Syndrom verwendet wurden [11]. Da das menschliche Gehirn keinen direkten Assays zur Definition von KDM5C-Funktionen zugänglich ist, wurden transformierte lymphoblastoide Zellen von Patienten mit hemizygoten KDM5C-Allelen für genomweite und gezielte Transkriptionsanalysen verwendet. Dies führte zwar zur Identifizierung einer Handvoll Gene, die in allen von Patienten abgeleiteten Zelllinien fehlreguliert waren, führte jedoch nicht zu überprüfbar Modellen, wie Varianten in KDM5C Kognition und Verhalten beeinflussen könnten. Obwohl sie leicht zugänglich und kultiviert sind, kann die Verwendung von Lymphoidzellen die Interpretation dieser Daten erschweren, da sie möglicherweise nur teilweise alle Genregulationsaktivitäten von KDM5C im Gehirn rekapitulieren. Darüber hinaus könnten Unterschiede im genetischen Hintergrund zwischen Individuen mit Claes-Jensen-Syndrom und Kontrollpersonen es schwierig machen, kleine Veränderungen in der Genexpression zu erkennen. Es ist auch bemerkenswert, dass viele wichtige transkriptionelle Veränderungen wahrscheinlich während der Entwicklung auftreten und daher bei Studien mit reifen Zelltypen, die von Patienten gesammelt wurden, übersehen werden können.

Modellorganismen bieten genetisch kontrollierte Systeme, die für Studien geeignet sind, die darauf abzielen, zu verstehen, wie KDM5C die Genexpression in neuronalen Zelltypen reguliert. Tatsächlich haben transkriptomische Analysen von Mäusen und Fliegen interessante Einblicke in mögliche Mechanismen ergeben, die zum Claes-Jensen-Syndrom beitragen. In Übereinstimmung mit der Reihe neuronaler Funktionen, die durch den Verlust von Kdm5c bei Mäusen oder seinen Orthologen bei *Drosophila* und *C. elegans* phänotypisch verändert wurden, kann KDM5C verschiedene unterschiedliche Transkriptionsprogramme regulieren. In einigen Kontexten scheinen die Veränderungen der Genexpression, die beim Verlust von KDM5C beobachtet werden, den Erwartungen zu entsprechen, die auf den beobachteten Defiziten des Nervensystems basieren. In Übereinstimmung mit seiner Rolle in der synaptischen Struktur und Funktion bei Mäusen und Fliegen reguliert KDM5C beispielsweise die Expression von Genen, die an der synaptischen Plastizität und Neurotransmitter-Freisetzung beteiligt sind [7,44,57]. In ähnlicher

Weise haben sich bekannte Regulatoren des axonalen Wachstums, wie das Aktin-Zytoskelett-Bindungsprotein Wasp-1 und der Transkriptionsregulator Prospero, als Schlüsselmediatoren der bei Würmern und Fliegen beobachteten neuronalen Führungsdefekte erwiesen [48,49].

