

Zdarzenia molekularne i komórkowe łączące warianty demetylazy histonowej KDM5C z zespołem niepełnosprawności intelektualnej Zespół Claesa-Jensena

Hayden A.M. Hatch¹ i Julie Secombe^{1,2}

¹ Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

² Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

Powszechna dostępność testów genetycznych dla osób z zaburzeniami neurorozwojowymi uwydatniła znaczenie wielu genów niezbędnych do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania układu nerwowego. Jednym z genetycznie zmienionym genem w zespole niepełnosprawności intelektualnej sprzężonej z chromosomem X w zespole Claesa-Jensena jest KDM5C, który koduje demetylazę histonową, która reguluje transkrypcję poprzez zmianę chromatyny. Chociaż genetyczny związek między KDM5C a (dys)funkcją poznawczą jest jasny, to jak KDM5C kontroluje programy transkrypcyjne w neuronach, aby wpływać na ich wzrost i aktywność, pozostaje przedmiotem ciągłych badań. Tutaj dokonujemy przeglądu naszej aktualnej wiedzy na temat zespołu Claesa-Jensena i omawiamy ważne nowe dane przy użyciu organizmów modelowych, które ujawniły znaczenie KDM5C w regulowaniu aspektów rozwoju i funkcji neuronów. Oczekuje się, że dalsze badania nad aktywnością molekularną i komórkową regulowaną przez KDM5C dostarczą krytycznego wglądu w etiologię zespołu Claesa-Jensena i podkreślą potencjalne cele dla rozwoju terapii poprawiających jakość życia osób dotkniętych chorobą.

Warianty genetyczne w genie KDM5C prowadzą do zespołu niepełnosprawności intelektualnej zespołu Claesa-Jensena

Zaburzenia neurorozwojowe (NDD) to grupa powiązanych stanów, które zmieniają funkcjonowanie układu nerwowego osób dotkniętych chorobą i obejmują niepełnosprawność intelektualną (ID), zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD), zaburzenia komunikacji i opóźnienie rozwoju (DD). Czynniki środowiskowe, takie jak stres matki podczas ciąży lub przedwczesnego porodu, mogą zwiększać ryzyko NDD [1–3]. Ponadto wiele wariantów genetycznych powiązано etiologicznie z NDD przy użyciu metod obejmujących cały genom, takich jak porównawcza hybrydyzacja genomu i sekwencjonowanie całego egzomu [4]. Te związane z NDD zmiany w DNA mogą wahać się od zmian pojedynczych par zasad do dużych delecji i mogą albo wykazywać rodzinny profil dziedziczenia, albo występować de novo u osób dotkniętych chorobą. Podczas gdy geny pełniące role w wielu procesach komórkowych powiązано z NDD, wiele wariantów wpływa na regulatory transkrypcji, co wyraźnie wskazuje na znaczenie regulowanej ekspresji genów dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania mózgu [5,6]. Ten przegląd skupia się na jednym regulatorze transkrypcji, KDM5C, który jest genetycznie zmieniony u osób z niepełnosprawnością intelektualną NDD, sprzężoną z chromosomem X, zespołem typu Claes-Jensena (OMIM#300534) (ryc. 1A; tabela 1). Zaburzenie to będziemy

nazywać zespołem Claesa-Jensena, choć należy zauważyć, że określano je również jako CJ-XLID, MRXSCJ i KDM5C-RD [7–10].

KDM5C jest jednym z czterech paralogicznych genów, KDM5A-D, które kodują strukturalnie podobne białka, które regulują transkrypcję (ryc. 1B). Geny KDM5 ulegają ekspresji w wielu tkankach, chociaż warto zauważyć, że KDM5C ulega ekspresji na wysokim poziomie w mózgu, co jest zgodne z tym, że odgrywa kluczową rolę w funkcjach poznawczych [11]. Najbardziej scharakteryzowanym sposobem, za pomocą którego KDM5C reguluje ekspresję genów, jest aktywność enzymatyczna demetylazy. W tej funkcji pośredniczą domeny Jumonji N (JmjN) i Jumonji C (JmjC), które enzymatycznie usuwają znaczniki di- i trimetylowe z lizyny 4 histonu H3 (H3K4me2/3) (ryc. 1) [12–15]. Cel demetylacji białka KDM5C, H3K4me2/3, znajduje się przede wszystkim wokół regionów promotorowych genów i koreluje z aktywacją transkrypcji [16]. Zgodnie ze swoją zdolnością do regulowania aktywności promotorów, KDM5C wiąże się z tymi elementami regulatorowymi, aby zmienić transkrypcję [7,8,17,18].

