

# Eventos moleculares y celulares que vinculan las variantes de la histona desmetilasa KDM5C con el trastorno de discapacidad intelectual Síndrome de 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

## Correspondencia

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

Recibido el 9. August 2021, revisado el 2. September 2021, aceptado el 16. September 2021

La amplia disponibilidad de pruebas genéticas para personas con trastornos del neurodesarrollo ha resaltado la importancia de muchos genes necesarios para el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. Un gen que se encuentra alterado genéticamente en el síndrome de Claes-Jensen, un trastorno de discapacidad intelectual ligado al cromosoma X, es el KDM5C, que codifica una histona desmetilasa que regula la transcripción al alterar la cromatina. Si bien el vínculo genético entre KDM5C y la (dis)función cognitiva es claro, la forma en que KDM5C funciona para controlar los programas transcripcionales dentro de las neuronas para afectar su crecimiento y actividad sigue siendo objeto de investigación en curso. Aquí, revisamos nuestro conocimiento actual del síndrome de Claes-Jensen y discutimos nuevos datos importantes utilizando organismos modelo que han revelado la importancia de KDM5C en la regulación de aspectos del desarrollo y la función neuronal. Se espera que la investigación continua sobre las actividades moleculares y celulares reguladas por KDM5C brinde conocimientos etiológicos críticos sobre el síndrome de Claes-Jensen y destaque objetivos potenciales para desarrollar terapias para mejorar la calidad de vida de los afectados.

## Las variantes genéticas en el gen KDM5C conducen al trastorno de discapacidad intelectual Síndrome de Claes-Jensen

Los trastornos del neurodesarrollo (NDD) son un grupo de condiciones relacionadas que alteran el funcionamiento del sistema nervioso de las personas afectadas e incluyen la discapacidad intelectual (DI), los trastornos del espectro autista (TEA), los trastornos de la comunicación y el retraso en el desarrollo (DD). Los factores ambientales, como el estrés materno durante el embarazo o el parto prematuro, pueden aumentar el riesgo de NDD [1–3]. Además, muchas variantes genéticas se han relacionado etiológicamente con NDD utilizando enfoques de todo el genoma, como la hibridación genómica comparativa y la secuenciación del exoma completo [4]. Estos cambios en el ADN asociados con NDD pueden variar desde cambios de un solo par de bases hasta grandes deleciones y pueden mostrar un perfil de herencia familiar o ocurrir de novo en las personas afectadas. Si bien los genes con funciones en una variedad de procesos celulares se han asociado con NDD, muchas

variantes afectan a los reguladores transcripcionales, lo que demuestra claramente la importancia de la expresión génica regulada para el desarrollo y funcionamiento adecuados del cerebro [5,6]. Esta revisión se centra en un regulador transcripcional, KDM5C, que se encuentra alterado genéticamente en individuos con discapacidad intelectual NDD, ligada al cromosoma X, sindrónica, tipo Claes-Jensen (OMIM#300534) (Fig. 1A; Tabla 1). Nos referiremos a este trastorno como síndrome de Claes-Jensen, aunque cabe señalar que también se ha denominado CJ-XLID, MRXSCJ y KDM5C-RD [7-10].

KDM5C es uno de los cuatro genes parálogos, KDM5A-D, que codifican proteínas estructuralmente similares que funcionan para regular la transcripción (Fig. 1B). Los genes KDM5 se expresan en una amplia gama de tejidos, aunque es notable que KDM5C se exprese en niveles altos dentro del cerebro, lo que es consistente con su papel fundamental en la función cognitiva [11]. El medio más caracterizado por el cual KDM5C regula la expresión génica es a través de su actividad enzimática desmetilasa. Esta función está mediada a través de sus dominios Jumonji N (JmjN) y Jumonji C (JmjC), que elimina enzimáticamente las marcas de dimetilo y trimetilo de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4me2/3) (Fig. 1) [12–15]. El objetivo de la desmetilación de la proteína KDM5C, H3K4me2/3, se encuentra principalmente alrededor de las regiones promotoras de los genes y se correlaciona con la activación transcripcional [16]. De acuerdo con su capacidad para regular la actividad de los promotores, KDM5C se une a estos elementos reguladores para alterar la transcripción [7,8,17,18].

