

# Was wir über KDM5C wissen

Dr. Christina Vallianatos

## Einführung

KDM5C ist ein Gen und hat wie die meisten Gene eine spezifische Funktion in der Zelle. Die Rolle von KDM5C besteht darin, viele andere Gene zu kontrollieren. Es ist eine Art Hauptregulator, der kontrolliert, ob viele andere Gene ein- oder ausgeschaltet sind. Dies ist Teil eines kritischen Prozesses namens Genregulation, der ständig in unserem Körper stattfindet und sicherstellt, dass die richtigen Gene zur richtigen Zeit am richtigen Ort aktiviert sind. Zum Beispiel möchten Sie, dass in Ihrem Auge nur Gene, die für die Augenfunktion wichtig sind, eingeschaltet sind, und Sie möchten, dass Gene, die für die Nierenfunktion wichtig sind, ausgeschaltet sind. KDM5C ist einer von mehreren Faktoren, die diesen Prozess steuern. Aus diesem Grund kann ein Verlust oder eine Mutation von KDM5C dazu führen, dass viele andere Gene ebenfalls funktionsgestört werden, was zu weitreichenden Auswirkungen führt.

Es scheint, dass KDM5C in fast allen Zellen unseres Körpers wirkt, von der Entwicklung im Mutterleib bis zu unserem hohen Alter. Die Forschung hat uns gezeigt, dass KDM5C in der frühen Entwicklung besonders wichtig ist und die Entwicklung des Gehirns beeinflusst. Dies kann erklären, warum KDM5C-Mutationen zu frühen Symptomen und gehirnspezifischen Effekten führen. Die Forscher lernen weiterhin die grundlegende Funktion von KDM5C kennen und wie sich dies auf die Entwicklung und Funktion des Gehirns auswirkt. Je mehr wir darüber erfahren, was KDM5C tun soll und wie es es tut, können wir verstehen, was passiert, wenn KDM5C nicht so funktioniert, wie es sollte, und wie wir diese Änderungen bekämpfen können.

Das erste Papier, das KDM5C-Mutationen identifizierte, wurde 2005 veröffentlicht. Das bedeutet nicht, dass es vorher keine Menschen mit KDM5C-Mutationen gegeben hätte; es bedeutet nur, dass die Technologie zum Nachweis von Mutationen und das Wissen über verschiedene Erkrankungen bis vor relativ kurzer Zeit begrenzt waren. Insbesondere im letzten Jahrzehnt gab es enorme technologische Fortschritte in der Genetik und DNA-Sequenzierung, die sich auf die klinische Welt ausgeweitet und bessere Methoden zur Identifizierung genetischer Ursachen von Erkrankungen ermöglicht haben.

Heute wurden 26 KDM5C-Mutationen in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht. Auch dies bedeutet nicht, dass es nur 26 Familien da draußen gibt, da es eindeutig viel mehr gibt! Sie sind jedoch schwer zu finden, da Forschung und klinische/medizinische Gemeinschaften etwas isoliert sind. Klinische / medizinische Fachkräfte sind oft nicht mit der Forschungswelt vertraut und umgekehrt. Wissenschaftler wissen nur dann von spezifischen Mutationen, wenn es veröffentlichte Arbeiten gibt oder wenn sie mit einem Kliniker vertraut sind usw. Aus diesem Grund wurden nicht viele spezifische KDM5C-Mutationen erforscht. Umgekehrt kann ein Arzt eine KDM5C-Mutation bei seinem Patienten feststellen, aber wenn er nicht an Forschungsstudien beteiligt ist, kontaktiert er möglicherweise nie einen Wissenschaftler, und die Informationen gehen im Wesentlichen für die wissenschaftliche Gemeinschaft verloren. Aus diesem Grund sind Websites wie das KDM5C-Patientenregister und MyGene2 so wichtig, um uns dabei zu helfen, mehr Personen mit KDM5C-Mutationen zu identifizieren. Je mehr Familien ihre Informationen teilen, desto

mehr Möglichkeiten haben wir, die Punkte zwischen dem, was die Mutation ist, welche Symptome vorhanden sind, welche Medikamente wirken und welche nicht wirken usw. zu verbinden, um unser Verständnis zu verbessern und zukünftige Therapeutika zu leiten.

### **Studien zu Mäusen**

Wir haben im Laufe der Jahre aus vielen verschiedenen Studien viel über KDM5C gelernt, wobei verschiedene Studiensysteme verwendet wurden. Dazu gehören Zellen, Proteine, Neuronen, Mäuse und Menschen. Alle sind wichtige Systeme, die uns verschiedene Arten von Informationen mitteilen, um so viel wie möglich über die verschiedenen möglichen Funktionen dieses Gens zu erfahren.