Klinicznie u mężczyzn z patogennymi wariantami genetycznymi w KDM5C niemal powszechnie rozpoznaje się ID (Tabela 1). Według najnowszego wydania DSM-5 diagnoza ID jest definiowana przez iloraz inteligencji (IQ) poniżej 70 wraz z deficytami w dwóch lub więcej zachowaniach adaptacyjnych, które istotnie wpływają na codzienne funkcjonowanie do 18 roku życia [19]. Zachowania adaptacyjne obejmują umiejętności konceptualne związane z językiem i rozwiązywaniem problemów, a także społeczne umiejętności w zakresie komunikacji interpersonalnej, osądu społecznego i empatii [19–21]. W diagnozie ID uwzględnia się również zdolność osób dotkniętych chorobą do samodzielnego wykonywania zadań niezbędnych do samoopieki, utrzymania zatrudnienia i odpowiedzialności podatkowej. Stopień ID obserwowany u mężczyzn z zespołem Claesa-Jensena waha się od łagodnego do ciężkiego, przy czym dzieci często również wykazują objawy choroby i częściej występują padaczka, agresja i opóźnienia ruchowe. Osoby mogą również prezentować cechy fizyczne, takie jak niski wzrost i cechy twarzoczaszki [22–25]. Zazwyczaj osoby z łagodnym ID mają IQ 50–70 i mają trudności z mową, czytaniem i pisanem, prostą arytmetyką i/lub przystosowaniem się do norm społecznych. Osoby z umiarkowanym i ciężkim ID mają IQ odpowiednio 35-50 i 20-40 i wykazują większe deficyty zachowań adaptacyjnych. Mogą dodatkowo wymagać codziennej pomocy przy zadaniach związanych z samoopieką i interakcjami społecznymi.

W przeciwieństwie do samców hemizygotycznych pod względem patogennych wariantów KDM5C, obraz kliniczny heterozygotycznych samic jest bardzo zróżnicowany i dopiero teraz zaczyna być szczegółowo opisywany. Podczas gdy do 50% kobiet nie ma widocznych deficytów, inne wykazują niepełnosprawność intelektualną, opóźnienie rozwoju, trudności w uczeniu się i mowie, zaburzenia równowagi hormonalnej i lęk [9,23,26–29]. Podstawa niepełnej penetracji objawów nie jest jasna, chociaż w przypadku innych genetycznych przyczyn zaburzeń poznawczych związanych z chromosomem X, takich jak zespół łamliwego chromosomu X, skrzywienie unieczynnienia chromosomu X może wpływać na nasilenie objawów u kobiet [30, 31]. Mimo że początkowo uważano, że unika on dezaktywacji chromosomu X [32], stopień ekspresji KDM5C z nieaktywnego chromosomu X wydaje się być bardzo zróżnicowany [33, 34]. Jest zatem

prawdopodobne, że zmienność inaktywacji KDM5C przyczynia się do nasilenia choroby u kobiet z zespołem Claesa-Jensena [26,28,35].

Patogenne warianty KDM5C zmieniają strukturę i funkcję neuronów

Istnieje bardzo niewiele opublikowanej literatury szczegółowo opisującej anatomiczne i funkcjonalne zmiany w mózgu, które występują u osób z zespołem Claesa-Jensena. U niektórych osób udokumentowano małą głowę, aw jednym przypadku rezonans magnetyczny ujawnił nieproporcjonalnie mały mózdzek [27, 36]; jednak ogólne zmiany w wielkości i strukturze mózgu nie wydają się być wspólnymi cechami tego zaburzenia. Aby lepiej zrozumieć powiązania między funkcją KDM5C a rozwojem mózgu, zastosowano kilka potężnych systemów modeli genetycznych. Należą do nich mysz *Mus musculus*, mucha ocetowa *Drosophila melanogaster* i nicienie *Caenorhabditis elegans*. Badania z wykorzystaniem tych modeli zwierzęcych sugerują, że KDM5C odgrywa istotną rolę w kilku różnych aspektach rozwoju i funkcji neuronów, z których wszystkie mogą przyczynić się do objawów klinicznych obserwowanych u osób z zespołem Claesa-Jensena.

