

Co wiemy o KDM5C

Dr Christina Vallianatos

Wstęp

KDM5C jest genem i jak większość genów pełni określoną funkcję w komórce. Rolą KDM5C jest kontrolowanie wielu innych genów. Jest to rodzaj głównego regulatora, który kontroluje, czy wiele innych genów jest włączonych, czy wyłączonych. Jest to część krytycznego procesu zwanego regulacją genów, który stale zachodzi w naszych ciałach, zapewniając, że właściwe geny są włączone we właściwym miejscu we właściwym czasie. Na przykład, w twoim oku chcesz, aby były włączone tylko geny, które są ważne dla funkcji oka, a chcesz, aby były wyłączone geny ważne dla funkcji nerek. KDM5C jest jednym z kilku czynników kontrolujących ten proces. Z tego powodu utrata lub mutacja KDM5C może spowodować dysfunkcję wielu innych genów, co prowadzi do rozległych skutków.

Wygląda na to, że KDM5C działa w prawie wszystkich komórkach naszego ciała, od czasu rozwoju w łonie matki do późnego wieku. Badania wykazały, że KDM5C jest szczególnie ważny we wczesnym rozwoju i wpływa na rozwój mózgu. To może wyjaśniać, dlaczego mutacje KDM5C prowadzą do wczesnych objawów i efektów specyficznych dla mózgu. Naukowcy kontynuują poznawanie podstawowej funkcji KDM5C i jej związku z rozwojem i funkcją mózgu. Im więcej dowiemy się o tym, co ma robić KDM5C i jak to robi, możemy zrozumieć, co się dzieje, gdy KDM5C nie działa tak, jak powinien, i jak walczyć z tymi zmianami.

Pierwsza praca identyfikująca mutacje KDM5C została opublikowana w 2005 roku. Nie oznacza to, że wcześniej nie było ludzi z mutacjami KDM5C; oznacza to jedynie, że technologia wykrywania mutacji i wiedza o różnych zaburzeniach była ograniczona do stosunkowo niedawna. Szczególnie w ostatniej dekadzie nastąpił ogromny postęp technologiczny w genetyce i sekwencjonowaniu DNA, który rozszerzył się na świat kliniczny i pozwolił na lepsze metody identyfikacji genetycznych przyczyn zaburzeń.

Obecnie w literaturze naukowej opublikowano 26 mutacji KDM5C. Ponownie, nie oznacza to, że istnieje tylko 26 rodzin, ponieważ jest ich znacznie więcej! Trudno je jednak znaleźć, ponieważ środowiska naukowe i kliniczne/medyczne są nieco odizolowane. Specjaliści kliniczni/medyczni często nie są zaznajomieni ze światem badań i vice versa. Naukowcy będą wiedzieć o konkretnych mutacjach tylko wtedy, gdy zostaną opublikowane prace lub jeśli znają klinicystę itp. Z tego powodu niewiele konkretnych mutacji KDM5C zostało zbadanych. I odwrotnie, lekarz może zidentyfikować mutację KDM5C u swojego pacjenta, ale jeśli nie jest zaangażowany w żadne badania naukowe, może nigdy nie skontaktować się z naukowcem, a informacja jest zasadniczo tracona dla społeczności naukowej. Właśnie dlatego strony takie jak Rejestr Pacjentów KDM5C i MyGene2 są tak ważne, aby pomóc nam zidentyfikować więcej osób z mutacjami KDM5C. Gdy więcej rodzin dzieli się swoimi informacjami, mamy większą moc łączenia kropek między tym, czym jest mutacja, jakie objawy są obecne, jakie leki działają, a które nie, itd., aby pomóc nam zrozumieć i ukierunkować przyszłe terapie.

Badania myszy

Na przestrzeni lat wiele się nauczyliśmy o KDM5C z wielu różnych badań, korzystając z różnych systemów nauki. Należą do nich komórki, białka, neurony, myszy i ludzie. Wszystkie są ważnymi systemami do użycia, które przekazują nam różne rodzaje informacji, aby dowiedzieć się jak najwięcej o różnych możliwych funkcjach tego genu.

