

# Zgłaszane przez opiekunów cechy dzieci ze zdiagnozowanymi wariantami patogennymi w KDM5C

Hayden A. M. Hatch<sup>1</sup> | Molly H. O'Neil<sup>2</sup> | Robert W. Marion<sup>3</sup> |

Julie Secombe<sup>1,4</sup> | Lisa H. Shulman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

<sup>2</sup>Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA

<sup>3</sup>Division of Genetic Medicine, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York, USA

<sup>4</sup>Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

Korespondencja

Lisa H. Shulman, Rose F. Kennedy Children's Evaluation and Rehabilitation Center, The Children's Hospital at Montefiore, 1225 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461. Email: [shulman@montefiore.org](mailto:shulman@montefiore.org)

Julie Secombe, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, 1410 Pelham Parkway South, Bronx, NY 10461. Email: [julie.secombe@einsteinmed.org](mailto:julie.secombe@einsteinmed.org)

## Abstrakcyjny

Utrata wariantów funkcji w genie demetylazy lizynowej 5C (KDM5C) odpowiada za około 0,7-2,8% przypadków niepełnosprawności intelektualnej (ID) związanej z chromosomem X i stanowi znaczne obciążenie dla pacjentów i ich opiekunów. Do tej pory u osób z ID zgłoszono 45 unikalnych wariantów w KDM5C. Jako rzadkie zaburzenie, jego etiologia i historia naturalna pozostają obszarem aktywnych badań, a leczenie ogranicza się do leczenia objawów. Wcześniejsze badania wykazały, że u mężczyzn występuje ID o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z istotnymi chorobami współistniejącymi, takimi jak padaczka, niski wzrost i nieprawidłowości twarzoczaszki. Chociaż nie tak dobrze scharakteryzowane, doniesiono, że samice wykazują głównie łagodne do umiarkowanego ID, przy czym około połowa jest bezobjawowa. Tutaj przedstawiamy dane zgłoszone przez opiekunów dla 37 niespokrewnionych osób z wariantami patogennymi w KDM5C; największa zgłoszona do tej pory kohorta. Odkryliśmy, że do 70% dotkniętych chorobą kobiet miało objawy syndromiczne, w tym dysfunkcję przewodu pokarmowego i upośledzenie słuchu. Ponadto ponad połowa osób zgłosiła diagnozę zaburzeń ze spektrum autyzmu lub opisała cechy zgodne z tym spektrum. Nasze dane dostarczają zatem dalszych dowodów na heterogeniczność dymorfizmu płciowego w prezentacji choroby i sugerują, że warianty patogenne w KDM5C mogą być częstsze niż wcześniej zakładano.

## 1. Wstęp

Dotykając około 2% populacji, zaburzenia niepełnosprawności intelektualnej (ID) obejmują zestaw heterogenicznych stanów, które wpływają na funkcje poznawcze i zachowania adaptacyjne (Leonard i Wen, 2002; van Bokhoven, 2011). ID pojawia się przed 18 rokiem życia i często towarzyszą mu dodatkowe cechy kliniczne, takie jak dysmorfia twarzy, niski wzrost, padaczka i zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) (Ropers, 2010; Tzsach i in., 2006). Chociaż przyczyny niektórych postaci ID, takich jak zespół łamliwego chromosomu X i zespół Downa, są dobrze znane, inne pozostają nieuchwytnie (Antonarakis i in., 2020; Ciaccio i in., 2017; Hagerman i in., 2017; Kazemi i in. al., 2016). Ze względu na ostatnie postępy w testach genetycznych, takich jak sekwencjonowanie całego egzomu i całego genomu,

odkrywane są warianty związane z rzadszymi formami ID. Jednak pomimo głębokich obciążeń, jakie stwarza wiele z tych zaburzeń, patogeneza i historia naturalna tych zaburzeń wymagają dalszych badań.