Andere Änderungen an Genexpressionsprogrammen, die durch KDM5C reguliert werden, waren überraschender. Beispielsweise zeigten Veränderungen der Genexpression im Hippocampus von Kdm5cKO-Mäusen die Derepression einer signifikanten Anzahl von Genen, deren Expression normalerweise auf die Keimbahn beschränkt ist [8]. Diese Genexpressionssignatur hat das Potenzial, für die Neuropathologie des Claes-Jensen-Syndroms von Bedeutung zu sein, da keimbahnangereicherte Gene in Mausmodellen anderer NDDs wie dem Kleefstra-Syndrom und dem Rett-Syndrom dereprimiert sind [58–60]. Ein zusätzlicher zellulärer Prozess, der durch Analysen eines Drosophila-Stammes aufgedeckt wurde, der eine patientenassoziierte Variante im Fliegenortholog von KDM5C beherbergt, war die Regulation ribosomaler Proteingene [55]. Die richtige Kontrolle der Translation ist für die neuronale Funktion von entscheidender Bedeutung, wobei Defizite in diesem Prozess bei Personen mit anderen erblichen Formen kognitiver Beeinträchtigungen, einschließlich Fragile-X-Syndrom, ASS und Alzheimer-Krankheit, beobachtet werden [61–70]. Dies legt nahe, dass eine veränderte Translation ein häufiger pathogener Mechanismus einer Untergruppe von kognitiven Störungen sein könnte, zu denen das Claes-Jensen-Syndrom gehört. In Übereinstimmung mit der Möglichkeit, dass die Regulation der Translation in Wirbeltieren konserviert werden kann, zeigen ChIP-Daten aus kultivierten embryonalen kortikalen Neuronen der Maus, dass KDM5C an die Promotorregion der meisten ribosomalen Proteingene bindet [7]. Sowohl die unangemessene Expression von Keimbahngenen als auch die veränderte Expression ribosomaler Proteingene können die neuronale Struktur und Funktion beeinträchtigen und so zu den kognitiven Veränderungen beitragen, die bei Patienten mit Claes-Jensen-Syndrom beobachtet werden.

Nutzung von Modellorganismen, um gestörte Regulationsmechanismen von KDM5C beim Claes-Jensen-Syndrom aufzudecken

Es wird allgemein angenommen, dass die Histon-Demethylase-Aktivität von KDM5C das primäre Mittel ist, durch das es die Genexpression reguliert, und dass der Verlust dieser Aktivität zu kognitiven Beeinträchtigungen führt. Diese Hypothese ist attraktiv, da sie auf ein potenzielles Mittel für gezielte Therapien für Personen mit Claes-Jensen-Syndrom hinweist. Die überzeugendsten Daten zur Unterstützung dieses Modells stammen aus einer Studie, die zeigt, dass die Lern- und Gedächtnisphänotypen hemizygoter Kdm5cKO-Mäuse durch genetische Reduzierung der Spiegel eines der Enzyme, die die H3K4me3-Markierung ablagern, KMT2A, abgeschwächt werden [18]. Bestätigende Beweise stammen aus Studien mit einem Drosophila-Modell des Claes-Jensen-Syndroms. Analysen eines Fliegenstamms, dem die KDM5-Histondemethylase-Aktivität spezifisch fehlt, haben gezeigt, dass diese enzymatische Funktion sowohl für die richtige synaptische Funktion am NMJ der Larve als auch für das Lernen und das Gedächtnis bei Erwachsenen wesentlich ist [44, 45, 55]. In ähnlicher Weise werden die bei C.

C. elegans beobachteten axonalen Führungsdefekte durch den Verlust der katalytischen Aktivität von KDM5 verursacht [49]. Wichtig ist, dass diese Daten mit der allgemeinen Beobachtung übereinstimmen, dass eine strenge Regulierung der H3K4me3-Spiegel im Gehirn kritisch zu sein scheint, da Mutationen in anderen Regulatoren dieser Chromatinmarkierung auch bei Personen mit NDDs beobachtet werden [71].