Jednym z największych postępów badawczych nad KDM5C w ostatniej dekadzie było stworzenie modelu myszy KDM5C. Naukowcy z University of Michigan zmodyfikowali myszy genetycznie, aby specyficznym utraciły gen KDM5C, tak aby miały wszystkie inne geny, ale brakowało im funkcjonalnego genu KDM5C. Nazywa się je myszami z nokautem KDM5C (od metody stosowanej do nokautu lub utraty genu KDM5C). Dlaczego myszy? Myszy i ludzie mają około 80% tych samych genów, mają podobną fizjologię i przechodzą przez podobne etapy rozwoju. Możesz także przeprowadzić wiele dogłębnych badań na myszach, których po prostu nie możesz zrobić z ludźmi, takich jak patrzenie na tkankę mózgową.

Dotychczasowe badania

Niektóre badania dotyczyły konkretnych mutacji KDM5C obecnych u ludzi. Badania te są często przeprowadzane w celu potwierdzenia, że mutacja, którą ma dana osoba, rzeczywiście powoduje objawy. Są to ważne i pouczające opracowania, ale często nie mówią nam wiele nowych informacji.

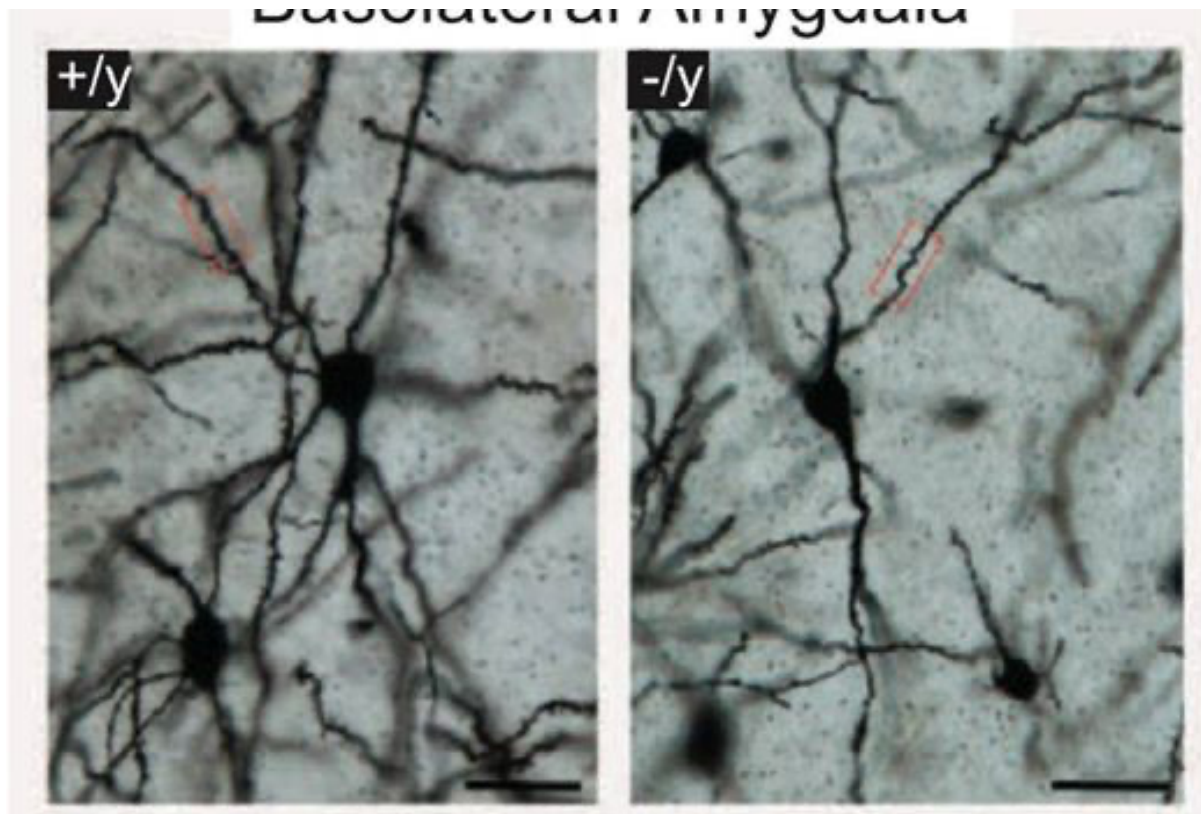
Największe postępy pochodzą z myszy z nokautem KDM5C, które pomogły nam wiele dowiedzieć się o zaburzeniach KDM5C. W porównaniu z myszami, które mają funkcjonalny gen KDM5C, samce myszy z nokautem KDM5C są mniejsze, wykazują problemy z uczeniem się i pamięcią oraz są bardziej agresywne, co jest podsumowaniem tego, co obserwujemy u osób z mutacjami KDM5C. Jedno z badań wykazało, że samice myszy KDM5C mają również zaburzenia behawioralne, pod pewnymi względami takie same i pod pewnymi względami inne niż samce. University of Michigan bada obecnie różnice między mężczyznami i kobietami z mutacjami KDM5C.

