

מאפיינים שדווחו על מטפלת של ילדים שאובחנו עם KDM5C-גרסאות פתוגניות ב

Hayden A. M. Hatch¹ | Molly H. O'Neil² | Robert W. Marion³
Julie Secombe^{1,4} | Lisa H. Shulman²

1 Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA
2 Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA
3 Division of Genetic Medicine, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA
4 Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

התקבל: 22 במאי 2021

התכתבות

Lisa H. Shulman, Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, 1225 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461.
Email: lshulman@montefiore.org

Julie Secombe, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, 1410 Pelham Parkway South, Bronx, NY 10461.
Email: julie.secombe@einsteinmed.org

תקציר

מהווה כ-0.7-2.8% ממקרי הנכות (KDM5C) אובדן גרסאות תפקוד בגן ליזין דמתילאז 5 ומהווים נטל משמעותי לחולים ולמטפלים שלהם. עד כה דווחו X 45 -האינטלקטואלית הקשורה ל באנשים עם תעודת זהות. כהפרעה נדירה, האטיולוגיה וההיסטוריה KDM5C-גרסאות ייחודיות ב הטבעית שלה נותרים תחום חקירה פעיל, כאשר הטיפול מוגבל לניהול סימפטומים. מחקרים קודמים מצאו שגברים עם זיהוי בינוני עד חמור עם תחלואה תסמונת משמעותית כגון אפילפסיה, קומת קומה וחריגות גולגולת. למרות שאינן מאופיינות היטב, דווחו כי הנקבות מציגות בעיקר זיהוי קל עד בינוני כאשר כמחצית מהן אינן סימפטומטיות. כאן, אנו מציגים נתונים שדווחו על מטפלת עבור 37 המחזור הגדול ביותר שדווח עד כה. אנו KDM5C-אנשים שאינם קשורים עם גרסאות פתוגניות ב מוצאים שעד 70% מהנקבות שנפגעו דיווחו על תכונות סינדרוםיות כולל תפקוד לקוי של מערכת העיכול ופגיעה בשמיעה. בנוסף, יותר ממחצית מהאנשים דיווחו על אבחנה של הפרעה בספקטרום האוטיסטי או שתוארו תכונות התואמות את הספקטרום הזה. הנתונים שלנו מספקים אפוא עדויות-נוספות להטרונגיות מינית מבחינה מינית בהצגת המחלות ומצביעים על כך שגרסאות פתוגניות ב KDM5C עשויות להיות שכיחות יותר מכפי שהניח בעבר KDM5C.

1. הקדמה

המשפיעות על כ-2% מהאוכלוסייה, כוללות מערך של תנאים, (ID) הפרעות נכות אינטלקטואלית (Leonard & Wen, 2002; van Bokhoven, 2011) הטרונגיים המשפיעים על התפקוד הקוגניטיבי והתנהגות ההסתגלות תעודה מזהה מציגה לפני גיל 18 ומלווה לעתים קרובות בתכונות קליניות. (van Bokhoven, 2011) (ASD) נוספות כגון דיספורמיות בפנים, קומת קומה, אפילפסיה והפרעה בספקטרום האוטיסטי למרות שהגורמים לכמה צורות של זיהוי, כגון תסמונת. (Ropers, 2010; Tschach et al., 2006) (Antonarakis et al., 2020; Ciaccio et al., 2017; Hagerman et al., 2017; Kazemi et al., 2016) בשל ההתקדמות האחרונה. בבדיקות גנטיות כגון רצף שלם של אקזום ושלם של גנום שלם, מתגלים וריאנטים הקשורים לצורות

זיהוי נדירות יותר. עם זאת, למרות העומסים העמוקים שרבות מהפרעות אלה מציגות, הפתוגנזה וההיסטוריה הטבעית של הפרעות אלה דורשות בירור נוסף.

