

# Eventi molecolari e cellulari che collegano le varianti dell'istone demetilasi KDM5C al disturbo della disabilità intellettiva sindrome di Claes-Jensen

Hayden A. M. Hatch<sup>1</sup> and Julie Secombe<sup>1,2</sup>

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

Corrispondenza

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

L'ampia disponibilità di test genetici per le persone con disturbi dello sviluppo neurologico ha evidenziato l'importanza di molti geni necessari per il corretto sviluppo e funzionamento del sistema nervoso. Un gene trovato geneticamente alterato nella sindrome di Claes-Jensen, disturbo della disabilità intellettiva legato all'X, è il KDM5C, che codifica per un'istone demetilasi che regola la trascrizione alterando la cromatina. Mentre il legame genetico tra KDM5C e la (dis)funzione cognitiva è chiaro, il modo in cui KDM5C funziona per controllare i programmi trascrizionali all'interno dei neuroni per influenzare la loro crescita e attività rimane oggetto di ricerca in corso. Qui, esaminiamo le nostre attuali conoscenze sulla sindrome di Claes-Jensen e discutiamo nuovi importanti dati utilizzando organismi modello che hanno rivelato l'importanza di KDM5C nella regolazione degli aspetti dello sviluppo e della funzione neuronale. Si prevede che la continua ricerca sulle attività molecolari e cellulari regolate da KDM5C fornirà approfondimenti eziologici critici sulla sindrome di Claes-Jensen ed evidenzierà potenziali bersagli per lo sviluppo di terapie per migliorare la qualità della vita delle persone colpite.

## Varianti genetiche nel gene KDM5C portano al disturbo della disabilità intellettiva sindrome di Claes-Jensen

I disturbi del neurosviluppo (NDD) sono un gruppo di condizioni correlate che alterano il funzionamento del sistema nervoso degli individui affetti e comprendono disabilità intellettiva (ID), disturbi dello spettro autistico (ASD), disturbi della comunicazione e ritardo dello sviluppo (DD). Fattori ambientali come lo stress materno durante la gravidanza o il parto pretermine possono aumentare il rischio di NDD [1–3]. Inoltre, molte varianti genetiche sono state collegate eziologicamente a NDD utilizzando approcci a livello di genoma come l'ibridazione genomica comparativa e il sequenziamento dell'intero esoma [4]. Queste modifiche al DNA associate a NDD possono variare da modifiche di singole coppie di basi a grandi delezioni e possono mostrare un profilo di ereditarietà familiare o verificarsi de novo negli individui affetti. Mentre i geni con ruoli in una serie di processi cellulari sono stati associati a NDD, molte varianti influenzano i regolatori trascrizionali, dimostrando chiaramente l'importanza dell'espressione genica regolata per il corretto sviluppo e funzionamento del cervello [5,6]. Questa recensione si concentra su un regolatore trascrizionale, KDM5C, che risulta essere geneticamente alterato in individui con disabilità intellettiva NDD, legata all'X, sindromica, tipo Claes-Jensen (OMIM#300534) (Fig. 1A;

Tabella 1). Faremo riferimento a questo disturbo come sindrome di Claes-Jensen, anche se va notato che è stato anche indicato come CJ-XLID, MRXSCJ e KDM5C-RD [7-10].

KDM5C è uno dei quattro geni paraloghi, KDM5A-D, che codificano per proteine strutturalmente simili che funzionano per regolare la trascrizione (Fig. 1B). I geni KDM5 sono espressi in un'ampia gamma di tessuti, sebbene sia degno di nota il fatto che KDM5C sia espresso ad alti livelli all'interno del cervello, coerentemente con il fatto che svolge un ruolo critico nella funzione cognitiva [11]. Il mezzo più caratterizzato con cui KDM5C regola l'espressione genica è tramite la sua attività enzimatica demetilasi. Questa funzione è mediata dai suoi domini Jumonji N (JmjN) e Jumonji C (JmjC), che rimuove enzimaticamente, i segni di- e trimetilici dalla lisina 4 dell'istone H3 (H3K4me2/3) (Fig. 1) [12–15]. Il bersaglio della demetilazione della proteina KDM5C, H3K4me2/3, si trova principalmente intorno alle regioni promotrici dei geni e si correla con l'attivazione trascrizionale [16]. Coerentemente con la sua capacità di regolare l'attività dei promotori, KDM5C si lega a questi elementi regolatori per alterare la trascrizione [7,8,17,18].