Utrata wariantów funkcji w regulatorze transkrypcji KDM5C (JARID1C/SMCX) jest powiązana z dziedziczną postacią sprzężonego z chromosomem X ID (XLID) znaną jako sprzężone z X ID typu Claes-Jensen (CJ-XLID/MRXSCJ; OMIM# 300534) (Claes i in., 2000; Jensen i in., 2005). KDM5C należy do rodziny regulatorów transkrypcji, które są najlepiej znane ze zmiany chromatyny poprzez enzymatyczne usuwanie grup trimetylowych z lizyny 4 histonu 3 (H3K4me3) (Liefke i wsp., 2010; Liu i wsp., 2014; Secombe i wsp., 2007; van Oevelen i in., 2008). H3K4me3 jest kowalencyjną modyfikacją histonów, która znajduje się na wysokich poziomach w pobliżu miejsc startu transkrypcji i jest silnie skorelowana z dostępnością chromatyny i aktywną ekspresją genów (Greer i Shi, 2012). Zgodnie z tym, badania na organizmach modelowych, takich jak myszy i *Drosophila*, wykazały, że utrata ortologicznych genów KDM5C powoduje znaczące zmiany w ekspresji genów w tkance mózgowej (Belalcazar i in., 2021; Hatch i in., 2021; Scandaglia i in., 2017; Vallianatos i wsp., 2020; Vallianatos i lwase, 2015; Zamurrad i wsp., 2018). U ludzi KDM5C jest wyrażany głównie w strukturach korowych mózgu i mięśniach szkieletowych (Jensen i in., 2005; Xu i in., 2008), co sugeruje, że odgrywa kluczową rolę w obu tkankach (lwase i in., 2016; Mariani i wsp., 2016; Vallianatos i lwase, 2015; Vallianatos i wsp., 2020). Chociaż dokładne mechanizmy, za pomocą których patogenne warianty KDM5C przyczyniają się do ID, pozostają obszarem aktywnych badań, prawdopodobnie KDM5C reguluje transkrypcję w celu promowania prawidłowego rozwoju neuronów i funkcji poznawczych.

Do chwili obecnej w literaturze opisano 45 unikalnych wariantów patogennych w KDM5C, co stanowi około 0,7-2,8% wszystkich przypadków XLID (Carmignac i wsp., 2020; Gonçaves i wsp., 2014; Ropers i Hamel, 2005). Badania asocjacyjne całego genomu i analizy rodowodowe ujawniają, że hemizygotyczne samce z utratą wariantów funkcji w KDM5C wykazują wyższe wskaźniki ID od umiarkowanego do ciężkiego w porównaniu z kobietami, które generalnie wykazują ID od łagodnego do umiarkowanego (Carmignac et al., 2020). Ponadto współwystępujące objawy syndromiczne, takie jak niski wzrost, małogłowie, dysmorfia twarzoczaszki, padaczka i ASD, występują częściej i z większym nasileniem u mężczyzn w porównaniu z kobietami, przy czym wszyscy mężczyźni zgłaszali do tej pory objawy syndromiczne (Carmignac i wsp., 2020; Gonçaves i in., 2014). Co ciekawe, niedawne badanie wykazało, że tylko 52% samic heterozygotycznych pod względem patogennych wariantów KDM5C ma objawy (Carmignac i wsp., 2020).

Tutaj przedstawiamy dane zgłoszone przez opiekunów dla 37 osób z wariantami KDM5C; największa zgłoszona do tej pory kohorta. Ponieważ nie wszystkie osoby z wariantami KDM5C mają CJ-XLID, określamy ten stan jako zaburzenie związane z KDM5C (KDM5C-RD). Dane zostały zebrane za pośrednictwem zatwierdzonej przez IRB ankiety, która została rozesłana za pośrednictwem grupy wsparcia na Facebooku do opiekunów dzieci, u których wcześniej zdiagnozowano warianty patogenne w KDM5C. Spośród 37 osób z KDM5C-RD 33 (89%) przeszło testy genetyczne i diagnozę molekularną potwierdzającą wariant KDM5C. Warto zauważyć, że 35% dzieci w naszym badaniu to kobiety, z których do 70% zgłaszano objawy syndromiczne, takie jak niski wzrost oraz problemy żołądkowo-jelitowe i

