

Lo que sabemos sobre KDM5C

Dra. Cristina Vallianatos

Introducción

KDM5C es un gen y, como la mayoría de los genes, tiene una función específica en la célula. El papel de KDM5C es controlar muchos otros genes. Es una especie de regulador maestro, que controla si muchos otros genes están activados o desactivados. Esto es parte de un proceso crítico llamado regulación genética que ocurre constantemente en nuestros cuerpos, asegurando que los genes correctos estén en el lugar correcto en el momento correcto. Por ejemplo, en su ojo solo desea que los genes que son importantes para la función ocular estén activados y desea que los genes importantes para la función renal estén desactivados. KDM5C es uno de varios factores que controla este proceso. Por esa razón, cuando KDM5C se pierde o muta, puede causar que muchos otros genes también sean disfuncionales, lo que lleva a efectos generalizados.

Parece que KDM5C funciona en casi todas las células de nuestro cuerpo, desde que nos estamos desarrollando en el útero hasta que somos muy mayores. La investigación nos ha demostrado que KDM5C es especialmente importante en el desarrollo temprano y afecta la forma en que se desarrolla el cerebro. Esto puede explicar por qué las mutaciones de KDM5C provocan síntomas tempranos y efectos específicos del cerebro. Los investigadores continúan aprendiendo sobre la función básica de KDM5C y cómo se relaciona con el desarrollo y la función del cerebro. Cuanto más aprendamos sobre lo que se supone que debe hacer KDM5C y cómo lo hace, podremos comprender qué sucede cuando KDM5C no funciona como debería y cómo combatir estos cambios.

El primer artículo que identificó las mutaciones de KDM5C se publicó en 2005. Esto no significa que no hubiera personas con mutaciones de KDM5C antes de esto; solo significa que la tecnología para detectar mutaciones y el conocimiento sobre diferentes trastornos fue limitado hasta hace relativamente poco tiempo. Especialmente en la última década, ha habido grandes avances tecnológicos en genética y secuenciación de ADN, que se ha expandido al mundo clínico y ha permitido mejores métodos para identificar las causas genéticas de los trastornos.

Hoy en día, se han publicado 26 mutaciones KDM5C en la literatura científica. Una vez más, esto no significa que solo haya 26 familias, ¡ya que claramente hay muchas más! Sin embargo, son difíciles de encontrar, porque las comunidades de investigación y clínicas/médicas están un poco aisladas. Los profesionales clínicos/médicos a menudo no están familiarizados con el mundo de la investigación, y viceversa. Los científicos solo conocerán mutaciones específicas si hay artículos publicados, o si están familiarizados con un médico, etc. Por esta razón, no se han investigado muchas mutaciones específicas de KDM5C. Por el contrario, un médico puede identificar una mutación KDM5C en su paciente, pero si no participa en ningún estudio de investigación, es posible que nunca se comunique con un científico y la información se pierda esencialmente para la comunidad científica. Esta es la razón por la que sitios como el Registro de pacientes de KDM5C y MyGene2 son tan importantes para ayudarnos a identificar a más personas con mutaciones de KDM5C. Con más familias compartiendo su información, tenemos más poder para conectar los puntos

entre cuál es la mutación, qué síntomas están presentes, qué medicamentos funcionan y qué no funcionan, etc. para ayudar a nuestra comprensión y guiar futuras terapias.

estudios de ratones

Hemos aprendido mucho sobre KDM5C de muchos estudios diferentes a lo largo de los años, utilizando diferentes sistemas de estudio. Estos incluyen células, proteínas, neuronas, ratones y humanos. Todos son sistemas importantes de usar, que nos dicen diferentes tipos de información, para aprender lo más posible sobre las diferentes funciones posibles de este gen.

Uno de los mayores avances de investigación para KDM5C en la última década fue la creación del modelo de ratón KDM5C. Investigadores de la Universidad de Michigan modificaron genéticamente ratones para que perdieran específicamente el gen KDM5C, de modo que tuvieran todos sus otros genes pero carecieran de un gen KDM5C funcional. Se denominan ratones knock out KDM5C (por el método utilizado para eliminar o perder el gen KDM5C). ¿Por qué ratones? Los ratones y los humanos comparten alrededor del 80% de los mismos genes, tienen una fisiología similar y pasan por etapas de desarrollo similares. Además, puede hacer muchos estudios en profundidad con ratones que simplemente no puede hacer con humanos, como observar el tejido cerebral.