Clinicamente, i maschi con varianti genetiche patogene in KDM5C sono quasi universalmente diagnosticati con ID (Tabella 1). Secondo la più recente versione del DSM-5, una diagnosi di ID è definita da un quoziente intellettivo (QI) inferiore a 70 insieme a deficit in due o più comportamenti adattivi che influenzano significativamente il funzionamento quotidiano all'età di 18 anni [19]. I comportamenti adattivi includono abilità concettuali relative al linguaggio e alla risoluzione dei problemi, oltre alle competenze sociali nella comunicazione interpersonale, nel giudizio sociale e nell'empatia [19-21]. In una diagnosi di ID viene considerata anche la capacità delle persone affette di svolgere in modo indipendente le attività necessarie per la cura di sé, per mantenere l'occupazione ed essere fiscalmente responsabili. Il grado di ID osservato nei maschi con sindrome di Claes-Jensen varia da lieve a grave, con spesso anche bambini che manifestano e un'aumentata incidenza di epilessia, aggressione e ritardi motori. Gli individui possono anche presentare caratteristiche fisiche come bassa statura e caratteristiche craniofacciali [22-25]. In genere, quelli con ID lieve hanno un QI di 50-70 e hanno difficoltà con la parola, la lettura e la scrittura, l'aritmetica semplice e/o l'adattamento alle norme sociali. Quelli con ID moderato e grave hanno QI rispettivamente di 35-50 e 20-40 e mostrano maggiori deficit nei comportamenti adattivi. Possono inoltre richiedere assistenza quotidiana con compiti che coinvolgono la cura di sé e l'interazione sociale.

A differenza dei maschi emizigoti per le varianti patogene di KDM5C, la presentazione clinica delle femmine eterozigoti varia ampiamente e solo ora sta iniziando a essere caratterizzata in dettaglio. Mentre fino al 50% delle donne non ha deficit evidenti, altre mostrano disabilità intellettiva, ritardo dello sviluppo, difficoltà di apprendimento e di parola, squilibrio ormonale e ansia [9,23,26-29]. La base per la penetranza incompleta dei sintomi non è chiara, sebbene per altre cause genetiche di disturbi cognitivi legati all'X come la sindrome dell'X fragile, l'inclinazione dell'inattivazione del cromosoma X può influire sulla gravità dei sintomi nelle femmine [30,31]. Nonostante inizialmente si pensasse che sfuggisse all'inattivazione dell'X [32], la misura in cui KDM5C è espresso dal cromosoma X inattivo sembra variare ampiamente [33,34]. È quindi probabile che la variabilità nell'inattivazione di KDM5C contribuisca alla gravità della malattia nelle donne con sindrome di Claes-Jensen [26,28,35].

## **Le varianti patogene di KDM5C alterano la struttura e la funzione neuronale**

Esiste pochissima letteratura pubblicata che dettaglia i cambiamenti anatomici e funzionali al cervello che si verificano in quelli con la sindrome di Claes-Jensen. È stato documentato che un sottogruppo di individui aveva la microcefalia e, in un caso, una risonanza magnetica ha rivelato un cervelletto sproporzionatamente

piccolo [27,36]; tuttavia, i cambiamenti complessivi nelle dimensioni e nella struttura del cervello non sembrano essere caratteristiche comuni di questo disturbo. Per comprendere meglio i collegamenti tra la funzione di KDM5C e lo sviluppo del cervello, sono stati impiegati diversi potenti sistemi di modelli genetici. Questi includono il topo *Mus musculus*, la mosca dell'aceto *Drosophila melanogaster* e il verme nematode *Caenorhabditis elegans*. Gli studi che utilizzano questi modelli animali suggeriscono che KDM5C svolge ruoli vitali in diversi aspetti dello sviluppo e della funzione neuronale, i quali potrebbero contribuire alle manifestazioni cliniche osservate in quelli con sindrome di Claes-Jensen.