Mając KDM5C nokautujące myszy, które replikują ludzkie zachowania, możemy być pewni, że jest to dobry system modelowy, więc wszystko, czego uczymy się od myszy, ma dużą szansę na skorelowanie z ludźmi. Przyglądamy się cechom tych myszy i próbujemy zrozumieć skutki utraty KDM5C oraz sposoby złagodzenia najbardziej destrukcyjnych skutków.

Rozwój mózgu

Inne niezwykle pouczające badanie wykazało, że kiedy przyjrzymy się kształtowi neuronów (komórek mózgowych) myszy z nokautem KDM5C, widzimy, że w jednym obszarze mózgu neurony nie są prawidłowo uformowane (patrz Ryc. 1: lewy neuron pochodzi od myszy z nienaruszonym KDM5C; prawy neuron pochodzi od myszy z nokautem KDM5C). Co ciekawe, nie ma to wpływu na liczbę neuronów, a jedynie na ich kształt. To mówi nam, że KDM5C nie jest ważny w tworzeniu neuronów, ponieważ myszy z nokautem mają odpowiednią liczbę neuronów; zamiast tego ważne jest, aby neurony rozwijały się prawidłowo, ponieważ u myszy z nokautem neurony są zniekształcone. To było ważne, aby się tego nauczyć, ponieważ może to kierować naszą strategią terapeutyczną, więc staramy się pomóc neuronowi rozwijać się tak, jak powinien (zamiast terapii, aby wytwarzać więcej neuronów, co nie stanowi problemu). Badania te są pomocne w określeniu, gdzie są defekty

i dają nam wskazówki, jak możemy je skorygować za pomocą odpowiedniego środka terapeutycznego.



Rysunek 1 — Neurony u myszy normalnych i myszy z nokautem

Wzrost

Niski wzrost jest wspólny dla wszystkich osób z KDM5C zgłoszonych w literaturze naukowej. W naszym modelu myszy, KDM5C nokautuje mysz, która została zaprojektowana tak, aby utracić funkcję KDM5C, widzimy również tę małą posturę. Nie było żadnych badań podłużnych na ludziach, o których wiem (by spojrzeć na osobniki w czasie), więc nie jest jasne, czy efekty są długoterminowe; chociaż nieliczni dorośli, których opisano w pracach badawczych, również byli niscy, co sugeruje, że niski wzrost utrzyma się do dorosłości (brak efektu nadrabiania zaległości). W przypadku myszy widzimy, że są one mniejsze zarówno w młodym, jak i starszym wieku, co ponownie sugeruje, że to się utrzymuje i nie zostanie skorygowane z czasem.

+/y

-/y



Rysunek 2 – Wzrost u myszy normalnych i z nokautem

Dlaczego tak się dzieje, nie do końca rozumiemy. Typowe problemy hormonalne obserwowane w typowych niedoborach wzrostu nie występują u osób z KDM5C, dlatego zwykłe terapie na wady wzrostu (takie jak terapie hormonem wzrostu) tutaj nie działają. Wydaje się, że problem zaczyna się bardzo wcześnie, ale jak i dlaczego tak się dzieje, po prostu jeszcze nie wiemy. KDM5C to gen, który działa prawie wszędzie w organizmie, od wczesnego rozwoju przez całe życie. KDM5C jest głównym regulatorem kontrolującym inne geny, więc może być tak, że jednym z zadań KDM5C jest kontrolowanie innych genów, które dyktują rozmiar ciała, a utrata KDM5C oznacza utratę zdolności do prawidłowej regulacji rozmiaru ciała. To jedna hipoteza. Kontynuacja podstawowych badań naukowych oraz używanie modeli myszy i badanie większej liczby osób z pewnością pomoże - więcej badań nad wszystkimi funkcjami KDM5C w całym cyklu życia i w całym ciele ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia cech, takich jak niski wzrost. Z czasem na pewno dowiemy się więcej!

Aby uzyskać informacje o najnowszych badaniach, zobacz prezentację z Dnia Chorób Rzadkich 2020. i stronę Badania.