Clínicamente, los varones con variantes genéticas patogénicas en KDM5C son casi universalmente diagnosticados con DI (Tabla 1). De acuerdo con la versión más reciente del DSM-5, un diagnóstico de DI se define por un cociente intelectual (CI) de menos de 70 junto con déficits en dos o más comportamientos adaptativos que afectan significativamente el funcionamiento diario a la edad de 18 años [19]. Los comportamientos adaptativos incluyen habilidades conceptuales relacionadas con el lenguaje y la resolución de problemas, además de competencias sociales en comunicación interpersonal, juicio social y empatía [19-21]. También se considera en un diagnóstico de DI la capacidad de las personas afectadas para llevar a cabo de forma independiente las tareas requeridas para el autocuidado, mantener el empleo y ser fiscalmente responsables. El grado de DI observado en hombres con síndrome de Claes-Jensen varía de leve a grave, y los niños a menudo también muestran una mayor incidencia de epilepsia, agresión y retrasos motores. Los individuos también pueden presentar características físicas como baja estatura y rasgos craneofaciales [22–25]. Por lo general, las personas con DI leve tienen un coeficiente intelectual de 50 a 70 y tienen dificultades con el habla, la lectura y la escritura, la aritmética sencilla y/o la adaptación a las normas sociales. Aquellos con DI moderada y severa tienen un coeficiente intelectual de 35 a 50 y de 20 a 40, respectivamente, y muestran mayores déficits en los comportamientos adaptativos. Además, pueden requerir asistencia diaria con tareas que involucran el cuidado personal y la interacción social.

A diferencia de los machos hemicigotos para las variantes patógenas de KDM5C, la presentación clínica de las hembras heterocigotas varía ampliamente y recién ahora se empieza a caracterizar en detalle. Mientras que hasta el 50% de las mujeres no tienen déficit manifiestos, otras muestran discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, dificultades de aprendizaje y del habla, desequilibrio hormonal y ansiedad [9,23,26-29]. La

base de la penetrancia incompleta de los síntomas no está clara, aunque para otras causas genéticas de trastornos cognitivos ligados al cromosoma X, como el síndrome de X frágil, la inactivación sesgada del cromosoma X puede afectar la gravedad de los síntomas en las mujeres [30,31]. A pesar de que inicialmente se pensó que escapaba a la inactivación X [32], la medida en que KDM5C se expresa desde el cromosoma X inactivo parece variar ampliamente [33,34]. Por lo tanto, es probable que la variabilidad en la inactivación de KDM5C contribuya a la gravedad de la enfermedad en mujeres con síndrome de Claes-Jensen [26,28,35].

## **Las variantes patógenas de KDM5C alteran la estructura y función neuronal**

Existe muy poca literatura publicada que detalle los cambios anatómicos y funcionales en el cerebro que ocurren en las personas con síndrome de Claes-Jensen. Se ha documentado que un subconjunto de personas tiene microcefalia y, en un caso, una resonancia magnética reveló un cerebelo desproporcionadamente pequeño [27,36]; sin embargo, los cambios generales en el tamaño y la estructura del cerebro no parecen ser características comunes de este trastorno. Para comprender mejor los vínculos entre la función de KDM5C y el desarrollo del cerebro, se han empleado varios sistemas de modelos genéticos potentes. Estos incluyen el ratón *Mus musculus*, la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* y el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*. Los estudios que utilizan estos modelos animales sugieren que KDM5C desempeña funciones vitales en varios aspectos diferentes del desarrollo y la función neuronal, todo lo cual podría contribuir a las manifestaciones clínicas que se observan en las personas con síndrome de Claes-Jensen.