Il primo modello in vivo sviluppato per studiare i meccanismi molecolari e cellulari alla base della sindrome di Claes-Jensen utilizzava topi. Come gli esseri umani, i topi codificano quattro geni paraloghi *Kdm5* e il knockout genetico del *Kdm5c* legato all'X (*Kdm5cKO*) determina caratteristiche che assomigliano a quelle osservate nei pazienti. Ad esempio, i topi *Kdm5cKO* maschi emizigoti sono più piccoli dei loro fratelli di tipo selvatico e mostrano deficit nell'apprendimento, nella memoria e nel controllo motorio mentre mostrano una maggiore aggressività e suscettibilità alle convulsioni [7,8]. I topi *Kdm5cKO* femmine eterozigoti hanno fenotipi più lievi rispetto ai maschi emizigoti, essendo solo leggermente più piccoli del previsto e mostrando lievi deficit di apprendimento [8]. Mentre il cervello dei topi adulti *Kdm5cKO* non mostrava alcun difetto citoarchitettonico generale, gli studi cellulari hanno rivelato che i neuroni piramidali dell'amigdala basolaterale e dell'ippocampo ventrale mostravano difetti della colonna vertebrale dendritica [7,18]. Le spine dendritiche ricevono segnali sinaptici dagli assoni dei neuroni adiacenti e possono cambiare in base alla forza sinaptica [37]. In particolare, è stato dimostrato che gli individui con una gamma di diversi NDD hanno alterazioni nel numero e nella morfologia delle spine dendritiche [38-40]. Se le modifiche alla struttura dendritica osservate nei topi knockout *Kdm5c* sono il risultato di un'alterata trasmissione sinaptica o se tali difetti morfologici si verificano in altri sottotipi neuronali rimane questioni importanti e aperte.

La questione se KDM5C regoli i programmi di espressione genica necessari per l'attività sinaptica è stata studiata utilizzando un altro modello animale, la *Drosophila*. A differenza dei topi e degli esseri umani, la *Drosophila* ha un genoma più piccolo che codifica per un singolo dominio conservato contenente la proteina KDM5 da tutti e quattro i paraloghi dei mammiferi (Fig. 1). Poiché circa il 70% dei geni che causano malattie umane sono conservati nella *Drosophila*, è ampiamente utilizzato per fornire informazioni fondamentali su molti disturbi, inclusi gli NDD [41-43]. La *drosophila* è stata recentemente sviluppata come modello per la sindrome di Claes-Jensen, con KDM5 che si è dimostrato necessario per l'apprendimento associativo e la memoria nelle mosche adulte [44,45]. La giunzione neuromuscolare larvale di *Drosophila* (NMJ) è una sinapsi glutamatergica che è funzionalmente simile a una connessione sinaptica eccitatoria nel cervello umano [46]. Analisi di animali nulli genetici hanno dimostrato che KDM5 è essenziale nei motoneuroni per regolare la dimensione e il numero di bottoni sinaptici al NMJ, nonché per una corretta trasmissione sinaptica [44]. Poiché la segnalazione glutamatergica alterata è stata implicata in una serie di NDD [5,47], la regolazione della segnalazione sinaptica mediata da KDM5C potrebbe contribuire ai cambiamenti cognitivi osservati nella sindrome di Claes-Jensen.

Gli studi di *Drosophila* e *C. elegans* suggeriscono che è probabile che KDM5C alteri la connettività neuronale attraverso la regolazione della crescita e della guida assonale. Mentre la larva di *Drosophila* NMJ è un sistema eccellente per esaminare la morfologia e la funzione sinaptica, il corpo del fungo, una struttura chiave di apprendimento e memoria all'interno del cervello adulto, è un modello consolidato per lo studio della crescita e della guida assonale [46]. Gli animali privi del gene *kdm5* mostrano difetti strutturali significativi causati dall'incapacità dei neuroni che compongono il corpo del fungo (cellule di Kenyon) di proiettare correttamente i loro assoni [48]. Un fenotipo simile è stato descritto in vermi con mutazioni nel singolo gene *kdm5* (*rbr-2*), dove gli assoni di inter- e motoneuroni mostrano una traiettoria alterata [49]. Il repertorio dei neuroni colpiti da questi difetti di crescita e guida nei sistemi di mosche e vermi resta da determinare, così come la misura in cui KDM5C regola questo processo all'interno del cervello dei mammiferi. Combinati, questi dati forniscono prove convincenti che KDM5C controlla più di un aspetto dello sviluppo neuronale attraverso più tipi di cellule e fasi di sviluppo (Fig. 2).