קשורות לצורה תורשתית (JARID1C/SMCX) KDM5C אובדן וריאציות תפקוד בוויסות התעתיק Claes-Jensen (CJ-XLID) מקושר מסוג X המכונה מזהה X-linked (XLID) של מזהה (OMIM# 300534) (Claes et al., 2000; Jensen et al., 2005). KDM5C שייך למשפחת רגולטורי תעתיק אשר ידועים בעיקר בזכות שינוי הכרומטין על ידי הסרת קבוצות H3K4me3 (Liefke et al., 2010; Liu et al., 2014; Secombe et al., 2007; 2008; ואן אובלן ואחרים, 2008). הוא שינוי היסטון קוולנטי שנמצא H3K4me3 ברמות גבוהות ליד אתרי התחלת שעתוק ומתואם מאוד עם נגישות כרומטין וביטוי גנים פעיל בהתאם לכך, מחקרים באורגניזמים דוגמת עכברים ודרוזופילה הראו כי (Greer & Shi, 2012). אורתולוגיים גורם לשינויים משמעותיים בביטוי הגנים ברקמת המוח KDM5C אובדן גנים (Belalcazar et al., 2021; Hatch et al., 2021; Scandaglia et al., 2017; Vallianatos et al., 2020; Vallianatos & Iwase, 2015; Zamurad et al., 2018). בבני אדם, KDM5C (Jensen et al., 2005; Xu et al., 2008), מתבטא בעיקר במבני מוח קליפת המוח ובשרירי השלד (Iwase et al., 2016; Mariani et al., 2016; Vallianatos & Iwase, 2015; Vallianatos et al., 2020). למרות שהמנגנונים תורמות לזיהוי נותרו תחום של חקירה KDM5C-המדויקים שבאמצעותם וריאציות פתוגניות ב מסדיר את תפוקי התעתיק לקידום התפתחות עצבית תקינה ותפקוד KDM5C-פעילה, סביר ש קוגניטיבי.

המייצגים 0.7-2.8% מכלל מקרי KDM5C-עד כה דווחו בספרות 45 וריאנטים פתוגניים ייחודיים ב XLID (Carmignac et al., 2020; Gonçalves et al., 2014; Ropers & Hamel, 2005). KDM5C-מחקרי גנום נרחבים וניתוחי ייחוס מגלים כי זכרים המזיגיים עם אובדן וריאציות תפקוד ב מציגים שיעורים גבוהים יותר של זיהוי בינוני עד חמור בהשוואה לנשים שבדרך כלל מציגות תעודת בנוסף, מאפיינים של תסמונת נלווית כגון קומה (Carmignac et al., 2020). זהות קלה עד בינונית מתרחשים בתדירות גבוהה יותר ASD-קצרה, מיקרוצפליה, דיסמורפיזם גולגולתי, אפילפסיה ו בחומרה רבה יותר אצל גברים בהשוואה לנקבות, כאשר כל הזכרים מדווחים עד היום עם תסמינים מעניין לציין כי מחקר שנערך (Carmignac et al., 2020; Gonçalves et al., 2014). תסמונתיים פתוגניות הן KDM5C לאחרונה הראה כי רק 52% מהנקבות הטרזיגוטות עבור גרסאות סימפטומטיות (Carmignac et al., 2020).

