

SÍNDROME KABUKI

BASE GENÉTICA

VERONICA SEIDEL

GENÉTICA CLÍNICA – PEDIATRÍA

HGU GREGORIO MARAÑÓN

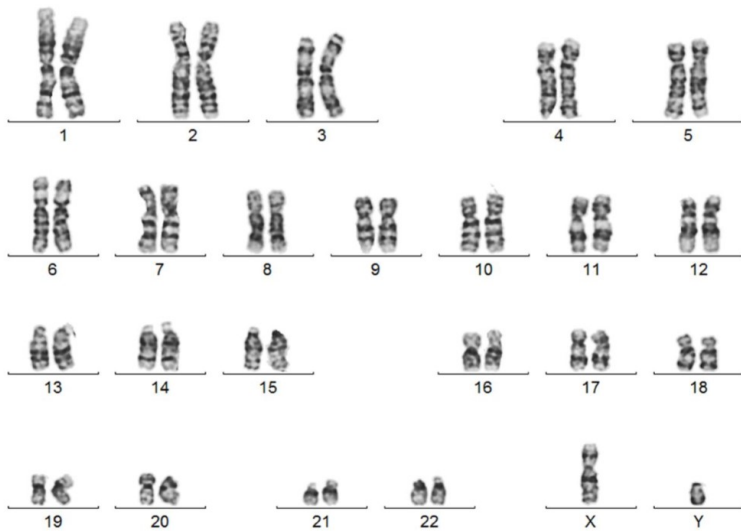
Iª Jornada sobre Síndrome Kabuki - 6 de octubre de 2017

GENÉTICA – APUNTES DE HISTORIA

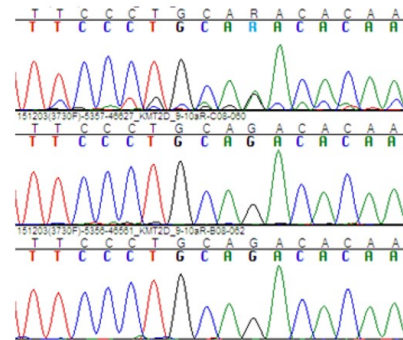
- Descripción clínica (1ª publicación médica) 1866: Síndrome de Down
 - Base biológica: material hereditario
 - *Citogenética convencional* (cariotipo) 1955 1959: Cromosoma 21 extra
 - *Genética molecular*: Secuenciación Sanger 1977 1981: Síndrome Kabuki
 - Proyecto Genoma Humano 1990-2003
 - MLPA (fragmentos pequeños) Epigenética
 - Cariotipo molecular (array CGH)
 - Secuenciación *masiva* (NGS) 2009 2010: Identificado gen *MLL2*
2013: 2º gen *KDM6A*
- Veronica
Medicina
Pediatría
Genética Clínica