W pierwszym modelu *in vivo* opracowanym do badania mechanizmów molekularnych i komórkowych leżących u podstaw zespołu Claesa-Jensena wykorzystano myszy. Podobnie jak ludzie, myszy kodują cztery paralogiczne geny *Kdm5*, a genetyczny nokaut połączonego z chromosomem X *Kdm5c* (*Kdm5cKO*) skutkuje cechami, które przypominają te obserwowane u pacjentów. Na przykład, hemizygotyczne samce myszy *Kdm5cKO* są mniejsze niż ich rodzeństwa z miotu typu dzikiego i wykazują deficyty w uczeniu się, pamięci i kontroli motorycznej, wykazując jednocześnie zwiększoną agresję i podatność na napady padaczkowe [7,8]. Heterozygotyczne samice myszy *Kdm5cKO* mają łagodniejsze fenotypy niż hemizygotyczne samce, są tylko nieznacznie mniejsze niż oczekiwano i wykazują łagodne deficyty uczenia się [8]. Podczas gdy mózgi dorosłych myszy *Kdm5cKO* nie wykazywały żadnych ogólnych defektów cytoarchitektonicznych, badania komórkowe wykazały, że neurony piramidalne z jądra migdałowatego podstawno-bocznego i hipokampu brzuszno wykazywały dendrytyczne defekty kręgosłupa [7,18]. Kolce dendrytyczne odbierają sygnały synaptyczne z aksonów sąsiednich neuronów i mogą się zmieniać w zależności od siły synaptycznej [37]. W szczególności wykazano, że osoby z różnymi NDD mają zmiany w liczbie i morfologii kolców dendrytycznych [38–40]. To, czy zmiany w strukturze dendrytycznej obserwowane u myszy z nokautem *Kdm5c* są wynikiem zmienionej transmisji synaptycznej, czy też takie defekty morfologiczne występują w innych podtypach neuronów, pozostaje ważnym i otwartym pytaniem.

Temat, czy KDM5C reguluje programy ekspresji genów niezbędne do aktywności synaptycznej, badano przy użyciu innego modelu zwierzęcego, *Drosophila*. W przeciwieństwie do myszy i ludzi *Drosophila* ma mniejszy genom, który koduje pojedynczą konserwatywną domenę zawierającą białko KDM5 ze wszystkich czterech paralogów ssaków (ryc. 1). Ponieważ około 70% ludzkich genów powodujących choroby jest zachowanych u *Drosophila*, jest ona szeroko stosowana w celu zapewnienia fundamentalnego wglądu w wiele zaburzeń, w tym NDD [41–43]. *Drosophila* została ostatnio opracowana jako model dla zespołu Claesa-Jensena,

przy czym wykazano, że KDM5 jest niezbędny do uczenia się skojarzeniowego i pamięci u dorosłych much [44,45]. Węzeł nerwowo-mięśniowy *Drosophila* larwal (NMJ) jest synapsą glutaminergiczną, funkcjonalnie podobną do pobudzającego połączenia synaptycznego w ludzkim mózgu [46]. Analizy genetyczne zwierząt zerowych wykazały, że KDM5 jest niezbędny w neuronach ruchowych do regulowania wielkości i liczby zawiązków synaptycznych w NMJ, a także do prawidłowego przekazywania synaptycznego [44]. Ponieważ zmieniona sygnalizacja glutaminergiczna została powiązana z szeregiem NDD [5,47], regulacja sygnalizacji synaptycznej za pośrednictwem KDM5C może przyczynić się do zmian poznawczych obserwowanych w zespole Claesa-Jensena.