## **Le varianti di KDM5C alterano i programmi trascrizionali nei neuroni**

Poiché le proteine della famiglia KDM5 regolano l'espressione genica, è probabile che le modifiche ai programmi trascrizionali critici siano al centro delle caratteristiche cliniche osservate negli individui con sindrome di Claes-Jensen. Tra le specie, le proteine della famiglia KDM5 agiscono principalmente come modulatori dell'espressione genica, con la loro perdita che porta a modeste (per lo più < 2 volte) modifiche all'espressione dei geni bersaglio a valle [17,44,45,48-56]. Questa osservazione suggerisce che i fenotipi causati dagli alleli di KDM5C sono dovuti all'impatto combinato di molti, relativamente piccoli, cambiamenti nell'espressione genica. È quindi probabile che varianti patogene in KDM5C contribuiscano alle caratteristiche dello sviluppo neurologico osservate nella sindrome di Claes-Jensen influenzando molteplici programmi trascrizionali chiave. Ciò può rendere difficile definire i bersagli trascrizionali in vivo di KDM5C, in particolare quando si confrontano campioni umani che possono essere geneticamente eterogenei. Questa sfida è evidenziata da uno studio che ha utilizzato cellule di pazienti con sindrome di Claes-Jensen [11]. Poiché il cervello umano non è suscettibile di test diretti per definire le funzioni di KDM5C, le cellule linfoblastoidi trasformate di pazienti emizigoti per gli alleli KDM5C sono state utilizzate per analisi trascrizionali mirate e a livello di genoma. Sebbene ciò abbia portato all'identificazione di una manciata di geni che erano disregolati in tutte le linee cellulari derivate dal paziente, non ha portato a modelli verificabili di come le varianti in KDM5C potrebbero influenzare la cognizione e il comportamento. Sebbene di facile accesso e coltura, l'uso di cellule linfoidi può complicare l'interpretazione di questi dati, poiché possono ricapitolare solo parzialmente tutte le attività di regolazione genica di KDM5C nel cervello. Inoltre, le differenze nel background genetico tra individui con sindrome di Claes-Jensen e controlli potrebbero rendere difficile rilevare piccoli cambiamenti nell'espressione genica. E anche da notare che è probabile che durante lo sviluppo si verificano molti cambiamenti trascrizionali chiave e quindi potrebbero non essere rilevati dagli studi che utilizzano tipi di cellule mature raccolte dai pazienti.

Gli organismi modello forniscono sistemi geneticamente controllati che sono suscettibili di studi volti a comprendere come KDM5C regola l'espressione genica nei

tipi di cellule neuronali. In effetti, le analisi trascrittomiche di topi e mosche hanno rivelato interessanti informazioni sui possibili meccanismi che contribuiscono alla sindrome di Claes-Jensen. In linea con la gamma di funzioni neuronali che risultano alterate fenotipicamente dalla perdita di Kdm5c nei topi o dei suoi ortologi in *Drosophila* e *C. elegans*, KDM5C può regolare diversi programmi trascrizionali distinti. In alcuni contesti, i cambiamenti dell'espressione genica osservati in seguito alla perdita di KDM5C sembrano corrispondere alle aspettative basate sui deficit del sistema nervoso osservati. Ad esempio, coerentemente con il suo ruolo nella struttura e nella funzione sinaptica nei topi e nelle mosche, KDM5C regola l'espressione di geni coinvolti nella plasticità sinaptica e nel rilascio di neurotrasmettitori [7,44,57]. Allo stesso modo, è stato scoperto che i regolatori noti della crescita assonale, come la proteina legante il citoscheletro di actina Wasp-1 e il regolatore trascrizionale Prospero, sono mediatori chiave dei difetti di guida neuronale osservati nei vermi e nelle mosche [48,49].