Es gibt jedoch immer mehr Hinweise darauf, dass KDM5C Transkriptionsprogramme, die für die normale neuronale Entwicklung und Funktion entscheidend sind, über nichtenzymatische Mittel beeinflussen kann. Während einige Missense-Mutationen in humanem KDM5C seine enzymatische In-vitro-Aktivität bis zu einem gewissen Grad abschwächen, ist dies nicht allgemein zutreffend, da zwei patientenbezogene Mutationen nicht zu einer reduzierten Demethylasefunktion führen (Tabelle 1) [14,15,35]. Interessanterweise treten die Missense-Varianten, die die In-vitro-Demethylase-Aktivität von KDM5C nicht beeinflussen, in zwei verschiedenen Regionen des Proteins auf. Die D87G-Variante befindet sich am N-terminalen Ende der A/T-reichen Interaktionsdomäne (ARID), die in vitro sowohl A/T- als auch C/G-reiche DNA-Sequenzen binden kann [72,73]. Während diese Änderung die Fähigkeit von KDM5C, zu einigen Zielgenen zu rekrutieren, verändern könnte, legen Strukturmodellstudien nahe, dass diese Variante die ARID-vermittelte DNA-Bindung wahrscheinlich nicht beeinflusst [74]. Stattdessen könnte diese Änderung Protein-Protein-Wechselwirkungen beeinflussen, die für KDM5C notwendig sind, um die Expression seiner Zielgene zu regulieren. Die andere Variante, R1115H, kommt in einer Region unbekannter Funktion zum C-Terminus von KDM5C vor. Wie bei D87G könnte diese Änderung kritische Protein-Protein-Wechselwirkungen verändern. Zusätzliche Beweise für nichtenzymatische Rollen stammen von *Drosophila*, wo die Regulierung des axonalen Wachstums und die Steuerung durch KDM5 in Kenyon-Zellen unabhängig von seiner Demethylase-Aktivität erfolgt [48]. Wie genau Proteine der KDM5-Familie die neuronale Genexpression über nichtenzymatische Mechanismen regulieren, ist noch nicht klar. Die Beteiligung zusätzlicher Mechanismen der Genregulation durch KDM5C in neuronalen Linien ist jedoch angesichts der Multidomänennatur dieser Proteinfamilie nicht überraschend (1). Tatsächlich gibt es inzwischen beträchtliche Hinweise darauf, dass alle Proteine der KDM5-Familie die Genexpression durch mehrere Mechanismen regulieren können, beispielsweise durch Interaktion mit Lysin-Deacetylasen und Chromatin-Remodelern [49,75,76]. Diese Daten unterstreichen die komplexe Natur der KDM5-regulierten Genexpression und legen nahe, dass Mutationen in Genen der KDM5-Familie zu kognitiven Phänotypen führen können.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

Seit der ersten molekularen Identifizierung von KDM5C-Varianten bei Patienten mit ID im Jahr 2005 [10] wurden viele weitere pathogene Allele bei Personen mit NDDs identifiziert. In jüngerer Zeit wurde auch klar, dass ein allgemeineres Merkmal von KDM5-Paralogen darin bestehen könnte, kritische neuronale Funktionen zu regulieren. Insbesondere wurden vor kurzem Varianten von KDM5B bei Personen mit NDDs beobachtet und können zu klinischen Merkmalen führen, die sich mit denen bei Personen mit Claes-Jensen-Syndrom überschneiden, aber nicht identisch

sind [5,77–81]. Trotz der klaren Verbindung zwischen KDM5-Proteinen und Kognition müssen wir noch viel darüber lernen, wie diese Proteine molekular funktionieren, um Genexpressionsprogramme zu orchestrieren, die für die Gehirnentwicklung benötigt werden. Zum Beispiel fehlt uns noch ein grundlegendes Verständnis dafür, wie KDM5-Proteine zu ihren Zielpromotoren rekrutiert werden und mit welchen Proteinen sie interagieren, die ihre transkriptionalen regulatorischen Funktionen erleichtern. Es ist auch möglich, dass KDM5C durch nicht-transkriptionelle Mittel wirkt, um die neuronale Entwicklung und Funktion zu beeinflussen. Der Schlüssel zu diesen grundlegenden Entdeckungen wird der Einsatz von Tiermodellssystemen sein. Darüber hinaus herrscht große Aufregung über die Entwicklung von organoiden Modellen, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen generiert werden. Zerebrale Organoide rekapitulieren einige der strukturellen und molekularen Aspekte der Gehirnentwicklung und werden zunehmend verwendet, um die Grundlagen von NDDs zu verstehen [82–87]. Es wird daher erwartet, dass Analysen von Organoiden Studien an Modellorganismen ergänzen, um ein umfassenderes Verständnis der Auswirkungen spezifischer Patientenallele auf die neuronale Entwicklung und Funktion zu ermöglichen. Dieses grundlegende Wissen wird wiederum zur Entwicklung zielgerichteter Therapien führen, um Menschen mit Claes-Jensen-Syndrom zu helfen.