המחזור הגדול; KDM5C כאן, אנו מציגים נתונים שדווחו על מטפלת עבור 37 אנשים עם גרסאות אנו מתייחסים, CJ-XLID יש KDM5C ביותר שדווח עד כה. מכיוון שלא לכל האנשים עם גרסאות הנתונים נאספו באמצעות סקר שאושר. KDM5C (KDM5C-RD)-למצב זה כהפרעה הקשורה ל שהופץ באמצעות קבוצת תמיכה בפייסבוק למטפלים בילדים שאובחנו בעבר עם IRB על ידי קיבלו בדיקות (89%) 33 KDM5C-RD מתוך 37 האנשים עם KDM5C-גרסאות פתוגניות ב יש לציין כי 35% מהילדים במחקר שלנו היו KDM5C גנטיות ואבחון מולקולרי המאשר גרסה של נקבות שנפגעו, עד 70% מתוכם דווחו כבעלי תסמינים תסמונתיים כגון קומה קצרה וקשיי מערכת או תכונות התואמות את ASD עיכול ושמיעה. בנוסף, יותר ממחצית מהאנשים דיווחו על אבחנה של למרות ASD-ל KDM5C הספקטרום הזה, דבר המצביע על קשר אפשרי בין תפקוד לקוי של שהנתונים המוצגים כאן מדווחים על מטפלים, הם מספקים עדות נוספת לכך שהפרעה זו עלולה מציגות תדירות גבוהה יותר של תכונות סינדרומיות KDM5C-RD להיות שכיחה יותר, כאשר נקבות ממה שדווח בעבר. בנוסף, אנו מספקים נתונים הממחישים את השימוש התכופ בשירותי חינוך פרמטר אשר לא דווח על כך בספרות. יחד, KDM5C-RD-מיוחדים בקרב ילדים הסובלים מ התוצאות מהסקר שלנו מספקות תובנה נוספת לגבי ההצגה ההטרזיגוטית והדימורפית לכאורה של-ומציעות כי יש צורך במחקר נוסף כדי להבין טוב יותר כיצד וריאציות פתוגניות ב KDM5C-RD תורמות לאטיולוגיה של המחלות KDM5C.

2. שיטות

בדגש על KDM5C-RD - מטרת המחקר הייתה לבחון את הפנוטיפ הקליני של אנשים הסובלים מ זיהוי הבדלים שדווחו על ידי המטפל בהצגת מחלות בין זכרים לנקבות. המשתתפים גויסו באמצעות KDM5C -קבוצת פייסבוק פעילה למטפלים של אנשים עם גרסאות שאובחנו בעבר ב הודעה נשלחה לכל חברי קבוצת הפייסבוק. (<https://www.facebook.com/groups/kdm5c>). המזמינה אותם להשתתף, עם הסבר על המחקר וקישור אינטרנט לשאלון המקוון.

לפני תחילת הסקר התבקשו המשתתפים למלא טופס הסכמה מדעת אלקטרונית. כדי להיות זכאי, שאובחנה בעבר, כפי שאושר KDM5C על המשתתף להסכים כי הוא המטפל של אדם עם גרסה באמצעות בדיקות גנטיות. אם המשיב היה מטפל ביותר מאדם אחד עם מצב זה, הם התבקשו למלא את השאלון עבור כל ילד שנפגע. שאלון המטפל כלל 33 שאלות מרובות ותשובות פתוחות. הפריטים, שנאספו היו נתונים דמוגרפיים שדווחו על ידי המטפל, כמו גם אבחונים גנטיים, רפואיים התפתחותיים והתנהגותיים. שירותים טיפוליים שקיבל האדם נאספו גם כדי לקבוע עד כמה, השפיע על התנהגויות הסתגלות. במסגרת מחקר זה לא התקבלו רשומות רפואיות KDM5C-RD המחקר קיבל אישור מועצת הבדיקה המוסדית של מכללת אלברט איינשטיין. IRB. בהתאם להנחיות (IRB2020-11134) לרפואה ב- 14 בפברואר 2020.

3. תוצאות

מטפלים השיבו על השאלון. הגיל החציוני של האימהות בזמן מילוי השאלון היה 40 (טווח 27- 37 שנים) (ושל האבות 41) (טווח 25-70 שנים) (טבלה 1. (מתוך 37 הפרטים שדווחו כי הם סובלים 61 קיבלו בעבר בדיקות גנטיות ואבחון מולקולרי המאשר גרסה של KDM5C-RD, 33 (89%) מ- מטפלים ב -11% מהאנשים הנותרים לא השלימו את השאלה הזו, אך הסכימו בעבר KDM5C. (35.1%) (מכלל הפרטים, 24 גברים) 64.9% (ו 13- נשים). KDM5C-RD להיות מטפלת בילד עם הגיל החציוני של אנשים בקבוצת המחקר בזמן הסקר היה 8 שנים) (טווח 3-27 שנים) (והגיל החציוני KDM5C- RD -היה 6) (טווח 3 חודשים -27 שנים). (לארבעה אנשים הסובלים מ KDM5C-RD באבחון או שנודע כטרוזיגטי עבור גרסה מסוג KDM5C-RD -היה בן משפחה שאובחן גם הוא כ KDM5C-RD KDM5C.