Badania *Drosophila* i *C. elegans* sugerują, że KDM5C może również zmieniać łączność neuronalną poprzez regulację wzrostu aksonów i kierowanie. Podczas gdy larwa muszki *Drosophila* NMJ jest doskonałym systemem do badania morfologii i funkcji synaptycznych, ciało grzyba, kluczowa struktura uczenia się i pamięci w mózgu osoby dorosłej, jest dobrze ugruntowanym modelem do badania wzrostu i prowadzenia aksonów [46]. Zwierzęta pozbawione genu *kdms5* wykazują znaczne defekty strukturalne, które są spowodowane brakiem prawidłowych projekcji aksonów przez neurony tworzące ciało grzyba (komórki Kenyona) [48]. Podobny fenotyp opisano u robaków z mutacjami w pojedynczym genie *kdms5* (*rbr-2*), gdzie aksony między- i neuronów ruchowych wykazują zmienioną trajektorię [49]. Repertuar neuronów dotkniętych tymi defektami wzrostu i przewodnictwa w systemach much i robaków pozostaje do ustalenia, podobnie jak zakres, w jakim KDM5C reguluje ten proces w mózgu ssaków. Łącznie dane te dostarczają przekonujących dowodów na to, że KDM5C kontroluje więcej niż jeden aspekt rozwoju neuronalnego w wielu typach komórek i stadiach rozwojowych (ryc. 2).

Warianty KDM5C zmieniają programy transkrypcyjne w neuronach

Ponieważ białka z rodziny KDM5 regulują ekspresję genów, zmiany w krytycznych programach transkrypcyjnych prawdopodobnie leżą u podstaw cech klinicznych obserwowanych u osób z zespołem Claesa-Jensena. U różnych gatunków białka z rodziny KDM5 działają przede wszystkim jako modulatory ekspresji genów, a ich utrata prowadzi do niewielkich (w większości <2-krotnych) zmian w ekspresji dalszych genów docelowych [17,44,45,48–56]. Ta obserwacja sugeruje, że fenotypy wywołane przez allele KDM5C są wynikiem łącznego wpływu wielu stosunkowo niewielkich zmian w ekspresji genów. Warianty patogenne w KDM5C mogą zatem przyczyniać się do cech neurorozwojowych obserwowanych w zespole Claesa-Jensena, wpływając na wiele kluczowych programów transkrypcyjnych. Może to utrudnić zdefiniowanie celów transkrypcyjnych *in vivo* KDM5C, szczególnie przy porównywaniu próbek ludzkich, które mogą być genetycznie heterogeniczne. To wyzwanie zostało podkreślone w badaniu, w którym wykorzystano komórki od pacjentów z zespołem Claesa-Jensena [11]. Ponieważ ludzki mózg nie jest podatny na bezpośrednie testy w celu określenia funkcji KDM5C, transformowane komórki limfoblastoidalne od pacjentów hemizygotycznych dla alleli KDM5C zostały użyte do analizy transkrypcyjnej całego genomu i ukierunkowanej. Chociaż doprowadziło to do identyfikacji garstki genów, które były rozregulowane we wszystkich liniach komórkowych pochodzących od pacjentów, nie doprowadziło do stworzenia

testowalnych modeli tego, jak warianty w KDM5C mogą wpływać na funkcje poznawcze i zachowanie. Chociaż łatwo dostępne i hodowane komórki, użycie komórek limfoidalnych może skomplikować interpretację tych danych, ponieważ mogą one tylko częściowo podsumować wszystkie działania regulacyjne genów KDM5C w mózgu. Ponadto różnice w tle genetycznym między osobami z zespołem Claesa-Jensena a grupą kontrolną mogą utrudnić wykrycie niewielkich zmian w ekspresji genów. Warto również zauważyć, że wiele kluczowych zmian transkrypcyjnych prawdopodobnie wystąpi podczas rozwoju, a zatem mogą zostać pominięte w badaniach z wykorzystaniem dojrzałych typów komórek pobranych od pacjentów.