El primer modelo in vivo desarrollado para estudiar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes al síndrome de Claes-Jensen utilizó ratones. Al igual que los humanos, los ratones codifican cuatro genes *Kdm5* parálogos y la desactivación genética del *Kdm5c* ligado al X (*Kdm5cKO*) da como resultado características que se asemejan a las observadas en los pacientes. Por ejemplo, los ratones *Kdm5cKO* machos hemicigóticos son más pequeños que sus compañeros de camada de tipo salvaje y muestran déficits en el aprendizaje, la memoria y el control motor al tiempo que muestran una mayor agresividad y susceptibilidad a las convulsiones [7,8]. Los ratones hembra heterocigotos *Kdm5cKO* tienen fenotipos más leves que los machos hemicigotos, siendo solo un poco más pequeños de lo esperado y exhibiendo déficits de aprendizaje leves [8]. Si bien los cerebros de ratones adultos *Kdm5cKO* no mostraron ningún defecto citoarquitectónico general, los estudios celulares revelaron que las neuronas piramidales de la amígdala basolateral y el hipocampo ventral mostraron defectos de la columna dendrítica [7,18]. Las espinas dendríticas reciben señales sinápticas de los axones de las neuronas adyacentes y pueden cambiar según la fuerza sináptica [37]. En particular, se ha demostrado que las personas con una variedad de NDD diferentes tienen alteraciones en el número y la morfología de las espinas dendríticas [38-40]. Si los cambios en la estructura dendrítica observados en los ratones knockout para *Kdm5c* son el resultado de una transmisión sináptica alterada o si tales defectos morfológicos ocurren en otros subtipos neuronales sigue siendo una cuestión importante y abierta.

El tema de si KDM5C regula los programas de expresión génica necesarios para la actividad sináptica se ha investigado utilizando otro modelo animal, *Drosophila*. A diferencia de los ratones y los humanos, *Drosophila* tiene un genoma más pequeño que codifica un solo dominio conservado que contiene la proteína KDM5 de los cuatro parálogos de mamíferos (Fig. 1). Debido a que el 70% de los genes causantes de enfermedades humanas se conservan en *Drosophila*, se usa ampliamente para proporcionar información fundamental sobre muchos trastornos, incluidos los NDD [41–43]. *Drosophila* se ha desarrollado recientemente como modelo para el síndrome de Claes-Jensen, y se ha demostrado que KDM5 es necesario para el aprendizaje asociativo y la memoria en moscas adultas [44,45]. La unión neuromuscular larvaria de *Drosophila* (NMJ) es una sinapsis glutamatérgica que es funcionalmente similar a una conexión sináptica excitatoria en el cerebro humano [46]. Los análisis de animales genéticamente nulos han demostrado que KDM5 es esencial en las neuronas motoras para regular el tamaño y el número de botones sinápticos en la UNM, así como para una transmisión sináptica adecuada [44]. Debido a que la señalización glutamatérgica alterada se ha implicado en una variedad de NDD [5,47], la regulación de la señalización sináptica mediada por KDM5C podría contribuir a los cambios cognitivos observados en el síndrome de Claes-Jensen.

Los estudios de *Drosophila* y *C. elegans* sugieren que es probable que KDM5C también altere la conectividad neuronal a través de su regulación del crecimiento y guía axonal. Mientras que la NMJ larvaria de *Drosophila* es un excelente sistema para examinar la morfología y función sináptica, el cuerpo de hongo, una estructura clave de aprendizaje y memoria dentro del cerebro adulto, es un modelo bien establecido para estudiar el crecimiento y la guía axonal [46]. Los animales que carecen del gen *kdm5* muestran defectos estructurales significativos causados por la falla de las neuronas que componen el cuerpo del hongo (células de Kenyon) para proyectar adecuadamente sus axones [48]. Se ha descrito un fenotipo similar en gusanos con mutaciones en el único gen *kdm5* (*rbr-2*), donde los axones de las interneuronas y las motoneuronas muestran una trayectoria alterada [49]. Queda por determinar el repertorio de neuronas afectadas por estos defectos de crecimiento y guía en los sistemas de moscas y gusanos, al igual que la medida en que KDM5C regula este proceso en los cerebros de los mamíferos. Combinados, estos datos proporcionan evidencia convincente de que KDM5C controla más de un aspecto del desarrollo neuronal en múltiples tipos de células y etapas de desarrollo (Fig. 2).