(N = 27, האבחונים והמאפיינים הנפוצים ביותר הקשורים לשרירים, עצבים או קואורדינציה מאפיינים). (N = 22, 70.9%) וגובה קצר/צמיחה לקויה (N = 23, 74.2%) כמו גם ראייה, (87.1%, נוספים כללו היפרטוניה, בעיות הליכה/תנועה, רעידות, קשיי איזון ותסמונת התעלה הקרפלטית דווחו בתשעה מהילדים) 29.0%. (לחמישה עשר, KDM5C התקפים, המצוינים בדרך כלל בספרות ילדים) 48.4% (דווח כי יש להם פנוטיפים הקשורים למערכת העיכול, שכללו עצירות ומחלת קרוהן תשעה מהילדים) 24% (נדרשו לכריתת שקדים ו/או אדנואידקטומיה וחמישה) 14% (סבלו מרינגוטומיה עם מיקום צינורית).

מגמות לא משמעותיות הצביעו על כך שלגברים יש סיכוי גבוה יותר מאשר לנשים שיהיו להם (אתגרים פיזיים) 95.2% לעומת 70.0%, (ליקוי בראייה) 80.9% לעומת 60.0%, (קומה נמוכה) 71.4% לעומת 70.0% (והתקפים) 33.3% לעומת 20%. (מגמות אלה גם העלו כי לנשים יש סיכוי גבוה יותר ללקות בשמיעה) 30.0% לעומת 4.8% (ולקויות במערכת העיכול) 60.0% לעומת 42.9%

מהילדים עם (N = 30) מבחינת השגת אבני דרך התפתחותיות, דיווחו המטפלים כי ל -96.8% יש אבחנה של עיכוב התפתחותי ופגיעה בשפה. ארבעה מטפלים דיווחו כי ילדיהם KDM5C-RD אינם מילוליים וארבעה אחרים ציינו כי לילדיהם יש אבחנה של אפרקסיה. המשיבים ציינו גם שיעורי

(N = 27, 87.1%) עיכוב מוטורי ברוטו, (N = 23, 74.2%) זיהוי גבוהים בקרב ילדיהם. למרות שדווח כי עיכוב התפתחותי (N = 21, 67.7%) ולקות למידה, (N = 25, 80.7%) היקף העיכוב היה חמור, (N = 10, 100%) ונקבות (N = 20, 95.2%) שכיח למדי בקרב גברים הרופאים דיווחו כי לגברים יש. (p = .05, 65 לעומת 20%) משמעותית בקרב גברים מאשר בנקבות סיכוי גבוה יותר לאבחן רשמי של תעודת זהות (80.9% (מאשר אצל נשים) 60%), (וכי סיכוי ליקוי בשפה היה שכיח הן אצל. (p = 0.05, 57 לעומת 12%) הסיכויים גבוהים יותר להיות חמורים וכך גם עיכוב מוטורי עדין) 90.5 לעומת, (N = 10, 100%) והן אצל נשים (N = 20, 95.2%) גברים (עיכוב מוטורי ברוטו) 85.7 לעומת 70.0%, (ולקות למידה) 66.7 לעומת 70.0%, (80.0%)