słuchowe. Ponadto ponad połowa osób zgłosiła diagnozę ASD lub cechy zgodne z tym spektrum, co sugeruje możliwy związek między dysfunkcją KDM5C a ASD. Chociaż przedstawione tutaj dane są zgłoszone przez opiekunów, dostarczają dodatkowych dowodów na to, że zaburzenie to może być częstsze, a kobiety z KDM5C-RD wykazują większą częstotliwość objawów syndromicznych niż wcześniej zgłaszano. Dodatkowo podajemy dane ilustrujące częste korzystanie ze specjalistycznych usług edukacyjnych wśród dzieci z niedocenianym w literaturze parametrem KDM5C-RD. Podsumowując, wyniki naszego badania dostarczają dodatkowego wglądu w pozornie niejednorodną i płciowo dymorficzną prezentację KDM5C-RD i sugerują, że potrzebne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć, w jaki sposób patogenne warianty KDM5C przyczyniają się do etiologii choroby.

## 2. Metody

Celem badania było zbadanie fenotypu klinicznego osób z KDM5C-RD, z naciskiem na identyfikację zgłaszanych przez opiekunów różnic w prezentacji choroby między mężczyznami i kobietami. Uczestnicy zostali zrekrutowani poprzez aktywną grupę na Facebooku dla opiekunów osób z wcześniej zdiagnozowanymi wariantami w KDM5C (<https://www.facebook.com/groups/kdm5c>). Do wszystkich członków grupy na Facebooku wysłano wiadomość z zaproszeniem do wzięcia udziału, z wyjaśnieniem badania i linkiem do internetowego kwestionariusza.

Przed rozpoczęciem ankiety uczestnicy zostali poproszeni o wypełnienie elektronicznego formularza świadomej zgody. Aby się zakwalifikować, uczestnik musiał wyrazić zgodę na to, że jest opiekunem osoby z wcześniej zdiagnozowaną odmianą KDM5C, potwierdzoną testami genetycznymi. Jeśli respondent był opiekunem więcej niż jednej osoby z tym schorzeniem, proszono go o wypełnienie kwestionariusza dla każdego chorego dziecka. Kwestionariusz dla opiekuna składał się z 33 pytań wielokrotnego wyboru i pytań z odpowiedziami otwartymi. Zebrane elementy były danymi demograficznymi zgłoszonymi przez opiekunów, a także diagnozami genetycznymi, medycznymi, rozwojowymi i behawioralnymi. Usługi terapeutyczne otrzymane przez osobę zostały również zebrane w celu określenia stopnia, w jakim KDM5C-RD wpływa na zachowania adaptacyjne. W ramach tego badania nie uzyskano dokumentacji medycznej, zgodnie z wytycznymi IRB. Badanie zostało zatwierdzone przez instytucjonalną komisję rewizyjną Albert Einstein College of Medicine w dniu 14 lutego 2020 r. (IRB2020-11134).

## 3. Wyniki

Na ankietę odpowiedziało 37 opiekunów. Mediana wieku matek w momencie wypełniania ankiety wynosiła 40 lat (zakres 27–61 lat), a ojców 41 lat (zakres 25–70 lat) (tab. 1). Spośród 37 osób zgłoszonych, że mają KDM5C-RD, 33 (89%) przeszło wcześniej testy genetyczne i diagnozę molekularną potwierdzającą wariant KDM5C. Opiekunowie pozostałych 11% osób nie odpowiedzieli na to pytanie, ale wcześniej wyrazili zgodę na pełnienie funkcji opiekunów dziecka z KDM5C-RD. Spośród wszystkich osobników 24 to mężczyźni (64,9%), a 13 to kobiety (35,1%). Mediana wieku osób w badanej grupie w momencie badania wyniosła 8 lat (zakres 3–27 lat), a mediana wieku w momencie rozpoznania KDM5C-RD 6 (zakres 3 miesiące–27 lat). Cztery osoby z KDM5C-RD miały członka rodziny, u którego również zdiagnozowano KDM5C-RD lub który był heterozygotą wobec wariantu KDM5C.