Altre modifiche ai programmi di espressione genica regolati da KDM5C sono state più sorprendenti. Ad esempio, i cambiamenti dell'espressione genica nell'ippocampo dei topi Kdm5cKO hanno rivelato la derepressione di un numero significativo di geni la cui espressione è normalmente limitata alla linea germinale [8]. Questa firma dell'espressione genica ha il potenziale per essere significativa per la neuropatologia della sindrome di Claes-Jensen, poiché i geni arricchiti della linea germinale sono risultati derepressi in modelli murini di altri NDD come la sindrome di Kleefstra e la sindrome di Rett [58-60]. Un ulteriore processo cellulare che è stato scoperto attraverso l'analisi di un ceppo di *Drosophila* che ospita una variante associata al paziente nell'ortologo della mosca di KDM5C è stata la regolazione dei geni della proteina ribosomiale [55]. Il corretto controllo della traduzione è fondamentale per la funzione neuronale, con deficit in questo processo osservati in individui con altre forme ereditarie di deterioramento cognitivo, tra cui la sindrome dell'X fragile, l'ASD e il morbo di Alzheimer [61-70]. Ciò suggerisce che la traduzione alterata può essere un meccanismo patogeno comune di un sottoinsieme di disturbi cognitivi che include la sindrome di Claes-Jensen. Coerentemente con la possibilità che la regolazione della traduzione possa essere conservata negli animali vertebrati, i dati ChIP di neuroni corticali embrionali di topo in coltura mostrano che KDM5C si lega alla regione del promotore della maggior parte dei geni della proteina ribosomiale [7]. Sia l'espressione inappropriata dei geni della linea germinale che l'espressione alterata dei geni delle proteine ribosomiali hanno il potenziale per interferire con la struttura e la funzione neuronale, contribuendo così ai cambiamenti cognitivi osservati in quelli con sindrome di Claes-Jensen.

### **Sfruttare gli organismi modello per scoprire i meccanismi regolatori di KDM5C interrotti nella sindrome di Claes-Jensen**

Si presume generalmente che l'attività dell'istone demetilasi di KDM5C sia il mezzo principale con cui regola l'espressione genica e che la perdita di questa attività porti al deterioramento cognitivo. Questa ipotesi è allettante poiché indica un potenziale mezzo per terapie mirate per gli individui con sindrome di Claes-Jensen. I dati più convincenti a sostegno di questo modello provengono da uno studio che mostra che i fenotipi di apprendimento e memoria dei topi emizigoti Kdm5cKO sono attenuati riducendo geneticamente i livelli di uno degli enzimi che deposita il marchio H3K4me3, KMT2A [18]. Prove corroboranti provengono da studi che utilizzano un

modello di *Drosophila* della sindrome di Claes-Jensen. Le analisi di un ceppo di mosca specificamente privo di attività dell'istone demetilasi KDM5 hanno rivelato che questa funzione enzimatica è essenziale sia per una corretta funzione sinaptica al NMJ larvale che per l'apprendimento e la memoria negli adulti [44,45,55]. Allo stesso modo, i difetti di guida assonale osservati in *C. elegans* sono causati dalla perdita dell'attività catalitica di KDM5 [49]. È importante sottolineare che questi dati sono coerenti con l'osservazione generale che una stretta regolazione dei livelli di H3K4me3 sembra essere fondamentale nel cervello, poiché si osservano anche mutazioni in altri regolatori di questo segno della cromatina in individui con NDD [71].