## **Las variantes de KDM5C alteran los programas transcripcionales en las neuronas**

Debido a que las proteínas de la familia KDM5 regulan la expresión génica, es probable que los cambios en los programas transcripcionales críticos estén en el centro de las características clínicas que se observan en las personas con síndrome de Claes-Jensen. En todas las especies, las proteínas de la familia KDM5 actúan principalmente como moduladores de la expresión génica, y su pérdida conduce a cambios modestos (en su mayoría <2 veces) en la expresión de los genes diana aguas abajo [17,44,45,48–56]. Esta observación sugiere que los fenotipos causados por los alelos de KDM5C se deben al impacto combinado de muchos cambios relativamente pequeños en la expresión génica. Por lo tanto, es probable que las variantes patogénicas en KDM5C contribuyan a las

características del neurodesarrollo observadas en el síndrome de Claes-Jensen al afectar múltiples programas transcripcionales clave. Esto puede dificultar la definición de los objetivos transcripcionales in vivo de KDM5C, en particular cuando se comparan muestras humanas que pueden ser genéticamente heterogéneas. Este desafío se destaca en un estudio que utilizó células de pacientes con síndrome de Claes-Jensen [11]. Debido a que el cerebro humano no es apto para ensayos directos para definir las funciones de KDM5C, se utilizaron células linfoblastoides transformadas de pacientes hemicigotos para los alelos de KDM5C para análisis transcripcionales dirigidos y de todo el genoma. Si bien esto condujo a la identificación de un puñado de genes que estaban desregulados en todas las líneas celulares derivadas de pacientes, no condujo a modelos comprobables de cómo las variantes en KDM5C podrían afectar la cognición y el comportamiento. Aunque es de fácil acceso y cultivo, el uso de células linfoides puede complicar la interpretación de estos datos, ya que solo pueden recapitular parcialmente todas las actividades reguladoras de genes de KDM5C en el cerebro. Además, las diferencias en los antecedentes genéticos entre las personas con síndrome de Claes-Jensen y los controles podrían dificultar la detección de pequeños cambios en la expresión génica. También es notable que es probable que ocurran muchos cambios transcripcionales clave durante el desarrollo y, por lo tanto, pueden pasar desapercibidos en los estudios que utilizan tipos de células maduras recolectadas de pacientes.

Los organismos modelo proporcionan sistemas controlados genéticamente que son susceptibles de estudios destinados a comprender cómo KDM5C regula la expresión génica en los tipos de células neuronales. De hecho, los análisis transcriptómicos de ratones y moscas han revelado información interesante sobre los posibles mecanismos que contribuyen al síndrome de Claes-Jensen. De acuerdo con el rango de funciones neuronales que se encuentran fenotípicamente alteradas por la pérdida de Kdm5c en ratones o sus ortólogos en *Drosophila* y *C. elegans*, KDM5C puede regular diferentes programas transcripcionales distintos. En algunos contextos, los cambios en la expresión génica observados tras la pérdida de KDM5C parecen ajustarse a las expectativas basadas en los déficits del sistema nervioso observados. Por ejemplo, en consonancia con su papel en la estructura y función sináptica en ratones y moscas, KDM5C regula la expresión de genes implicados en la plasticidad sináptica y la liberación de neurotransmisores [7,44,57]. De manera similar, se ha descubierto que los reguladores conocidos del crecimiento axonal, como la proteína de unión al citoesqueleto de actina Wasp-1 y el regulador transcripcional Prospero, son mediadores clave de los defectos de guía neuronal observados en gusanos y moscas [48,49].