Najczęściej zgłaszane diagnozy i cechy związane z mięśniami, nerwami lub koordynacją (N = 27, 87,1%), a także wzrokiem (N = 23, 74,2%) i niskim wzrostem/zaburzeniami wzrostu (N = 22, 70,9%). Dodatkowe cechy obejmowały hipertonię, problemy z chodzeniem / poruszaniem się, drżenie, trudności w utrzymaniu równowagi i zespół cieśni nadgarstka. Napady padaczkowe, często cytowane w literaturze KDM5C, odnotowano u dziewięcioro dzieci (29,0%). Piętnaścioro dzieci (48,4%) miało fenotypy związane z przewodem pokarmowym, w tym zaparcia i chorobę Leśniowskiego-Crohna. Dziewięć dzieci (24%) wymagało usunięcia migdałków i/lub adenotomii, a pięć (14%) miało myringotomię z założeniem rurki.

Nieistotne trendy sugerowały, że mężczyźni częściej niż kobiety mają problemy fizyczne (95,2 vs 70,0%), zaburzenia widzenia (80,9 vs 60,0%), niski wzrost (71,4 vs 70,0%) i drgawki (33,3 vs 20%). Tendencje te sugerowały również, że kobiety częściej cierpią na uszkodzenia słuchu (30,0 vs 4,8%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (60,0 vs 42,9%).

Jeśli chodzi o osiągnięcie kamieni milowych w rozwoju, opiekunowie zgłaszali, że u 96,8% (N = 30) dzieci z KDM5C-RD zdiagnozowano opóźnienie rozwoju i zaburzenia językowe. Czterech opiekunów zgłosiło, że ich dzieci były niewerbalne, a czterech innych stwierdziło, że u ich dzieci zdiagnozowano apraksję. Respondenci wskazywali również na wysoki odsetek ID (N = 23, 74,2%), opóźnienie motoryki małej (N = 27, 87,1%), opóźnienie motoryki dużej (N = 25, 80,7%) oraz trudności w uczeniu się (N = 21, 67,7%) wśród swoich dzieci. Chociaż stwierdzono, że opóźnienie rozwoju jest dość częste zarówno u mężczyzn (N = 20, 95,2%), jak i kobiet (N = 10, 100%), zakres opóźnienia był znacznie bardziej nasilony u mężczyzn niż u kobiet (65 vs. 20%, p = 0,05). Opiekunowie stwierdzili, że mężczyźni częściej mają formalną diagnozę ID (80,9%) niż kobiety (60%) oraz że ID istotnie częściej ma ciężki przebieg (57 vs 12%, p = 0,05). Upośledzenie języka było powszechne zarówno u mężczyzn (N = 20, 95,2%), jak i kobiet (N = 10, 100%), podobnie jak opóźnienie motoryki drobnej (90,5 vs. 80,0%), opóźnienie motoryki dużej (85,7 vs. 70,0%), trudności w uczeniu się (66,7 vs 70,0%).