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern des Secombe-Labors für hilfreiche Diskussionen und Feedback zu dieser Überprüfung. JS wird von den National Institutes of Health (NIH) R01GM112783, R01AG053269 und P50HD105352 zusätzlich zu einem Irma T. Hirschl Karrierepreis unterstützt und HAMH wird vom NIH Ruth L. Kirschstein National Research Service Award F31NS110278 unterstützt.

Abb.1 Pathogene KDM5C-Varianten, die beim Claes-Jensen-Syndrom beobachtet wurden

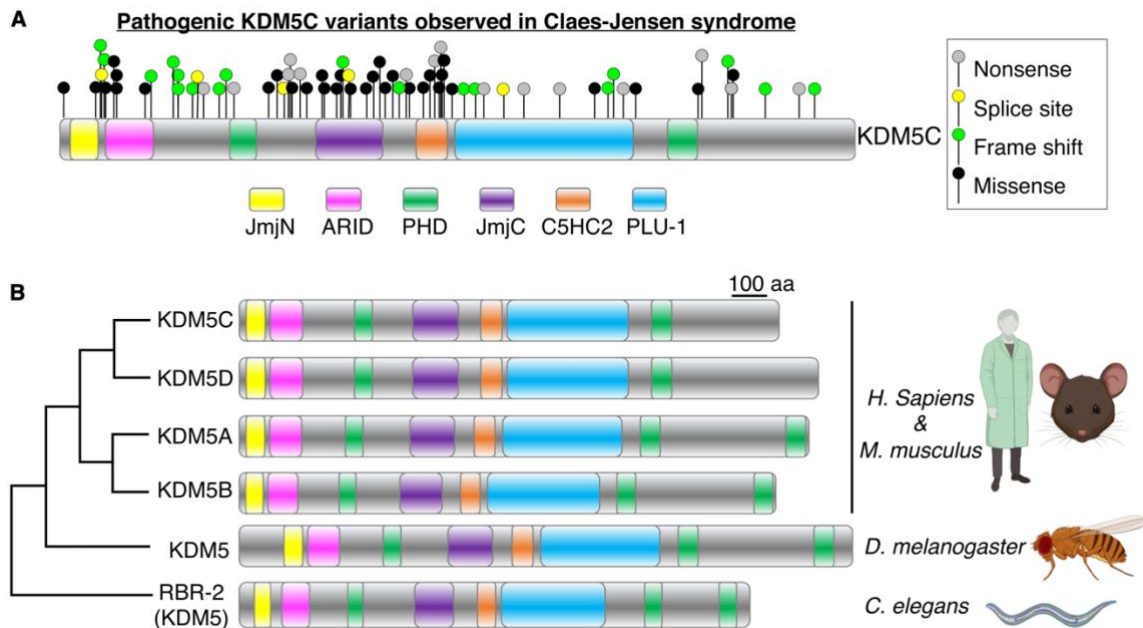


Abb. 1. Das bei Personen mit Claes-Jensen-Syndrom genetisch veränderte KDM5C-Gen kodiert für ein konserviertes Protein. (A) Genetische Varianten, die bei Personen mit Claes-Jensen-Syndrom beobachtet wurden. Arten von genetischen Veränderungen sind durch farbige Kreise gekennzeichnet, mit Missense in Schwarz, Frameshift in Grün, Spleißstelle in Gelb und Nonsense-Variante in Grau. Einzelheiten zu jeder Variante sind in Tabelle 1 zu finden. (B) Phylogenetische Beziehung zwischen den vier paralogenen Proteinen der KDM5-Familie beim Menschen und den einzelnen Orthologen bei Fliegen und Würmern. Domänen werden durch farbige Kästchen angezeigt. Tierbilder generiert mit Biorender.com.