Organizmy modelowe dostarczają genetycznie kontrolowanych systemów, które nadają się do badań mających na celu zrozumienie, w jaki sposób KDM5C reguluje ekspresję genów w typach komórek neuronalnych. Rzeczywiście, analizy transkryptomyczne myszy i much ujawniły interesujący wgląd w możliwe mechanizmy przyczyniające się do zespołu Claesa-Jensena. Zgodnie z zakresem funkcji neuronalnych, które są fenotypowo zmienione przez utratę *Kdm5c* u myszy lub jego ortologów u *Drosophila* i *C. elegans*, KDM5C może regulować różne odrębne programy transkrypcyjne. W niektórych kontekstach zmiany ekspresji genów obserwowane po utracie KDM5C wydają się odpowiadać oczekiwaniom opartym na obserwowanych deficytach układu nerwowego. Na przykład, zgodnie ze swoją rolą w budowie i funkcji synaptycznej u myszy i much, KDM5C reguluje ekspresję genów zaangażowanych w plastyczność synaptyczną i uwalnianie neuroprzekaźników [7,44,57]. Podobnie, znane regulatory wzrostu aksonów, takie jak białko wiążące cytoskielet aktynowy *Wasp-1* i regulator transkrypcji *Prospero*, okazały się być kluczowymi mediatorami defektów przewodnictwa neuronalnego obserwowanych u robaków i much [48,49].

Inne zmiany w programach ekspresji genów regulowanych przez KDM5C były bardziej zaskakujące. Na przykład zmiany ekspresji genów w hipokampie myszy *Kdm5c*KO ujawniły derepresję znacznej liczby genów, których ekspresja jest normalnie ograniczona do linii zarodkowej [8]. Ta sygnatura ekspresji genów może być istotna dla neuropatologii zespołu Claesa-Jensena, ponieważ stwierdzono, że geny wzbogacone w linię zarodkową ulegają derepresji w mysich modelach innych NDD, takich jak zespół Kleefstry i zespół Retta [58–60]. Dodatkowym procesem komórkowym, który został odkryty przez analizy szczepu *Drosophila* niosącego wariant związany z pacjentem w ortologu muchy KDM5C, była regulacja genów białek rybosomalnych [55]. Właściwa kontrola translacji ma kluczowe znaczenie dla funkcji neuronów, a deficyty w tym procesie obserwuje się u osób z innymi dziedzicznymi postaciami zaburzeń poznawczych, w tym zespołem łamliwego chromosomu X, ASD i chorobą Alzheimera [61–70]. Sugeruje to, że zmieniona translacja może być powszechnym mechanizmem patogenetycznym podzbioru zaburzeń poznawczych, do których należy zespół Claesa-Jensena. Zgodnie z możliwością, że regulacja translacji może być zachowana u kręgowców, dane ChIP z hodowanych embrionalnych neuronów korowych myszy pokazują, że KDM5C wiąże się z regionem promotorowym większości genów białek rybosomalnych [7]. Zarówno niewłaściwa ekspresja genów linii zarodkowej, jak i zmieniona ekspresja genów białek rybosomalnych mogą zakłócać strukturę i funkcję neuronów, przyczyniając się w ten sposób do zmian poznawczych obserwowanych u osób z zespołem Claesa-Jensena.

Wykorzystanie organizmów modelowych do odkrycia zakłóconych mechanizmów regulacyjnych KDM5C w zespole Claesa-Jensena

Ogólnie przyjmuje się, że aktywność demetylazy histonowej KDM5C jest głównym środkiem regulującym ekspresję genów i że utrata tej aktywności prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych. Ta hipoteza jest atrakcyjna, ponieważ wskazuje na potencjalny sposób na ukierunkowane terapie dla osób z zespołem Claesa-Jensena. Najbardziej przekonujące dane na poparcie tego modelu pochodzą z badania pokazującego, że fenotypy uczenia się i pamięci hemizygotycznych myszy Kdm5cKO są atenuowane przez genetyczne obniżenie poziomu jednego z enzymów, który odkłada znak H3K4me3, KMT2A [18]. Potwierdzające dowody pochodzą z badań z wykorzystaniem modelu *Drosophila* zespołu Claesa-Jensena. Analizy szczepu muchy specyficznemu pozbawionemu aktywności demetylazy histonowej KDM5 wykazały, że ta funkcja enzymatyczna jest niezbędna zarówno dla prawidłowego funkcjonowania synaptycznego w NMJ larw jak i dla uczenia się i pamięci u dorosłych [44,45,55]. Podobnie defekty prowadzenia aksonów obserwowane u *C. elegans* są spowodowane utratą aktywności katalitycznej KDM5 [49]. Co ważne, dane te są zgodne z ogólną obserwacją, że ścisła regulacja poziomów H3K4me3 wydaje się mieć kluczowe znaczenie w mózgu, ponieważ mutacje w innych regulatorach tego znacznika chromatyny obserwuje się również u osób z NDD [71].