U osób z KDM5C-RD zgłaszano również diagnozy emocjonalne/behawioralne, przy czym najczęściej zgłaszanym współwystępującym stanem psychicznym jest zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) (N = 15, 55,6%). Było to dwukrotnie częstsze u mężczyzn niż u kobiet (66,7 vs 33,3%). Opiekunowie zgłaszali również zachowania agresywne (N = 11, 40,7%), zaburzenia lękowe (N = 9, 33,3%), depresję/zaburzenia nastroju (N = 8, 29,6%) i samookaleczenia (N = 8, 29,6%). W przypadku mężczyzn 38,1% (N = 8) miało zgłoszoną diagnozę ASD w porównaniu z samotną kobietą (10%). Prawie trzy czwarte (73,3%) dzieci było leczonych lekami na te schorzenia.

Opiekunowie opisywali różne cechy dysmorficzne/fizyczne różnice u swoich dzieci z KDM5C-RD. Wielu wspominało o szerokim grzbiecie nosa/czole, nieprawidłowym kształcie/rozmiarze głowy (np. makrocefalia i małogłowie), oczach w kształcie migdałów, nieprawidłowościach w jamie ustnej, takich jak wysokie podniebienie i szeroko rozstawione zęby) oraz gęste włosy. Stwierdzono również dwóch mężczyzn z nieprawidłowościami urologicznymi (jeden ze spodziectwem, drugi z niezstąpionymi jądrami), pięciu z nieprawidłowościami stóp (np. palec młotkowy,

rozbieżności w długości nóg, chód na palcach) odnotowano u obu płci. U jednego dziecka stwierdzono ubytek przegrody międzyprzedsionkowej.

Większość opiekunów poinformowała, że ich dzieci otrzymały usługi wczesnej interwencji (EI) (N = 29, 93,6%), w tym terapię logopedyczną (N = 28, 93,3%), fizjoterapię (N = 24, 80,0%) i terapię zajęciową (N=21, 70,0%). Dwadzieścia sześć dzieci (86,7%) otrzymało specjalne usługi edukacyjne, a 25 (86,2%) miało w szkole zindywidualizowany plan edukacyjny (IEP). Wystąpił nieistotny trend sugerujący, że mężczyźni częściej przebywali w samodzielnych klasach (N = 10, 55,6%) niż kobiety (N = 2, 22,2%), przy czym kobiety zwykle przebywały w klasach ogólnodostępnych (33,3 vs 16,7%). Terapia logopedyczna była najczęstszą usługą otrzymywaną w szkole (N = 24, 92,3%).

#### 4. Dyskusja

Opisujemy zgłoszone przez opiekunów diagnozy medyczne i charakterystykę 37 dzieci z KDM5C-RD, największą dotychczas zgłoszoną kohortę. Chociaż w wielu badaniach odnotowano pojedyncze patogenne warianty KDM5C, niewiele z nich opisało behawioralne, fizyczne, poznawcze i psychologiczne konsekwencje KDM5C-RD w grupie niespokrewnionych osób (Abidi i wsp., 2008; Carmignac i wsp., 2020; Jensen i wsp. 2005; Rujirabanjerd i wsp. 2010; Santos-Rebouças i wsp. 2011; Tzschach i wsp. 2006; Vallianatos i wsp. 2018). Ponieważ w tym badaniu zebrano informacje za pośrednictwem grupy wsparcia na Facebooku, prawdopodobne jest, że nasza próba była stronnica pod względem składu etnicznego, statusu społeczno-ekonomicznego i nasilenia choroby. Spośród 37 osób z KDM5C-RD, 33 (89%) przeszło testy genetyczne potwierdzające wariant KDM5C, chociaż należy zauważyć, że nie znamy molekularnej natury tych zmian genetycznych. Opieramy się jednak na danych genotypowych i fenotypowych zgłaszanych przez opiekunów, dzięki czemu nasze dane mogą różnić się od danych zawartych w dokumentacji medycznej pacjenta. Pomimo tych potencjalnych zastrzeżeń, biorąc pod uwagę niską częstość występowania KDM5C-RD i zmienną ekspresję wariantów powodujących chorobę KDM5C, nasze badanie dostarcza bardzo potrzebnej dodatkowej charakterystyki prezentacji choroby. Zrozumienie różnych objawów klinicznych KDM5C-RD może zapewnić cenny wgląd w etiologię i progresję choroby.