Einer der größten Forschungsfortschritte für KDM5C im letzten Jahrzehnt war die Entwicklung des KDM5C-Mausmodells. Forscher an der University of Michigan haben Mäuse gentechnisch so manipuliert, dass sie gezielt das KDM5C-Gen verlieren, sodass sie alle ihre anderen Gene haben, aber kein funktionierendes KDM5C-Gen. Sie werden KDM5C-Knockout-Mäuse genannt (für die Methode, die verwendet wird, um das KDM5C-Gen auszuschalten oder zu verlieren). Warum Mäuse? Mäuse und Menschen teilen etwa 80 % der gleichen Gene, haben eine ähnliche Physiologie und durchlaufen ähnliche Entwicklungsstadien. Außerdem können Sie mit Mäusen viele eingehende Studien durchführen, die Sie mit Menschen einfach nicht durchführen können, z. B. das Betrachten von Gehirngewebe.

### **Forschung bisher**

Einige Studien haben sich mit spezifischen KDM5C-Mutationen bei Menschen befasst. Diese Studien werden oft durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Mutation, die die Person hat, tatsächlich die Symptome verursacht. Dies sind wichtige und aufschlussreiche Studien, die uns jedoch oft nicht viele neue Informationen liefern.

Die größten Fortschritte kommen von den KDM5C-Knockout-Mäusen, die uns geholfen haben, viel über KDM5C-Erkrankungen zu lernen. Im Vergleich zu Mäusen, die ein funktionsfähiges KDM5C-Gen haben, sind männliche KDM5C-Knockout-Mäuse kleiner in der Körpergröße, zeigen Lern- und Gedächtnisprobleme und sind aggressiver, was alles rekapituliert, was wir bei Menschen mit KDM5C-Mutationen sehen. Eine Studie zeigte, dass weibliche KDM5C-Mäuse ebenfalls Verhaltensstörungen aufweisen, in gewisser Weise gleich und in gewisser Weise anders als die Männchen. Die University of Michigan untersucht derzeit die Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit KDM5C-Mutationen. Da das KDM5C Mäuse ausschaltet, die menschliches Verhalten nachahmen, können wir zuversichtlich sein, dass dies ein gutes Modellsystem ist, sodass alles, was wir von den Mäusen lernen, eine gute Chance hat, auf den Menschen zurückzukorrelieren. Wir untersuchen die Merkmale dieser Mäuse und versuchen, die Auswirkungen des KDM5C-Verlusts zu verstehen und die störendsten Auswirkungen zu lindern.

### **Gehirnentwicklung**

Eine weitere äußerst aufschlussreiche Studie ergab, dass, wenn wir uns die Form der Neuronen (Gehirnzellen) in den KDM5C-Knockout-Mäusen ansehen, wir sehen, dass in einem Bereich des Gehirns die Neuronen nicht richtig gebildet sind (siehe Abbildung 1: das linke Neuron stammt von einer Maus mit intaktem KDM5C; das rechte Neuron stammt von

einer KDM5C-Knockout-Maus). Interessanterweise wird die Anzahl der Neuronen nicht beeinflusst, sondern nur ihre Form. Dies sagt uns, dass KDM5C bei der Herstellung von Neuronen nicht wichtig ist, weil die Knock-out-Mäuse die richtige Anzahl von Neuronen haben; Stattdessen ist es wichtig, sicherzustellen, dass sich die Neuronen richtig entwickeln, da die Neuronen in den Knock-out-Mäusen missgestaltet sind. Dies war wichtig zu lernen, da es unsere therapeutische Strategie leiten kann, also versuchen wir, dem Neuron zu helfen, so zu wachsen, wie es sollte (anstatt ein Therapeutikum zu haben, um mehr Neuronen zu bilden, was kein Problem ist). Diese Studien sind hilfreich, um genau zu bestimmen, wo die Defekte sind, und geben uns Hinweise darauf, wie wir sie mit dem richtigen Therapeutikum korrigieren können.