CROMOSOMAS Y GENES

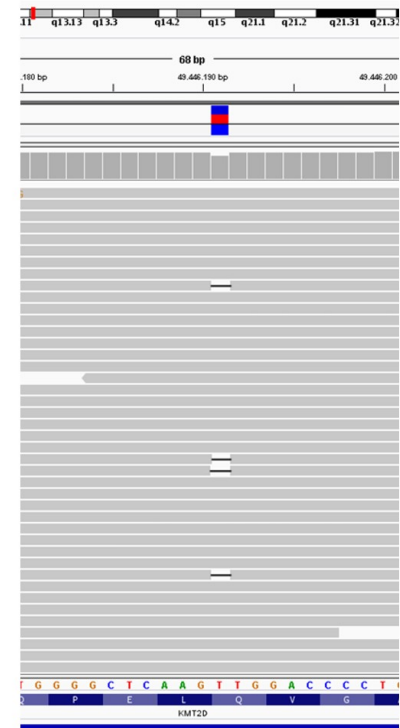
Cariotipo convencional



Secuenciación Sanger: Mutación KDM6A:c.1275delA (p.Gln425Hisfs*10) *de novo*

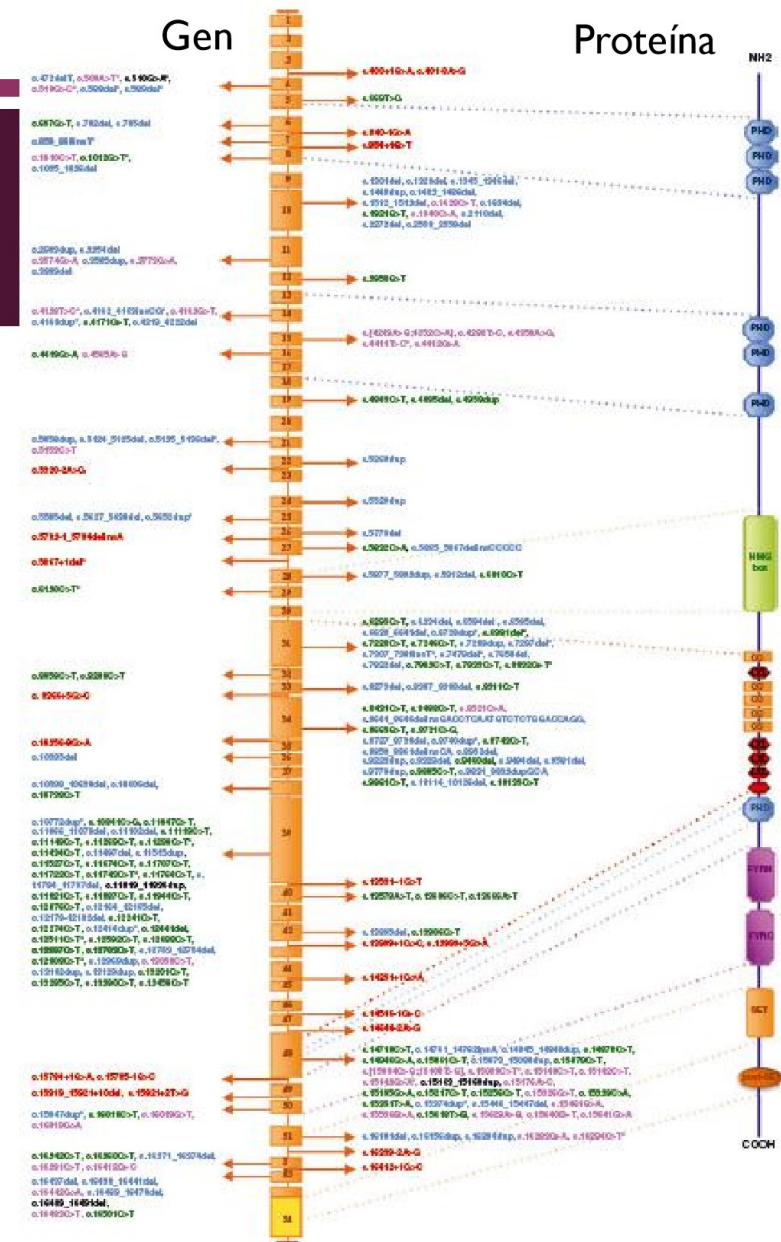


NGS: Mutación KMT2D en mosaico



GEN *KMT2D*:

- Histone-lysine *N*-MethylTransferase 2D (antes *MLL2*)
- Causa en 56-75% de los casos
- Casi siempre esporádico; herencia autosómica dominante en casos familiares (casos de mosaicismo en progenitor/a)
- 19419 pares de bases - 54 exones - 5537 aminoácidos
- Mutaciones que producen “pérdida de función”
 - Sin sentido (nonsense)
 - Cambio de marco de lectura (frameshift)
 - Cambio de sentido (missense)
 - Lugar de splicing
 - Deleción/ duplicación intragénica
- Más de 100 mutaciones patogénicas descritas
- No clara relación genotipo-fenotipo
- Región C-terminal: actividad y estabilidad