W literaturze wykazano, że jako zaburzenie sprzężone z chromosomem X, KDM5C-RD dotyka mężczyzn z większą częstością i nasileniem niż kobiety, przy czym 90% (62/69) mężczyzn wykazuje ID i/lub opóźnienie rozwojowe w porównaniu z 51% (34/67) kobiet (Carmignac i wsp., 2020). Co istotne, wykazano, że u wszystkich zgłoszonych mężczyzn z patogennymi wariantami KDM5C występują objawy, takie jak nieprawidłowości twarzoczaszki, padaczka i niski wzrost. W przeciwieństwie do tego, tylko 52% kobiet wykazało objawy z podobnymi, ale mniej poważnymi cechami klinicznymi (Carmignac i wsp., 2020). Uważa się, że różnica w penetracji i ekspresji fenotypowej między mężczyznami i kobietami jest przypisywana zdolności KDM5C do częściowej ucieczki przed inaktywacją chromosomu X (XCI) (Horvath i wsp., 2013; Li i Carrel, 2008). XCI to proces zachodzący u samic ssaków, w wyniku którego jeden z dwóch chromosomów X jest losowo dezaktywowany i wyciszony transkrypcyjnie podczas rozwoju embrionalnego. Rzeczywiście, poprzednie badania *in vitro* wykazały, że KDM5C znajduje się w regionie niepseudautosomalnym i jest w stanie częściowo uciec przed XCI na poziomie ekspresji około 40% w porównaniu z tym na aktywnym X (Li & Carrel, 2008). Wykazano, że ta częściowa ucieczka jest

przypisywana specyficznym dla sekwencji właściwościom, które są nieodłączne od locus KDM5C (Horvath i wsp., 2013; Li i Carrel, 2008). To właśnie dzięki temu unikalnemu mechanizmowi, w połączeniu z skośnym XCI, uważa się, że utrata wariantów funkcji w KDM5C przyczynia się do zwykle łagodniejszych i bardziej zmiennych cech fenotypowych obserwowanych u samic.

Podobnie jak w istniejącej literaturze, dane opiekunów przedstawione tutaj sugerują, że patogenne warianty w KDM5C są silnie związane z opóźnieniem rozwoju (zgłaszanych u 96,8% dzieci) i ID (zgłaszanych u 74,2%), przy czym hemizygotyczni mężczyźni są bardziej dotknięci intelektualnie niż kobiety. Opisane w literaturze cechy, takie jak niski wzrost, padaczka i różnice twarzoczaszki, zostały podobnie opisane wśród opiekunów zarówno mężczyzn, jak i kobiet w tej próbie. Ponadto duża liczba dzieci, które wymagały usunięcia migdałków i adenoidektomii, a także tych wymagających myringotomii i założenia rurki, sugeruje, że potrzebne są dalsze badania, aby określić wpływ patogennych wariantów KDM5C na stan otorynolaryngologiczny. Warto również zauważyć, że występowała nieistotna tendencja do zgłaszania przez kobiety częstszego uszkodzenia słuchu w porównaniu z mężczyznami ( $p = 0,08$ ). Według naszej wiedzy nie zostało to wcześniej udokumentowane w literaturze i wymaga dodatkowych badań.

Cechy psychologiczne związane z KDM5C-RD były również dość zauważalne w przypadku współwystępującego ADHD, ASD, lęku, nastroju i zachowań samookaleczających, które występowały z taką regularnością, że prawie trzy czwarte dzieci było leczonych lekami psychotropowymi. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że rozpoznanie ASD odnotowano u prawie jednej trzeciej dzieci ( $N = 9, 29\%$ ). Eksperti kliniczni analizujący wyniki ankiety zauważyli, że w przypadku niektórych dzieci, u których wcześniej nie zdiagnozowano ASD, opis objawów behawioralnych przez opiekuna sugerował, że taka diagnoza może być uzasadniona.