Vi sono, tuttavia, prove accumulate che KDM5C può influenzare i programmi trascrizionali critici per il normale sviluppo e la funzione neuronale tramite mezzi non enzimatici. Mentre alcune mutazioni missenso nel KDM5C umano attenuano in una certa misura la sua attività enzimatica in vitro, ciò non è universalmente vero, poiché due mutazioni associate al paziente non determinano una ridotta funzione della demetilasi (Tabella 1) [14,15,35]. È interessante notare che le varianti missenso che non influenzano l'attività della demetilasi in vitro di KDM5C si verificano in due diverse regioni della proteina. La variante D87G si trova all'estremo N-terminale del dominio di interazione ricco di A/T (ARID) che può legare sequenze di DNA ricche di A/T e C/G in vitro [72,73]. Sebbene questo cambiamento possa alterare la capacità di KDM5C di essere reclutato in alcuni geni bersaglio, studi di modellizzazione strutturale suggeriscono che è improbabile che questa variante influenzi il legame del DNA mediato da ARID [74]. Invece, questo cambiamento potrebbe influenzare le interazioni proteina-proteina necessarie affinché KDM5C regoli l'espressione dei suoi geni bersaglio. L'altra variante, R115H, si verifica in una regione di funzione sconosciuta verso il capolinea C di KDM5C. Come D87G, questo cambiamento potrebbe alterare le interazioni critiche proteina-proteina. Ulteriori prove a sostegno di ruoli non enzimatici provengono dalla *Drosophila*, dove la regolazione della crescita assonale e della guida da parte di KDM5 nelle cellule di Kenyon avviene indipendentemente dalla sua attività demetilasi [48]. Non è ancora chiaro come le proteine della famiglia KDM5 regolino l'espressione genica neuronale attraverso meccanismi non enzimatici. Tuttavia, il coinvolgimento di ulteriori meccanismi di regolazione genica da parte di KDM5C nei lignaggi neuronali non è sorprendente data la natura multidominio di questa famiglia di proteine (Fig. 1). In effetti, ora ci sono prove considerevoli che tutte le proteine della famiglia KDM5 possono regolare l'espressione genica attraverso molteplici meccanismi, come interagendo con lisina deacetilasi e rimodellatori della cromatina [49,75,76]. Questi dati evidenziano la natura complessa dell'espressione genica regolata da KDM5 e suggeriscono che potrebbe esserci più di un modo in cui le mutazioni nei geni della famiglia KDM5 possono portare a fenotipi cognitivi.

## **Conclusioni e prospettive**

Dalla prima identificazione molecolare delle varianti di KDM5C in pazienti con ID nel 2005 [10], sono stati identificati molti ulteriori alleli patogeni in individui con NDD. Più recentemente, è anche diventato chiaro che una caratteristica più generale dei paraloghi KDM5 potrebbe essere quella di regolare le funzioni neuronali critiche. In particolare, varianti in KDM5B sono state recentemente osservate in individui con NDD e possono portare a caratteristiche cliniche che si sovrappongono, ma non sono identiche a, quelle osservate in individui con sindrome di Claes-Jensen [5,77-

81]. Nonostante il chiaro legame tra le proteine KDM5 e la cognizione, abbiamo ancora molto da imparare su come queste proteine funzionano a livello molecolare per orchestrare i programmi di espressione genica necessari per lo sviluppo del cervello. Ad esempio, ci manca ancora una comprensione di base di come le proteine KDM5 vengono reclutate nei loro promotori bersaglio, oltre a quali proteine interagiscono per facilitare le loro funzioni di regolazione trascrizionale. È anche possibile che KDM5C agisca attraverso mezzi non trascrizionali per influenzare lo sviluppo e la funzione neuronale. La chiave di queste scoperte fondamentali sarà l'uso di sistemi modello animali. Inoltre, c'è una grande eccitazione per lo sviluppo di modelli organoidi generati da cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo. Gli organoidi cerebrali ricapitolano alcuni degli aspetti strutturali e molecolari dello sviluppo del cervello e sono sempre più utilizzati per comprendere le basi degli NDD [82-87]. Ci si aspetta quindi che le analisi degli organoidi integrino gli studi sugli organismi modello per fornire una comprensione più completa degli effetti di specifici alleli dei pazienti sullo sviluppo e la funzione neuronale. Questa conoscenza fondamentale, a sua volta, porterà allo sviluppo di terapie mirate per aiutare le persone con la sindrome di Claes-Jensen.

### **Ringraziamenti**

Ringraziamo i membri del laboratorio Secombe per utili discussioni e feedback su questa recensione. JS è supportato da National Institutes of Health (NIH) R01GM112783, R01AG053269 e P50HD105352 oltre a un premio alla carriera Irma T. Hirschl e HAMH è supportato da NIH Ruth L. Kirschstein National Research Service Award F31NS110278.