Investigación hasta ahora

Algunos estudios han analizado mutaciones específicas de KDM5C presentes en las personas. Estos estudios a menudo se realizan para confirmar que la mutación que tiene la persona está causando los síntomas. Estos son estudios importantes e informativos, pero a menudo no nos brindan mucha información nueva.

Los mayores avances provienen de los ratones knock-out KDM5C, que nos han ayudado a aprender mucho sobre los trastornos de KDM5C. En comparación con los ratones que tienen un gen KDM5C funcional, los ratones machos KDM5C knock-out son más pequeños en tamaño corporal, muestran problemas de aprendizaje y memoria, y son más agresivos, todo lo cual recapitula lo que vemos en las personas con mutaciones KDM5C. Un estudio mostró que las hembras de los ratones KDM5C también tienen problemas de comportamiento, en algunos aspectos iguales y en otros diferentes a los machos. La Universidad de Michigan actualmente está estudiando las diferencias entre hombres y mujeres con mutaciones KDM5C.

Tener el KDM5C eliminando ratones que replican comportamientos humanos, podemos estar seguros de que este es un buen sistema modelo, por lo que cualquier cosa que aprendamos de los ratones tiene una buena probabilidad de correlacionarse con los humanos. Estamos analizando las características de estos ratones y tratando de comprender los efectos de la pérdida de KDM5C y cómo aliviar los efectos más perjudiciales.

Desarrollo cerebral

Otro estudio extremadamente informativo identificó que cuando observamos la forma de las neuronas (células cerebrales) en los ratones knock-out para KDM5C, vemos que en un área del cerebro, las neuronas no se forman correctamente (ver Figura 1: la neurona izquierda es de un ratón con KDM5C intacto; la neurona derecha es de un ratón con KDM5C inactivado). Curiosamente, el número de neuronas no se ve afectado, solo su forma. Esto nos dice que KDM5C no es importante en la producción de neuronas, porque los ratones

knock-out tienen el número correcto de neuronas; en cambio, es importante asegurarse de que las neuronas se desarrollen correctamente, porque en los ratones knock out las neuronas están deformadas. Fue importante aprender esto, porque puede guiar nuestra estrategia terapéutica, así que tratamos de ayudar a que la neurona crezca como debería (en lugar de tener una terapia para hacer más neuronas, lo cual no es un problema). Estos estudios son útiles para identificar dónde están los defectos y nos dan pistas sobre cómo podemos corregirlos con la terapia adecuada.