Otros cambios en los programas de expresión génica regulados por KDM5C han sido más sorprendentes. Por ejemplo, los cambios en la expresión génica en el hipocampo de ratones Kdm5cKO revelaron la desrepresión de un número significativo de genes cuya expresión normalmente se limita a la línea germinal [8]. Esta firma de expresión génica tiene el potencial de ser significativa para la neuropatología del síndrome de Claes-Jensen, ya que se encuentra que los genes enriquecidos en la línea germinal están desreprimidos en modelos de ratón de otros NDD como el síndrome de Kleefstra y el síndrome de Rett [58–60]. Un proceso celular adicional que se descubrió a través de análisis de una cepa de *Drosophila* que albergaba una variante asociada al paciente en el ortólogo de KDM5C de la mosca fue la regulación de genes de proteínas ribosómicas [55]. El control adecuado de la traducción es

fundamental para la función neuronal, y se observan deficiencias en este proceso en personas con otras formas hereditarias de deterioro cognitivo, incluido el síndrome de X frágil, el TEA y la enfermedad de Alzheimer [61–70]. Esto sugiere que la traducción alterada puede ser un mecanismo patogénico común de un subconjunto de trastornos cognitivos que incluye el síndrome de Claes-Jensen. De acuerdo con la posibilidad de que la regulación de la traducción pueda conservarse en animales vertebrados, los datos de ChIP de neuronas corticales de ratones embrionarios cultivados muestran que KDM5C se une a la región promotora de la mayoría de los genes de proteínas ribosómicas [7]. Tanto la expresión inapropiada de los genes de la línea germinal como la expresión alterada de los genes de las proteínas ribosómicas tienen el potencial de interferir con la estructura y función neuronal, contribuyendo así a los cambios cognitivos observados en las personas con síndrome de Claes-Jensen.

Aprovechamiento de organismos modelo para descubrir mecanismos reguladores KDM5C interrumpidos en el síndrome de Claes-Jensen

En general, se supone que la actividad de la histona desmetilasa de KDM5C es el principal medio por el cual regula la expresión génica y que la pérdida de esta actividad conduce al deterioro cognitivo. Esta hipótesis es atractiva ya que apunta hacia un medio potencial para terapias dirigidas para personas con síndrome de Claes-Jensen. Los datos más convincentes que respaldan este modelo provienen de un estudio que muestra que los fenotipos de aprendizaje y memoria de los ratones hemigénicos *Kdm5c*KO se atenúan al reducir genéticamente los niveles de una de las enzimas que deposita la marca H3K4me3, KMT2A [18]. La evidencia corroborante proviene de estudios que utilizan un modelo de *Drosophila* del síndrome de Claes-Jensen. Los análisis de una cepa de mosca que carece específicamente de actividad de histona desmetilasa KDM5 han revelado que esta función enzimática es esencial tanto para la función sináptica adecuada en la UNM larval como para el aprendizaje y la memoria en adultos [44,45,55]. De manera similar, los defectos de orientación axonal observados en *C. elegans* son causados por la pérdida de la actividad catalítica de KDM5 [49]. Es importante destacar que estos datos son consistentes con la observación general de que la regulación estricta de los niveles de H3K4me3 parece ser crítica en el cerebro, ya que también se observan mutaciones en otros reguladores de esta marca de cromatina en individuos con NDD [71].

Sin embargo, hay evidencia acumulada de que KDM5C puede afectar los programas transcripcionales críticos para el desarrollo y la función neuronal normal a través de medios no enzimáticos. Si bien algunas mutaciones de sentido erróneo en el KDM5C humano atenúan su actividad enzimática *in vitro* hasta cierto punto, esto no es universalmente cierto, ya que dos mutaciones asociadas con el paciente no dan como resultado una reducción de la función de la desmetilasa (Tabla 1) [14,15,35]. Curiosamente, las variantes sin sentido que no afectan la actividad desmetilasa *in vitro* de KDM5C ocurren en dos regiones diferentes de la proteína. La variante D87G se encuentra en el extremo N-terminal del dominio de interacción rico en A/T (ARID) que puede unirse a secuencias de ADN ricas en A/T y C/G *in vitro* [72,73]. Si bien este cambio podría alterar la capacidad de KDM5C para ser reclutado por algunos genes diana, los estudios de modelado estructural sugieren que es poco probable que esta variante afecte la unión del ADN mediada por ARID [74]. En cambio, este cambio podría afectar las interacciones proteína-proteína necesarias para que KDM5C