יש אבחנות רגשיות/ התנהגותיות, כאשר הפרעת קשב KDM5C-RD כמו כן דווח כי לאנשים תופעה. (N = 15, 55.6%) היא המצב הפסיכיאטרי הנלווה הנפוץ ביותר (ADHD) והיפראקטיביות זו הייתה שכיחה פי שניים בקרב גברים מאשר בנקבות (66.7 לעומת 33.3%). (המטפלים דיווחו גם הפרעות דיכאון/מצב, (N = 9, 33.3%) הפרעת חרדה, (N = 11, 40.7%) על התנהגות תוקפנית (N = 8, 29.6%) אצל גברים, 38.1%. (N = 8, 29.6%) והתנהגות פגיעה עצמית (N = 8, 29.6%) רוח בהשוואה לאשה של נקבה יחידה) 10%. (כמעט שלושה רבעים ASD דיווחו על אבחנה של מהילדים טופלו בתרופות לתנאים אלה (73.3%)

KDM5C-RD המטפלים תיארו מגוון תכונות דיסמורפיות/הבדלים פיזיים בילדיהם עם גשר/מצח אף רחב, צורת ראש/גודל חריגה) למשל, מקרועפליה ומיקרועפליה, (עיניים בצורת שקד הפרעות אורודנטליות כגון חיר גבוה ושיניים רחבות) (ושיער עבה. היו גם שני זכרים עם הפרעות אורולוגיות) אחד עם היפוספאדיות ואחר עם אשכים לא יורדות, (חמישה עם הפרעות בכף הרגל) למשל, הבוהן פטיש, אי התאמות באורך הרגליים, הליכה בהליכה (ב שני המינים. דווח כי לילד אחד יש אבחנה של פגם במחיצת פרוזדורים

כולל טיפול, (N = 29, 93.6%) רוב המטפלים דיווחו כי ילדיהם קיבלו שירותי התערבות מוקדמת. (N = 21, 70.0%). וריפוי בעיסוק (N = 24, 80.0%) פיזיותרפיה, (N = 28, 93.3%) בדיבור ושפה (IEP) (ילדים) 86.7% (קיבלו שירותי חינוך מיוחד ול- 25) 86.2% (הייתה תוכנית חינוך אישית 26 בבית הספר. הייתה מגמה לא משמעותית המצביעה על כך שגברים נוטים יותר להימצא בחדרי כאשר נשים מתכוונות להיות, (N = 2, 22.2%) מאשר נשים (N = 10, 55.6%) כיתות עצמאיים בכיתות המיינסטרים) 33.3 לעומת 16.7%. (טיפול בדיבור היה השירות הנפוץ ביותר שהתקבל בבית הספר (N = 24, 92.3%).

4. דיון

המחלקה הגדולה ביותר, KDM5C-RD, אנו מתארים אבחונים ומאפיינים רפואיים של 37 ילדים עם פתוגניות בודדות במספר מחקרים, מעטים KDM5C שדווחה עד כה. למרות שדווחו על גרסאות KDM5C-RD תיארו את ההשלכות ההתנהגותיות, הפיזיות, הקוגניטיביות והפסיכולוגיות של (Abidi et al., 2008; Carmignac et al., 2020; Jensen et al., 2005; Rujirabanjerd et al., 2010; Santos-Rebouças et al., 2011; Tschach et al., 2006; Vallianatos et al., 2018). מכיוון שמחקר זה ביקש מידע באמצעות קבוצת תמיכה בפייסבוק, סביר להניח שהמדגם שלנו היה מוטה מבחינת האיפור האתני, המצב החברתי-כלכלי וחומרת קיבלו בדיקות גנטיות המאשרות גרסה (89%) KDM5C-RD, 33 המחלה. מתוך 37 האנשים עם אם כי יש לציין כי איננו יודעים את האופי המולקולרי של שינויים גנטיים אלה. עם, KDM5C של זאת, אנו מסתמכים על נתונים גנוטיפיים ופנוטיפיים שדווחו על ידי המטפל המאפשרים שהנתונים שלנו עשויים להיות שונים מהנתונים המופיעים ברשומות הרפואיות של המטופלים. למרות האזהרות וההופעה המשתנה של גרסאות KDM5C-RD הפוטנציאליות הללו, בהתחשב בשכיחות נמוכה של הגורמות למחלות, המחקר שלנו מספק אפיון נוסף נחוץ של הצגת המחלות. הבנת KDM5C יכולה לספק תובנה חשובה באטיולוגיה של המחלה KDM5C-RD הביטויים הקליניים המגוונים של ובהתקדמותה.

