

Cosa sappiamo di KDM5C

Dott.ssa Christina Vallianatos

introduzione

KDM5C è un gene e, come la maggior parte dei geni, ha una funzione specifica nella cellula. Il ruolo di KDM5C è controllare molti altri geni. È una specie di regolatore principale, che controlla se molti altri geni sono attivi o meno. Questo fa parte di un processo critico chiamato regolazione genica che avviene costantemente nei nostri corpi, assicurando che i geni giusti siano nel posto giusto al momento giusto. Ad esempio, nel tuo occhio vuoi solo che i geni importanti per la funzione oculare siano attivi e vuoi che i geni importanti per la funzione renale siano disattivati. KDM5C è uno dei numerosi fattori che controlla questo processo. Per questo motivo, quando KDM5C viene perso o mutato, può causare la disfunzione di molti altri geni, portando a effetti diffusi.

Sembra che KDM5C funzioni in quasi tutte le cellule del nostro corpo, da quando ci stiamo sviluppando nell'utero fino a quando siamo molto vecchi. La ricerca ci ha mostrato che KDM5C è particolarmente importante nello sviluppo iniziale e ha un impatto sul modo in cui si sviluppa il cervello. Questo può spiegare perché le mutazioni di KDM5C portano a sintomi precoci ed effetti specifici del cervello. I ricercatori stanno continuando a conoscere la funzione di base di KDM5C e come ciò si collega allo sviluppo e alla funzione del cervello. Più impariamo su cosa dovrebbe fare KDM5C e come lo fa, possiamo capire cosa sta succedendo quando KDM5C non funziona come dovrebbe e come combattere questi cambiamenti.

Il primo documento che identifica le mutazioni di KDM5C è stato pubblicato nel 2005. Ciò non significa che non ci fossero persone con mutazioni di KDM5C prima di questo; significa solo che la tecnologia per rilevare le mutazioni e la conoscenza dei diversi disturbi era limitata fino a tempi relativamente recenti. Soprattutto nell'ultimo decennio, ci sono stati enormi progressi tecnologici nella genetica e nel sequenziamento del DNA, che si sono espansi nel mondo clinico e hanno consentito metodi migliori per identificare le cause genetiche dei disturbi.

Oggi nella letteratura scientifica sono state pubblicate 26 mutazioni di KDM5C. Ancora una volta, questo non significa che ci siano solo 26 famiglie là fuori, perché chiaramente ce ne sono molte di più! Tuttavia, sono difficili da trovare, perché la ricerca e le comunità clinico/mediche sono un po' isolate. I professionisti clinici/medici spesso non hanno familiarità con il mondo della ricerca e viceversa. Gli scienziati sapranno di mutazioni specifiche solo se ci sono articoli pubblicati o se hanno familiarità con un medico, ecc. Per questo motivo, non sono state studiate molte mutazioni specifiche di KDM5C. Al contrario, un medico può identificare una mutazione KDM5C nel suo paziente, ma se non è coinvolto in alcuno studio di ricerca, potrebbe non contattare mai uno scienziato e l'informazione è sostanzialmente persa per la comunità scientifica. Questo è il motivo per cui siti come il Registro dei pazienti KDM5C e MyGene2 sono così fondamentali per aiutarci a identificare più individui con mutazioni KDM5C. Con più famiglie che condividono le loro informazioni, abbiamo più potere di collegare i punti tra qual è la mutazione, quali sintomi sono presenti, quali farmaci funzionano e non funzionano, ecc. per aiutare la nostra comprensione e guidare le future terapie.

Studi sui topi

Abbiamo imparato molto su KDM5C da molti studi diversi nel corso degli anni, utilizzando diversi sistemi di studio. Questi includono cellule, proteine, neuroni, topi e esseri umani. Tutti sono sistemi importanti da utilizzare, che ci comunicano diversi tipi di informazioni, al fine di imparare il più possibile sulle diverse possibili funzioni di questo gene.