Fig.1 Varianti patologici di KDM5C osservate nella sindrome di Claes-Jensen

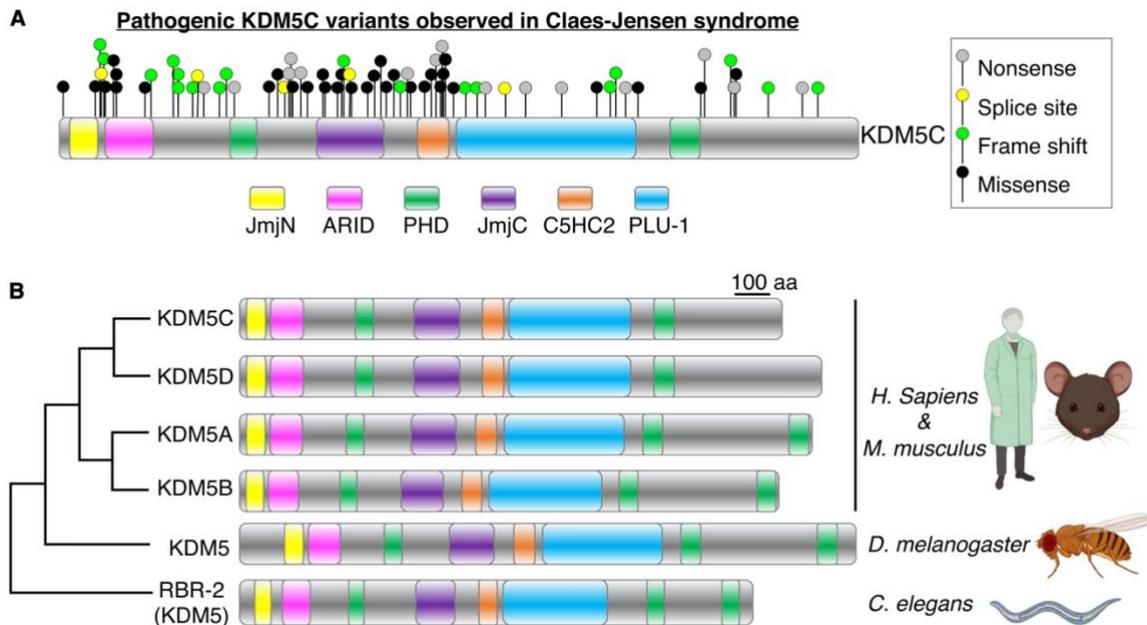


Fig. 1. Il gene KDM5C geneticamente modificato nelle persone con sindrome di Claes-Jensen codifica per una proteina conservata. (A) Varianti genetiche osservate in individui con sindrome di Claes-Jensen. I tipi di cambiamenti genetici sono indicati da cerchi colorati, con missenso in nero, frameshift in verde, splicing in giallo e varianti senza senso in grigio. I dettagli di ciascuna variante possono essere trovati nella tabella 1. (B) Relazione filogenetica tra le quattro proteine paraloghe della famiglia KDM5 nell'uomo e i singoli ortologhi nelle mosche e nei vermi. I domini sono indicati da caselle colorate. Immagini di animali generate con Biorender.com.

Tabella 1. Varianti di KDM5C osservate in individui con sindrome di Claes-Jensen. Tipo di varianti e corrispondenti cambiamenti nella proteina codificata in uomini e/o donne con sindrome di Claes-Jensen. Per le varianti missenso, sono indicati i domini previsti interessati dal cambiamento dell'amminoacido. Se applicabile, vengono forniti anche gli effetti sull'attività della demetilasi in vitro. Il simbolo "-" indica un determinato sconosciuto.

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

Fig. 2. Funzioni neurali di KDM5C che potrebbero contribuire alla sindrome di Claes-Jensen. KDM5C è un regolatore trascrizionale necessario per vari aspetti dello sviluppo e della funzione neuronale basato su studi in modelli animali (topi, mosche e vermi). Vedere il testo per i dettagli. Modello creato con Biorender.com.