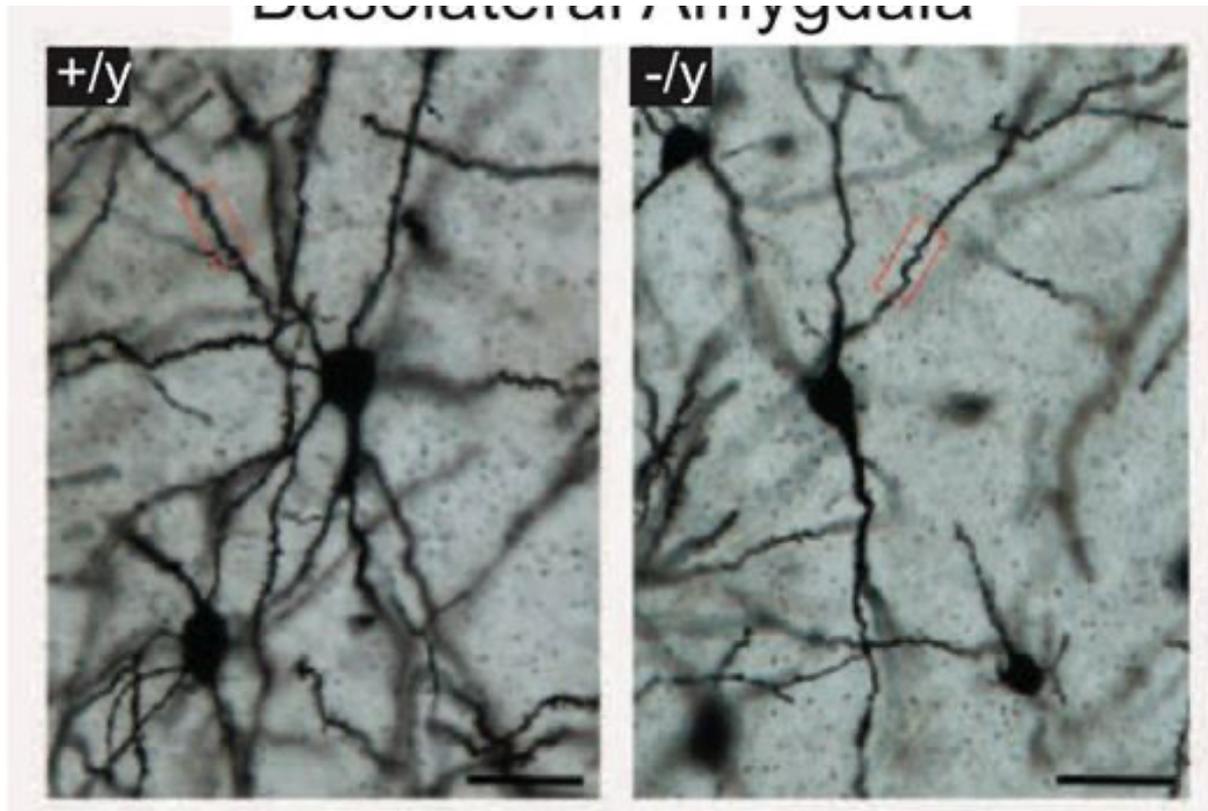


Figura 1 - Neuronas en ratones normales y knockout

Crecimiento

La baja estatura es común a todos los individuos KDM5C informados en la literatura científica. En nuestro modelo de mouse, el mouse knock-out KDM5C diseñado para perder la función KDM5C, también vemos esta pequeña estatura. No se han realizado estudios longitudinales en humanos que yo sepa (para observar individuos a lo largo del tiempo), por lo que no está claro que los efectos sean a largo plazo; aunque los pocos adultos que se han descrito en los trabajos de investigación también han sido más bajos, lo que sugiere que la baja estatura persistirá hasta la edad adulta (sin efecto de recuperación). En el caso de los ratones, vemos que son más pequeños tanto en la juventud como en la vejez, lo que nuevamente sugiere que esto persiste y no se corregirá con el tiempo.

+/y

-/y



Figura 2 -Crecimiento en ratones normales y knockout

Por qué sucede esto, no lo entendemos completamente. Los problemas hormonales comunes que se observan en las deficiencias de crecimiento típicas no están presentes en los individuos KDM5C, por lo que las terapias comunes para los defectos de crecimiento (como las terapias con hormona de crecimiento) no funcionarían aquí. El problema parece comenzar muy pronto, pero todavía no sabemos cómo y por qué sucede esto. KDM5C es un gen que funciona en casi todas partes del cuerpo, desde el desarrollo temprano durante toda la vida. KDM5C es un regulador maestro que controla otros genes, por lo que puede ser que uno de los trabajos de KDM5C sea controlar otros genes que dictan el tamaño corporal, y perder KDM5C significa perder la capacidad de regular adecuadamente el tamaño corporal. Esa es una hipótesis. La investigación científica básica continua y el uso de modelos de ratón y el estudio de más individuos sin duda ayudarán: es fundamental realizar más investigaciones sobre todas las funciones de KDM5C a lo largo del ciclo de vida y en todo el cuerpo para ayudarnos a comprender características como la baja estatura. ¡Con el tiempo sin duda aprenderemos más!

Para obtener información sobre las últimas investigaciones, consulte las presentaciones del Día de las [Enfermedades Raras 2020](#) y la [página de Investigación](#).