Uno dei maggiori progressi della ricerca per KDM5C nell'ultimo decennio è stata la creazione del modello di mouse KDM5C. I ricercatori dell'Università del Michigan hanno modificato geneticamente i topi per perdere specificamente il gene KDM5C, in modo che abbiano tutti gli altri geni ma non abbiano un gene KDM5C funzionale. Sono chiamati topi knock out KDM5C (per il metodo utilizzato per eliminare o perdere il gene KDM5C). Perché i topi? I topi e gli esseri umani condividono circa l'80% degli stessi geni, hanno una fisiologia simile e attraversano fasi di sviluppo simili. Inoltre, puoi fare molti studi approfonditi con i topi che semplicemente non puoi fare con gli esseri umani, come guardare il tessuto cerebrale.

Ricerca finora

Alcuni studi hanno esaminato specifiche mutazioni di KDM5C presenti nelle persone. Questi studi vengono spesso eseguiti per confermare che la mutazione che ha la persona sta effettivamente causando i sintomi. Questi sono studi importanti e informativi, ma spesso non ci dicono molte nuove informazioni.

I maggiori progressi vengono dai topi knock out KDM5C, che ci ha aiutato a imparare molto sui disturbi del KDM5C. Rispetto ai topi che hanno un gene KDM5C funzionale, i topi knock-out maschi KDM5C hanno dimensioni corporee più piccole, mostrano problemi di apprendimento e memoria e sono più aggressivi, il che ricapitola tutto ciò che vediamo nelle persone con mutazioni di KDM5C. Uno studio ha mostrato che i topi femmine KDM5C hanno anche un deterioramento comportamentale, in qualche modo uguale e in qualche modo diverso dai maschi. L'Università del Michigan sta attualmente studiando le differenze tra maschi e femmine con mutazioni KDM5C.

Avendo il KDM5C knock out topi che replicano i comportamenti umani, possiamo essere certi che questo è un buon sistema modello, in modo che tutto ciò che impariamo dai topi ha buone possibilità di correlarsi con gli umani. Stiamo esaminando le caratteristiche di questi topi e cercando di capire gli effetti della perdita di KDM5C e come alleviare gli effetti più dirompenti.

Sviluppo del cervello

Un altro studio estremamente informativo ha identificato che quando osserviamo la forma dei neuroni (cellule cerebrali) nei topi knock out KDM5C, vediamo che in un'area del cervello i neuroni non si formano correttamente (vedi Figura 1: il neurone sinistro proviene da un mouse con KDM5C intatto; il neurone destro proviene da un mouse knock out KDM5C). È interessante notare che il numero di neuroni non è influenzato, ma solo la loro forma. Questo ci dice che KDM5C non è importante nella produzione di neuroni, perché i topi knock out hanno il giusto numero di neuroni; invece è importante per assicurarsi che i neuroni si sviluppino correttamente, perché nei topi knock out i neuroni sono deformati. Questo è stato importante da imparare, perché può guidare la nostra strategia terapeutica, quindi cerchiamo di aiutare il neurone a crescere come dovrebbe (invece di avere una

terapia per produrre più neuroni, il che non è un problema). Questi studi sono utili per individuare dove si trovano i difetti e ci danno indizi su come correggerli con la terapia adeguata.