regule la expresión de sus genes diana. La otra variante, R1115H, ocurre en una región de función desconocida hacia el extremo C terminal de KDM5C. Al igual que D87G, este cambio podría alterar interacciones críticas proteína-proteína. La evidencia adicional que respalda las funciones no enzimáticas proviene de *Drosophila*, donde la regulación del crecimiento axonal y la guía por parte de KDM5 en las células de Kenyon se produce independientemente de su actividad desmetilasa [48]. Aún no está claro cómo las proteínas de la familia KDM5 regulan la expresión génica neuronal a través de mecanismos no enzimáticos. Sin embargo, la participación de mecanismos adicionales de regulación génica por KDM5C en linajes neuronales no sorprende dada la naturaleza multidominio de esta familia de proteínas (Fig. 1). De hecho, ahora hay pruebas considerables de que todas las proteínas de la familia KDM5 pueden regular la expresión génica mediante múltiples mecanismos, como la interacción con las lisina desacetilasas y los remodeladores de la cromatina [49,75,76]. Estos datos resaltan la naturaleza compleja de la expresión génica regulada por KDM5 y sugieren que puede haber más de una forma en que las mutaciones en los genes de la familia KDM5 pueden conducir a fenotipos cognitivos.

## **Conclusiones y perspectivas**

Desde la primera identificación molecular de variantes de KDM5C en pacientes con DI en 2005 [10], se han identificado muchos alelos patógenos adicionales en individuos con NDD. Más recientemente, también ha quedado claro que una característica más general de los parálogos de KDM5 puede ser la de regular funciones neuronales críticas. En particular, las variantes en KDM5B se han observado recientemente en personas con NDD y pueden dar lugar a características clínicas que se superponen, pero no son idénticas, a las observadas en personas con síndrome de Claes-Jensen [5,77–81]. A pesar del vínculo claro entre las proteínas KDM5 y la cognición, todavía tenemos mucho que aprender sobre cómo funcionan estas proteínas molecularmente para orquestar los programas de expresión génica que se necesitan para el desarrollo del cerebro. Por ejemplo, todavía nos falta una comprensión básica de cómo las proteínas KDM5 se reclutan para sus promotores objetivo, además de con qué proteínas interactúan que facilitan sus funciones reguladoras de la transcripción. También es posible que KDM5C actúe a través de medios no transcripcionales para afectar el desarrollo y la función neuronal. La clave de estos descubrimientos fundamentales será el uso de sistemas de modelos animales. Además, existe un gran entusiasmo por el desarrollo de modelos organoides generados a partir de células madre pluripotentes inducidas por humanos. Los organoides cerebrales recapitulan algunos de los aspectos estructurales y moleculares del desarrollo del cerebro y se utilizan cada vez más para comprender la base de los NDD [82–87]. Por lo tanto, se espera que los análisis de organoides complementen los estudios en organismos modelo para proporcionar una comprensión más completa de los efectos de los alelos específicos de los pacientes en el desarrollo y la función neuronal. Este conocimiento fundamental, a su vez, conducirá al desarrollo de terapias dirigidas para ayudar a las personas con síndrome de Claes-Jensen.

## Expresiones de gratitud

Agradecemos a los miembros del laboratorio de Secombe por sus valiosos debates y comentarios sobre esta revisión. JS cuenta con el respaldo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) R01GM112783, R01AG053269 y P50HD105352, además de un premio a la carrera Irma T. Hirschl, y HAMH cuenta con el respaldo del NIH Ruth L. Kirschstein National Research Service Award F31NS110278.