הוכח בספרות כמשפיע על זכרים בשיעור ובחומרה גבוהים X, KDM5C-RD -כהפרעה הקשורה ל יותר מהנקבות, כאשר 90% (62/69) (מהזכרים מציגים זיהוי ו/או עיכוב התפתחותי בהשוואה ל-51 באופן משמעותי, כל הזכרים שדווחו עם. (Carmignac et al., 2020) מהנקבות (34/67) % הוכחו כסימפטומטיות עם תכונות כגון הפרעות גולגולת, אפילפסיה KDM5C גרסאות פתולוגיות של וגובה קצר. לעומת זאת, רק 52% מהנקבות נמצאו סימפטומטיות עם מאפיינים קליניים דומים, אך ההבדל בחדירות הפנוטיפית ובאקספרסיביות בין. (Carmignac et al., 2020) פחות חמורים (XCI) X להימלט חלקית מחוסר פעולת כרומוזום KDM5C זכרים לנקבות נחשב לייחס ליכולתו של הוא תהליך המתרחש ביונקים נקבות XCI. (Horvath et al., 2013; Li & Carrel, 2008) אינו פעיל ומושתק באופן תמלול במהלך ההתפתחות העוברית X שבאמצעותו אחד משני כרומוזומי נמצא בתוך אזור שאינו פסאודו-אוטוזומלי והוא KDM5C ואכן, מחקרים במבחנה קודמים הוכיחו כי (Li & Carrel, 2008) הפעיל X -ברמת ביטוי של כ-40% בהשוואה לזה של ה XCI -מסוגל להימלט חלקית מ הוכח כי בריחה חלקית זו מיוחסת למאפיינים ספציפיים לרצף שהם מהותיים. (Li & Carrel, 2008) באמצעות המנגנון הייחודי הזה. (Horvath et al., 2013; Li & Carrel, 2008) KDM5C בלוקוס לתרום לתכונות הפנוטיפיות KDM5C -נחשבים אובדן וריאציות תפקוד ב, XCI יחד עם הטיית הקלות והמשתנות יותר בדרך כלל הנצפות אצל נקבות.

-בדומה לספרות הקיימת, נתוני המטפלים שדווחו כאן מצביעים על כך שוריאציות פתוגניות ב קשורות מאוד לעיכוב התפתחותי (מדווח ב-96.8% מהילדים (ולזהות) מדווחת ב- KDM5C כאשר זכרים המציגים מושפעים יותר אינטלקטואלית מאשר נשים. מאפיינים כגון קומה, (74.2% קצרה, אפילפסיה והבדלים גולגולתיים אשר דווחו גם בספרות תוארו באופן דומה בקרב מטפלים של זכרים ונקבות כאחד במדגם זה. בנוסף, מספר הילדים הגבוה שדווח כי הם זקוקים לכריתת שקדים ואדנואידקטומיה, כמו גם אלה הזקוקים למירינגוטומיה ולהצבת צינורות, מציע כי יש צורך במחקר פתוגניות על הבריאות האוטונומית. כמו כן KDM5C נוסף כדי לקבוע את ההשפעה של גרסאות ראוי לציין כי הייתה מגמה לא משמעותית כלפי נשים שדווחו על יותר ליקויי שמיעה בהשוואה למיטב ידיעתנו, הדבר לא תועד בעבר בספרות ומצדיק חקירה נוספת. ($p = 0.08$) לגברים.