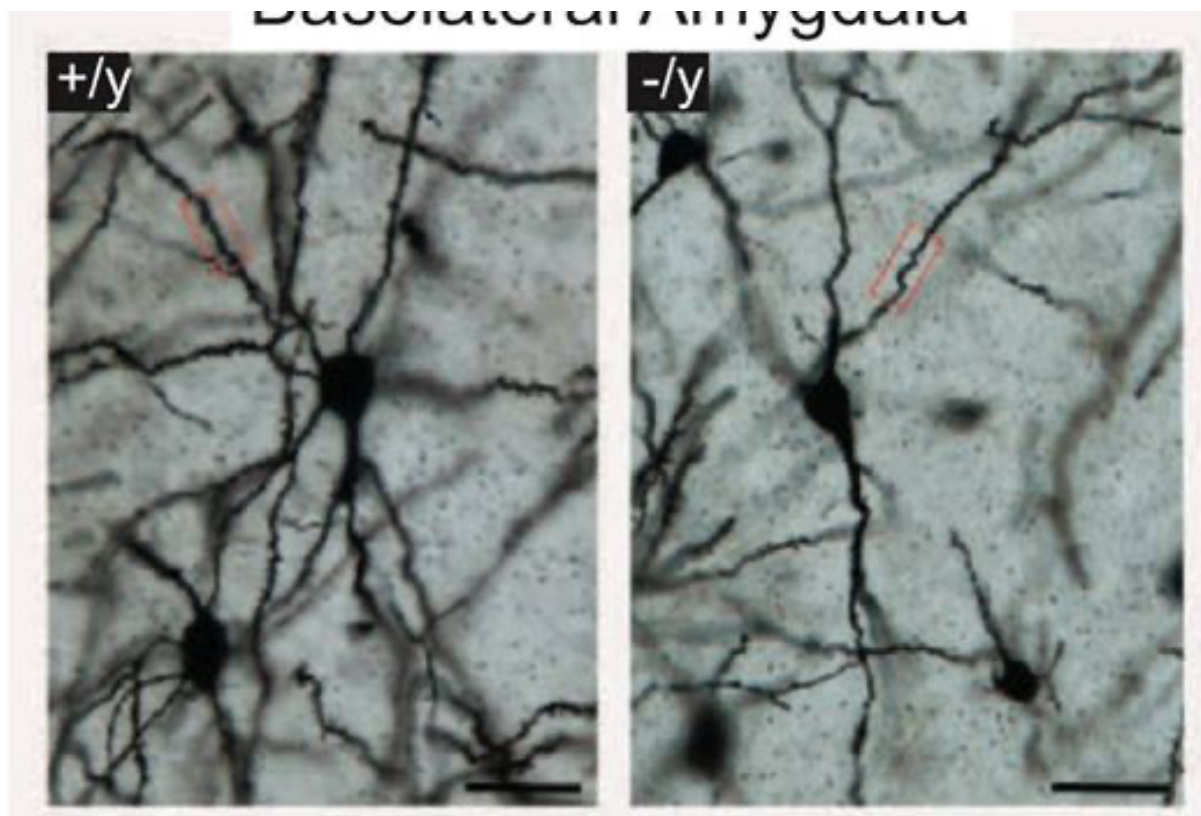


Abbildung 1 – Neuronen in normalen und Knockout-Mäusen

### **Wachstum**

Kleinwüchsigkeit ist allen in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen KDM5C-Personen gemeinsam. In unserem Mausmodell, der KDM5C-Knockout-Maus, die entwickelt wurde, um die KDM5C-Funktion zu verlieren, sehen wir diese kleine Statur ebenfalls. Soweit ich weiß, gibt es keine Längsschnittstudien am Menschen (um Individuen im Laufe der Zeit zu betrachten), daher ist unklar, ob die Auswirkungen langfristig sind. obwohl die wenigen Erwachsenen, die in Forschungsarbeiten beschrieben wurden, auch kleiner waren, was darauf hindeutet, dass die kleine Statur bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt (kein Aufholeffekt). Bei den Mäusen sehen wir, dass sie sowohl im jungen als auch im hohen Alter kleiner sind, was wiederum darauf hindeutet, dass dies anhält und mit der Zeit nicht korrigiert wird.

+/y

-/y



Abbildung 2 – Wachstum bei normalen und Knockout-Mäusen

Warum das passiert, verstehen wir nicht ganz. Die üblichen hormonellen Probleme, die bei typischen Wachstumsstörungen auftreten, sind bei KDM5C-Personen nicht vorhanden, weshalb übliche Therapien für Wachstumsstörungen (wie Wachstumshormontherapien) hier nicht funktionieren würden. Das Problem scheint sehr früh zu beginnen, aber wie und warum wissen wir noch nicht. KDM5C ist ein Gen, das fast überall im Körper wirkt, von der frühen Entwicklung bis zum Ende des Lebens. KDM5C ist ein Hauptregulator, der andere Gene kontrolliert. Es kann also sein, dass eine der Aufgaben von KDM5C darin besteht, andere Gene zu kontrollieren, die die Körpergröße bestimmen, und der Verlust von KDM5C bedeutet den Verlust der Fähigkeit, die Körpergröße richtig zu regulieren. Das ist eine Hypothese. Fortgesetzte wissenschaftliche Grundlagenforschung und die Verwendung von Mausmodellen und die Untersuchung weiterer Individuen werden sicherlich helfen – mehr Forschung zu allen Funktionen von KDM5C während des gesamten Lebenszyklus und im gesamten Körper ist entscheidend, um uns dabei zu helfen, Merkmale wie Kleinwuchs zu verstehen. Mit der Zeit werden wir sicherlich mehr erfahren!

Informationen zu den neuesten Forschungsergebnissen finden Sie in den [Präsentationen vom Tag der Seltenen Erkrankungen 2020](#) und auf der [Forschungsseite](#).