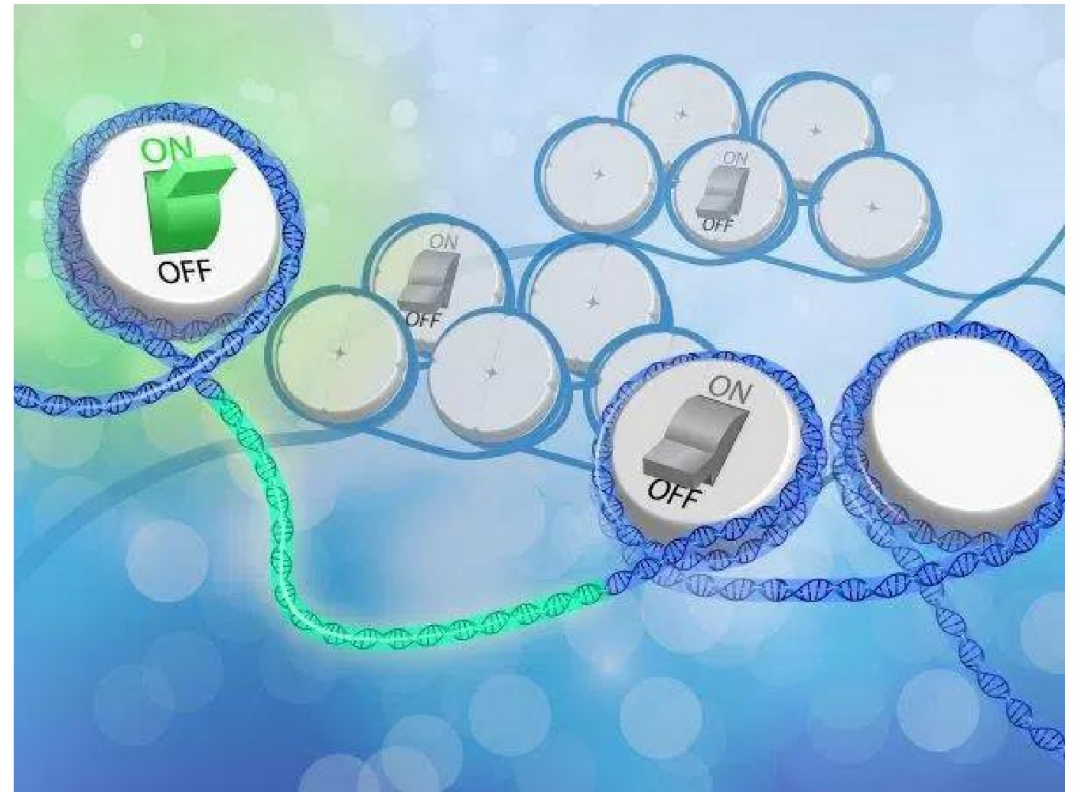


EPIGENÉTICA

“Epi”:sobre – encima del ADN

Cómo se regula la expresión de los genes durante el desarrollo y la proliferación celular sin alterar la secuencia del ADN.

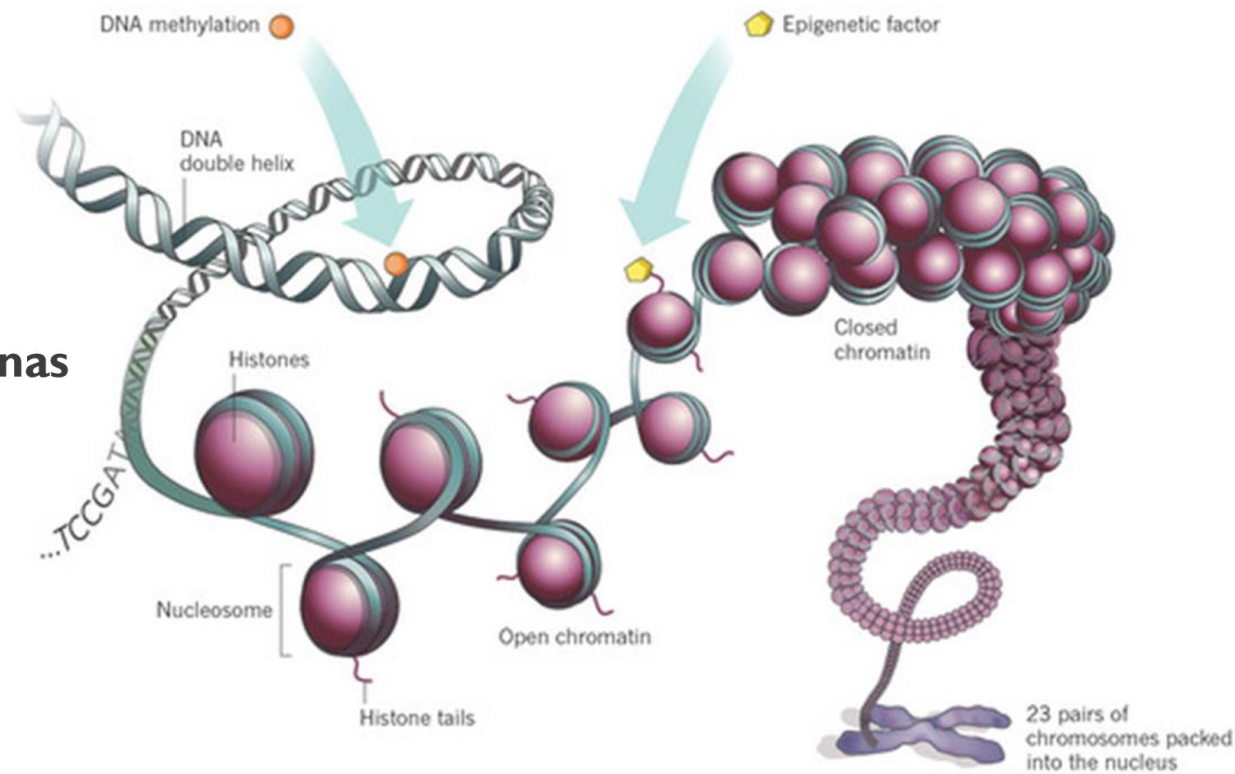
Los 20000 genes humanos no están activos continuamente en todos los tejidos.