היו בולטים למדי גם עם הפרעות קשב וריכוז KDM5C-RD -מאפיינים פסיכולוגיים הקשורים ל חרדה, מצב רוח והתנהגויות פציעות עצמיות שדווחו כי הם קורים באופן קבוע שכמעט, ASD, דווחה ASD שלושה רבעים מהילדים טופלו בתרופות פסיכטרופיות. יש לציין במיוחד כי אבחנה של מומחים קליניים שסקרו את תוצאות השאלון ציינו כי עבור. (N = 9, 29%) כמעט בשליש מהילדים התיאור המטפל על סימפטומים התנהגותיים העלה, ASD -חלק מהילדים שטרם אובחנו כסובלים מ כי יש צורך באבחנה כזו.

מוכרות במהלך הילדות המוקדמת KDM5C-RD כמו ברוב הפרעות הזיהוי, התכונות הקליניות של והן לאורך כל החיים, מה שמוביל לאתגרים משמעותיים לחולים ולמטפלים שלהם. סקרים המשתמשים בנתונים המדווחים על מטפלים הם אפוא לא יסולא בפז בהערכת העומסים הייחודיים שרבים מהם אינם מדווחים בספרות. לפיכך, בדקנו את הצורך בשירותי, KDM5C-RD -הנובעים מ למרבה KDM5C-RD חינוך מיוחד והתאמות חינוכיות אחרות בקרב ילדים עם, IEP שירותי, EI חינוך מיוחד, (86.21%) IEP, (93.55%) EI הפלא, דיווחו שכמעט כל הילדים משתמשים בשירותי או שירותים אחרים המוצעים באמצעות בתי הספר שלהם) 100%. (תוצאות אלו (86.67%) מדגימות את חשיבות השירותים הללו תוך הדגשת העומס הכספי שחלק מהמשפחות עלולות לחוות KDM5C-RD -בעת הטיפול בילד הסובל מ.

מתבטא באופן כללי ברקמות יונקים מרובות, דבר המצביע על כך שהוא פועל KDM5C הוכח כי ואכן, אנו מראים. (Xu et al., 2008) באמצעות מנגנונים מובחנים בהתאם להקשר ההתפתחותי מציגים קשת מגוונת של ביטויים קליניים KDM5C -כאן שילדים עם וריאנטים פתוגניים עצמאיים ב KDM5A, KDM5B ו- KDM5D יחד עם המשותפים שלו, KDM5C. המשפיעים על מערכות איברים מרובות מוכרים היטב בהקשר של ביטוי גנים ושינוי היסטון. בעוד שמחקרים על עכברים, חולדות, KDM5D בוויסות ביטוי הגנים הדרושים להתפתחות KDM5C וזבובים התמקדו במידה רבה בתפקידו של

מאחר שבדיקה גנטית מומלצת וזמינה יותר באופן שגרתי בהקשר של הערכה אטיולוגית של עיכובים התפתחותיים ואוטיזם, וככל שהיכולת של בדיקות גנטיות לאסוף חריגות קטנות יותר הפכה עשוי להפוך ליותר אבחון נפוץ. יש צורך במחקר נוסף KDM5C-RD למציאות, סביר להניח כי הממלא את פרטי הצרכים הקליניים, הרפואיים, ההתפתחותיים, ההתנהגותיים והחינוכיים של אוכלוסייה זו. בפרט, יש צורך במחקר נוסף כדי להבהיר את הפנוטיפ הקליני המלא אצל נקבות KDM5C הטרוזיגטיות. עבודה עתידית מאתנו ואחרים תכלול אפוא אימות של גרסאות בודדות של KDM5C (Schenkel et al., 2018) באמצעות רצף שלם של אקזום/גנום וניתוח מיקרו מערילציה של מתילציה חקירת סוג התורשה) ספוראדית או תורשתית (תתברר גם כשימושית ויכולה להיעשות). (Schenkel et al., 2018) באמצעות איסוף דגימות הורים. הנתונים המוצגים כאן הם אפוא קריטיים בהנחיית מחקר עתידי בנוגע למערכות איברים מושפעים ומהווים תוספת משמעותית למספר האנשים המושפעים המדווחים בספרות.