Istnieje jednak coraz więcej dowodów na to, że KDM5C może wpływać na programy transkrypcyjne krytyczne dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania neuronów za pomocą środków nieenzymatycznych. Chociaż niektóre mutacje zmiany sensu w ludzkim KDM5C osłabiają w pewnym stopniu jego aktywność enzymatyczną *in vitro*, nie jest to powszechnie prawdą, ponieważ dwie mutacje związane z pacjentem nie powodują zmniejszenia funkcji demetylazy (Tabela 1) [14,15,35]. Co ciekawe, warianty zmiany sensu, które nie wpływają na aktywność demetylazy KDM5C *in vitro*, występują w dwóch różnych regionach białka. Wariant D87G znajduje się na końcu N domeny interakcji bogatej w A/T (ARID), która może wiązać zarówno sekwencje DNA bogate w A/T, jak i C/G *in vitro* [72,73]. Chociaż ta zmiana może zmienić zdolność KDM5C do rekrutacji do niektórych genów docelowych, badania modelowania strukturalnego sugerują, że jest mało prawdopodobne, aby wariant ten wpływał na wiązanie DNA za pośrednictwem ARID [74]. Zamiast tego zmiana ta może wpłynąć na interakcje białko-białko niezbędne dla KDM5C do regulowania ekspresji genów docelowych. Drugi wariant, R1115H, występuje w regionie o nieznanym kierunku C-końca KDM5C. Podobnie jak D87G, ta zmiana może zmienić krytyczne interakcje białko-białko. Dodatkowe dowody potwierdzające rolę nieenzymatyczne pochodzą z *Drosophila*, gdzie regulacja wzrostu aksonów i kierowanie przez KDM5 w komórkach Kenyona zachodzi niezależnie od aktywności demetylazy [48]. Dokładny sposób, w jaki białka z rodziny KDM5 regulują ekspresję genów neuronalnych poprzez mechanizmy nieenzymatyczne, wciąż nie jest jasne. Jednak udział dodatkowych mechanizmów regulacji genów przez KDM5C w liniach neuronalnych nie jest zaskakujący, biorąc pod uwagę wielodomenową naturę tej rodziny białek (ryc. 1). Rzeczywiście, istnieją obecnie znaczne dowody na to, że wszystkie białka z rodziny KDM5 mogą regulować ekspresję genów za pomocą wielu mechanizmów, takich jak interakcja z deacetylazami lizynowymi i

remodelerami chromatyny [49,75,76]. Dane te podkreślają złożoną naturę ekspresji genów regulowanej przez KDM5 i sugerują, że może istnieć więcej niż jeden sposób, w jaki mutacje w genach rodziny KDM5 mogą prowadzić do fenotypów poznawczych.