Fig.1 Variantes patógenas de KDM5C observadas en el síndrome de Claes-Jensen

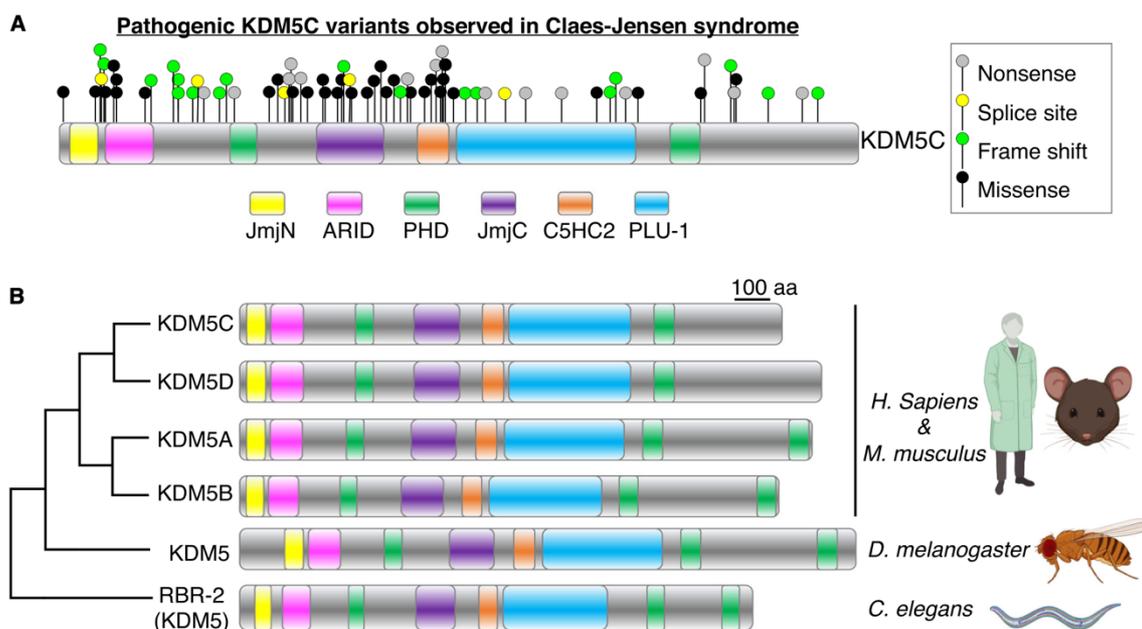


Fig. 1. El gen KDM5C que está genéticamente alterado en individuos con síndrome de Claes-Jensen codifica una proteína conservada. (A) Variantes genéticas observadas en individuos con síndrome de Claes-Jensen. Los tipos de cambios genéticos se indican mediante círculos de colores, con missense en negro, frameshift en verde, sitio de empalme en amarillo y variantes sin sentido en gris. Los detalles de cada variante se pueden encontrar en la Tabla 1. (B) Relación filogenética entre las cuatro proteínas de la familia KDM5 parálogas en humanos y los ortólogos únicos en moscas y gusanos. Los dominios se muestran mediante cuadros de colores. Imágenes de animales generadas usando Biorender.com.

Tabla 1. Variantes de KDM5C observadas en individuos con síndrome de Claes-Jensen. Tipo de variantes y cambio correspondiente a la proteína codificada observado en hombres y/o mujeres con síndrome de Claes-Jensen. Para las variantes sin sentido, se indican los dominios predichos afectados por el cambio de aminoácido. También se indican los efectos sobre la actividad de la desmetilasa in vitro, si procede. El símbolo "-" indica determinación desconocida.

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

Figura 2. Funciones neuronales de KDM5C que podrían contribuir al síndrome de Claes-Jensen. KDM5C es un regulador transcripcional necesario para varios aspectos distintos del desarrollo y la función neuronal según estudios en modelos animales (ratones, moscas y gusanos). Ver texto para más detalles. Modelo creado usando Biorender.com.