Tabelle 1. KDM5C-Varianten, die bei Personen mit Claes-Jensen-Syndrom beobachtet wurden. Art der Varianten und entsprechende Veränderung des kodierten Proteins bei Männern und/oder Frauen mit Claes-Jensen-Syndrom. Für Missense-Varianten sind vorhergesagte Domäne(n), die von der Änderung der Aminosäure betroffen sind, angegeben. Gegebenenfalls werden auch Auswirkungen auf die in vitro-Demethylaseaktivität angegeben. Das „-“-Symbol zeigt unbekannt ermittelt an.

Missense variants	NDD	KDM5C domain	Enzymatic activity	Frameshift variants	NDD
M1T [28]	ID	-	-	A50Rfs*23 [26]	ID
W52C [26]	ID	JmjN	-	R68fs*7 [10]	ID
A77T [22]	ID	ARID	-	G170Efs*64 [88]	ID/DD
Y85F [89]	ID/DD	ARID	-	L197fs*23 [26]	ID/DD
D87G [26,90] (2 families)	ID	ARID	No defect [91]	R211fs*23 [88]	ID/DD
Y164N [92]	ID	ARID	-	R211fs*22 [88]	ID/DD
A388P [10]	ID	PHD/JmjC	Reduced [14]	L257Afs*4 [93]	ID
D402Y [10]	ID	PHD/JmjC	Reduced [91,94]	T270fs*2 [95]	ID
S451R [96]	ID	PHD/JmjC	-	W534Gfs*15 [92]	ID
P480L [97]	ID	PHD/JmjC	Reduced [94]	A683fs*81 [25]	ID
Y503C [89]	ID/DD	JmjC	-	R795fs*5 [26]	ID
V504 M [22]	ID	JmjC	-	E810Cfs*5 [98]	NDD
S522F [23]	ID	JmjC	-	V1075fs*2 [94]	ID
K532N [99]	ID	JmjC	-	K1087fs*43 [24]	ID
P554T [24]	ID	JmjC	Reduced [24]	A1292Qfs*7 [27]	ID
R599C [26,89]	ID/DD	JmjC	-	L1336Pfs*11 [100]	ID
E613K [26]	ID	JmjC	-	R1481Gfs*9 [22]	ID
W622C [26]	ID	JmjC	-	Nonsense variants	NDD
C640Y [101]	ID	JmjC	-	Q237* [102]	ID
F642L [90]	ID	JmjC/C5HC2	Reduced [14]	R322* [90]	ID
E698K [10]	ID	C5HC2	-	E424* [103]	ID
T713M [104]	ID	C5HC2	-	E433* [105]	ID
A718P [105]	ID	C5HC2	-	E467* [89]	ID/DD
L731F [10,106]	ID	C5HC2	Reduced [14]	R694* [10]	ID
R750W [90]	ID	C5HC2	-	C724* [36]	ID
Y751C [90]	ID	C5HC2	Reduced [14]	R828* [107]	ID
R766W [108]	ID/ASD	C5HC2/PLU-1	-	Q970* [92]	ID
E1024D [109]	ID	PLU-1	-	C1095* [90]	ID
R1115H [35]	ID/ASD	-	No defect [35]	W1288* [10]	ID
A1277T [89]	ID/DD	-	-	E1299* [110]	ID
D1300V [80,111]	ASD	-	-	E1468* [99]	ID
				Splice site variants	NDD
				c.160G > T [112]	ID
				c.1243-2A > G [26]	ID
				c.658-1G > T [113]	ID/DD
				c.1583 + 5G > A [22]	ID
				c.2243 + 2T > C [92]	ID
				c.2622 + 2dupT [26]	ID

Abb. 2. Neuronale Funktionen von KDM5C, die zum Claes-Jensen-Syndrom beitragen könnten. KDM5C ist ein Transkriptionsregulator, der für verschiedene Aspekte der neuronalen Entwicklung und Funktion benötigt wird, basierend auf Studien in Tiermodellen (Mäuse, Fliegen und Würmer). Details siehe Text. Modell erstellt mit Biorender.com.