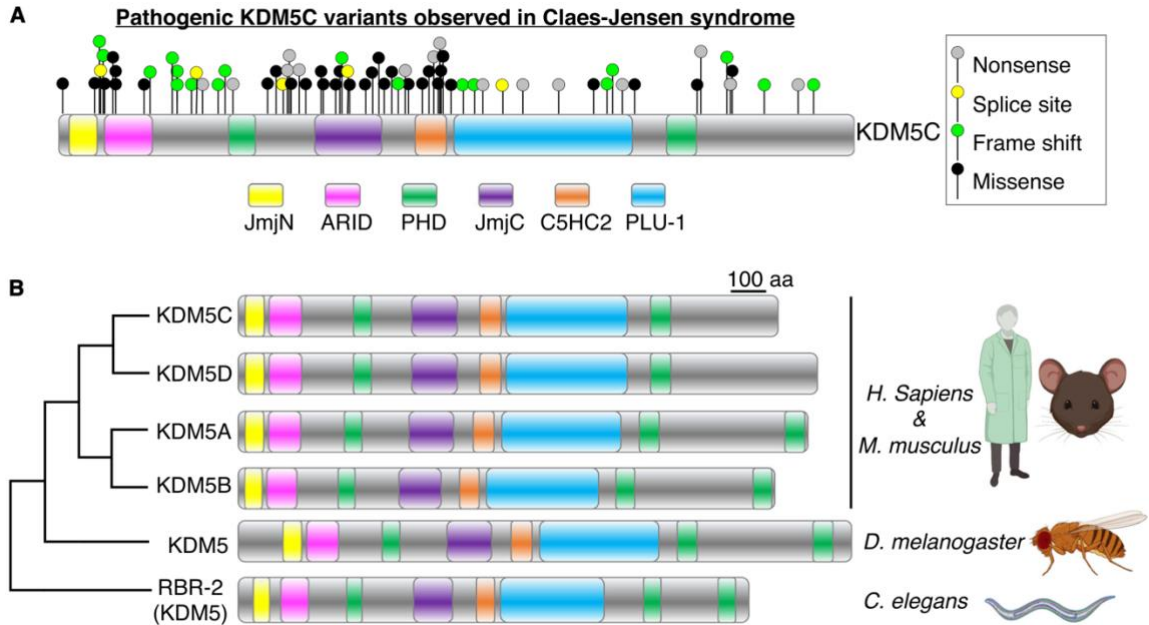
Wnioski i perspektywy

Od czasu pierwszej molekularnej identyfikacji wariantów KDM5C u pacjentów z ID w 2005 roku [10] u osób z NDD zidentyfikowano wiele dodatkowych alleli patogennych. Niedawno stało się również jasne, że bardziej ogólną cechą paralogów KDM5 może być regulacja krytycznych funkcji neuronalnych. Przede wszystkim warianty w KDM5B zaobserwowano ostatnio u osób z NDD i mogą skutkować cechami klinicznymi, które nakładają się, ale nie są identyczne z tymi obserwowanymi u osób z zespołem Claesa-Jensena [5,77–81]. Pomimo wyraźnego powiązania między białkami KDM5 a funkcjami poznawczymi, wciąż musimy się wiele nauczyć o tym, jak te białka funkcjonują molekularnie, aby koordynować programy ekspresji genów, które są potrzebne do rozwoju mózgu. Na przykład nadal brakuje nam podstawowej wiedzy na temat tego, w jaki sposób białka KDM5 są rekrutowane do ich docelowych promotorów, oprócz tego, z jakimi białkami wchodzi w interakcje, co ułatwia ich funkcje regulacyjne transkrypcji. Możliwe jest również, że KDM5C działa poprzez środki nietranskrypcyjne, wpływając na rozwój i funkcjonowanie neuronów. Kluczem do tych fundamentalnych odkryć będzie zastosowanie systemów modeli zwierzęcych. Ponadto istnieje wiele emocji związanych z rozwojem modeli organoidalnych generowanych z indukowanych przez człowieka pluripotencjalnych komórek macierzystych. Organoidy mózgowe podsumowują niektóre strukturalne i molekularne aspekty rozwoju mózgu i są coraz częściej wykorzystywane do zrozumienia podstaw NDD [82–87]. Oczekuje się zatem, że analizy organoidów uzupełnią badania na organizmach modelowych, aby zapewnić pełniejsze zrozumienie wpływu określonych alleli pacjenta na rozwój i funkcję neuronów. Ta podstawowa wiedza z kolei doprowadzi do opracowania terapii celowanych, aby pomóc osobom z zespołem Claesa-Jensena.

Podziękowanie

Dziękujemy członkom laboratorium Secombe za pomocne dyskusje i opinie na temat tej recenzji. JS jest wspierany przez National Institutes of Health (NIH) R01GM112783, R01AG053269 i P50HD105352 oprócz nagrody zawodowej Irma T. Hirschl, a HAMH jest wspierany przez NIH Ruth L. Kirschstein National Research Service Award F31NS110278.