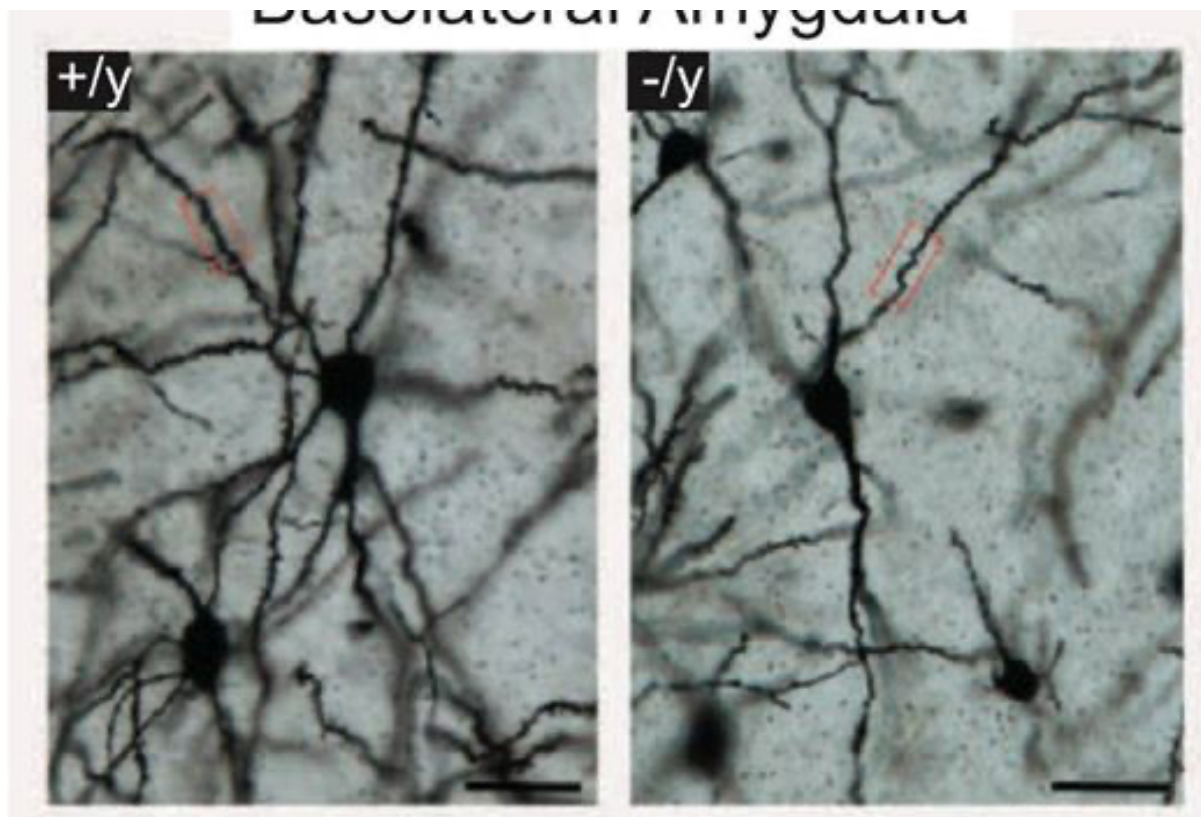


Figura 1 - Neuroni in topi normali e knockout

Crescita

La bassa statura è comune a tutti gli individui KDM5C riportati nella letteratura scientifica. Nel nostro modello di mouse, il mouse knock out KDM5C progettato per perdere la funzione KDM5C, vediamo anche questa piccola statura. Non ci sono stati studi longitudinali sugli esseri umani che io conosca (per guardare gli individui nel tempo), quindi non è chiaro che gli effetti siano a lungo termine; sebbene anche i pochi adulti descritti nei documenti di ricerca siano stati più bassi, suggerendo che la piccola statura persisterà nell'età adulta (nessun effetto di recupero). Per i topi, vediamo che sono più piccoli sia in giovane che in vecchiaia, suggerendo ancora una volta che questo persiste e non verrà corretto con il tempo.

+/y

-/y



Figura 2 -Crescita nei topi normali e knockout

Perché questo accada, non capiamo appieno. I problemi ormonali comuni osservati nelle tipiche carenze della crescita non sono presenti negli individui con KDM5C, motivo per cui le terapie comuni per i difetti della crescita (come le terapie con l'ormone della crescita) non funzionerebbero qui. Il problema sembra iniziare molto presto, ma come e perché non lo sappiamo ancora. KDM5C è un gene che funziona quasi ovunque nel corpo, dall'inizio dello sviluppo per tutta la vita. KDM5C è un regolatore principale che controlla altri geni, quindi potrebbe essere che uno dei compiti di KDM5C sia controllare altri geni che determinano le dimensioni corporee e perdere KDM5C significa perdere la capacità di regolare correttamente le dimensioni corporee. Questa è un'ipotesi. La continua ricerca scientifica di base e l'utilizzo di modelli murini e lo studio di più individui aiuteranno sicuramente: più ricerche su tutte le funzioni di KDM5C durante tutto il ciclo di vita e in tutto il corpo sono fondamentali per aiutarci a comprendere caratteristiche come la bassa statura. Col tempo ne sapremo sicuramente di più!

Per informazioni sulle ultime ricerche, vedere le [presentazioni della Giornata delle Malattie Rare 2020](#). e la [pagina Ricerca](#).