Podobnie jak w przypadku większości zaburzeń ID, kliniczne cechy KDM5C-RD są rozpoznawane we wczesnym dzieciństwie i trwają przez całe życie, co prowadzi do poważnych wyzwań dla pacjentów i ich opiekunów. Ankiety wykorzystujące dane zgłaszane przez opiekunów są zatem nieocenione w ocenie unikalnych obciążeń wynikających z KDM5C-RD, z których wiele jest niedocenianych w literaturze. W ten sposób zbadaliśmy potrzebę usług EI, IEP, edukacji specjalnej i innych udogodnień edukacyjnych wśród dzieci z KDM5C-RD. Co ciekawe, prawie wszystkie dzieci korzystały z usług EI (93,55%), IEP (86,21%), edukacji specjalnej (86,67%), lub innych usług oferowanych przez ich szkoły (100%). Wyniki te pokazują znaczenie tych usług, jednocześnie podkreślając obciążenie finansowe, jakiego mogą doświadczać niektóre rodziny podczas opieki nad dzieckiem z KDM5C-RD.

Wykazano, że KDM5C jest szeroko wyrażany w wielu tkankach ssaków, co sugeruje, że działa on poprzez różne mechanizmy zależne od kontekstu rozwojowego (Xu i wsp., 2008). Rzeczywiście, pokazujemy tutaj, że dzieci z niezależnymi wariantami patogennymi w KDM5C wykazują zróżnicowane spektrum objawów klinicznych wpływających na układy wielu narządów. KDM5C wraz ze swoimi paralogami KDM5A, KDM5B i KDM5D są dobrze znane w kontekście ekspresji genów i modyfikacji histonów. Podczas gdy badania na myszach, szczurach i muchach w dużej mierze koncentrowały się na roli KDM5C w

regulowaniu ekspresji genów niezbędnych do rozwoju neuronów i funkcji poznawczych, mniej wiadomo na temat jego roli w innych tkankach (Drelon i wsp., 2018, 2019; Iwase i wsp., 2007; Iwase i wsp., 2016; Scandaglia i wsp., 2017; Vallianatos i wsp., 2020; Zamurrad i wsp., 2018). Niejednorodność cech opisywanych w naszym badaniu sugeruje, że KDM5C może funkcjonować plejotropowo, regulując programy genetyczne krytyczne dla różnych zachowań adaptacyjnych.

Ponieważ testy genetyczne są bardziej rutynowo zalecane i dostępne w kontekście oceny etiologicznej opóźnień rozwojowych i autyzmu, a zdolność testów genetycznych do wykrywania mniejszych nieprawidłowości stała się rzeczywistością, możemy prawdopodobnie oczekiwać, że KDM5C-RD może stać się bardziej powszechna diagnoza. Uzasadnione są dodatkowe badania wyjaśniające szczegóły potrzeb klinicznych, medycznych, rozwojowych, behawioralnych i edukacyjnych tej populacji. W szczególności potrzebne są dalsze badania w celu wyjaśnienia pełnego fenotypu klinicznego u heterozygotycznych samic. Przyszłe prace prowadzone przez nas i innych będą zatem obejmować walidację poszczególnych wariantów KDM5C poprzez sekwencjonowanie całego egzomu/genomu oraz analizę mikromacierzy metylacji (Schenkel et al., 2018). Przydatne byłoby również badanie rodzaju dziedziczenia (sporadyczne lub dziedziczne), które można by przeprowadzić poprzez pobranie próbek od rodziców. Przedstawione tutaj dane mają zatem kluczowe znaczenie dla kierowania przyszłymi badaniami dotyczącymi układów narządów dotkniętych chorobą i stanowią istotny dodatek do liczby dotkniętych chorobą osób opisanych w literaturze.