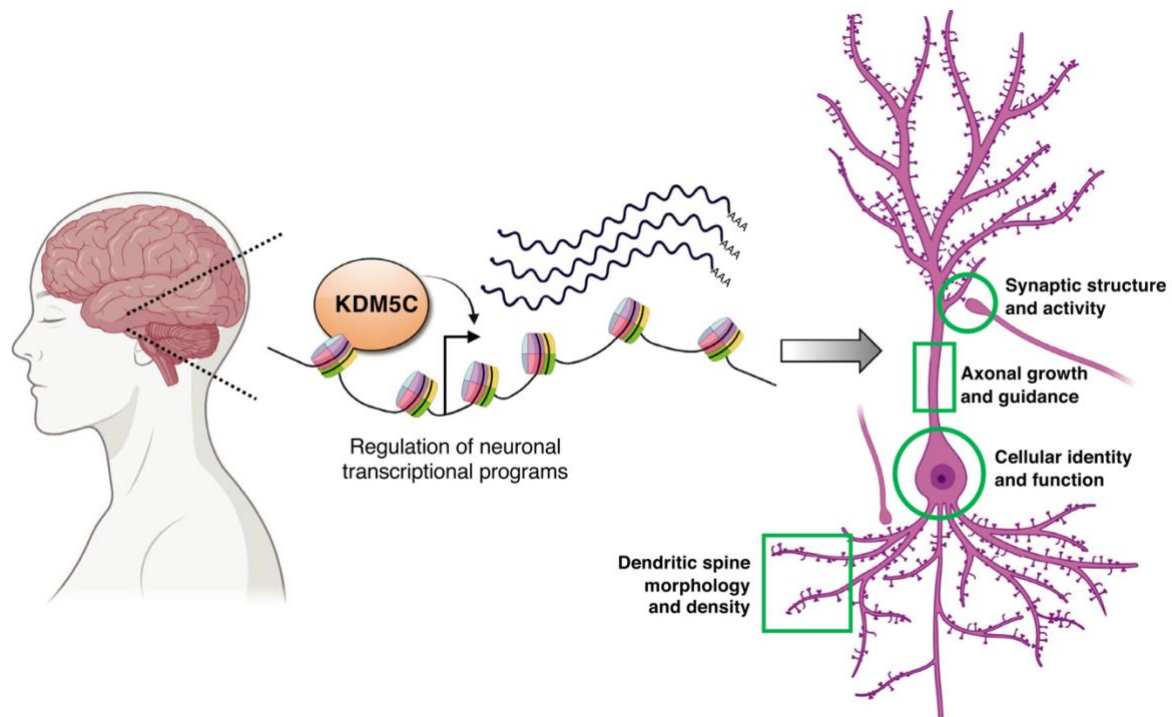
Ryc.1 Patogenne warianty KDM5C obserwowane w zespole Claesa-Jensena



Ryc. 1. Gen KDM5C, który jest genetycznie zmieniony u osób z zespołem Claesa-Jensena, koduje konserwowane białko. (A) Warianty genetyczne obserwowane u osób z zespołem Claesa-Jensena. Rodzaje zmian genetycznych są oznaczone kolorowymi kółkami, z missense na czarno, przesunięciem ramki na zielono, miejscem splicingu na żółto, a nonsensowne warianty na szaro. Szczegóły każdego wariantu można znaleźć w Tabeli 1. (B) Zależność filogenetyczna między czterema paralogicznymi białkami rodziny KDM5 u ludzi a pojedynczymi ortologami u much i robaków. Domeny są pokazane w kolorowych ramkach. Obrazy zwierząt wygenerowane za pomocą Biorender.com.

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

Tabela 1. Warianty KDM5C obserwowane u osób z zespołem Claesa-Jensena. Rodzaj wariantów i odpowiadająca im zmiana w kodowanym białku obserwowana u mężczyzn i/lub kobiet z zespołem Claesa-Jensena. W przypadku wariantów zmiany sensu wskazano przewidywane domeny, na które wpływa zmiana aminokwasu. W stosownych przypadkach wskazano również wpływ na aktywność demetylaza in vitro. Symbol „-” oznacza, że ustalono nieznanie.



Ryc. 2. Funkcje neuronalne KDM5C, które mogą przyczynić się do powstania zespołu Claesa-Jensena. KDM5C jest regulatorem transkrypcji wymaganym w kilku różnych aspektach rozwoju i funkcji neuronów w oparciu o badania na modelach zwierzęcych (myszy, muchy i robaki). Szczegóły znajdziesz w tekście. Model stworzony za pomocą Biorender.com.