EPIGENÉTICA

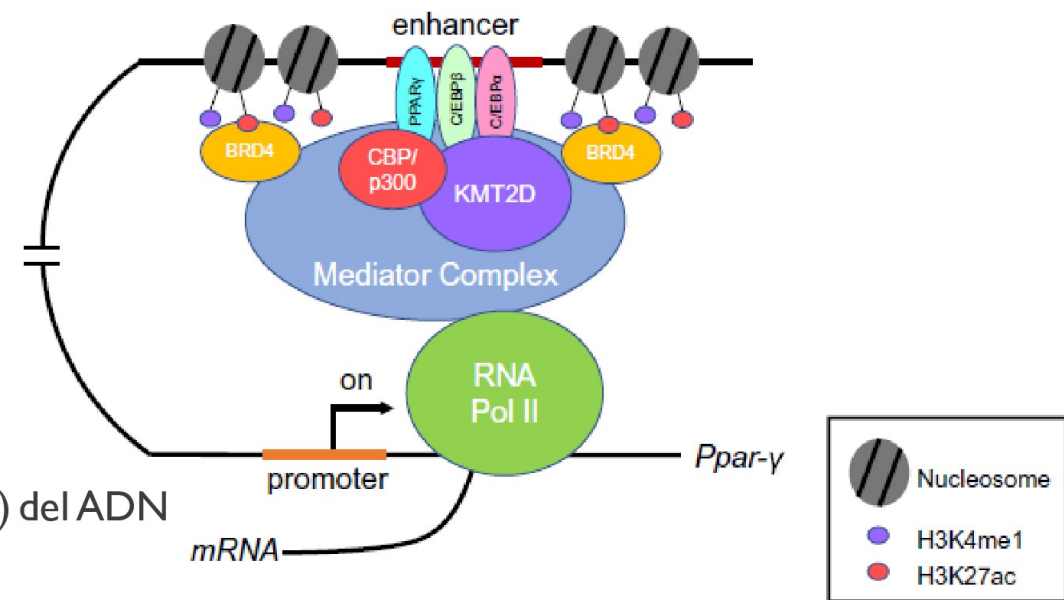
Mecanismos de regulación epigenética:

- Remodelación de la cromatina
- **Modificaciones covalentes de las histonas**
- Metilación del ADN



EPIGENÉTICA: MODIFICACIÓN DE HISTONAS

- 5 histonas
 - Varios tipos de modificación bioquímica
 - Mediante diferentes complejos
-
- Por ejemplo: Metiltransferasas de H3K4
 1. Metilación de histonas del nucleosoma
 2. Marca regiones promotoras y potenciadoras (enhancer) del ADN
 3. Activando la transcripción de genes específicos

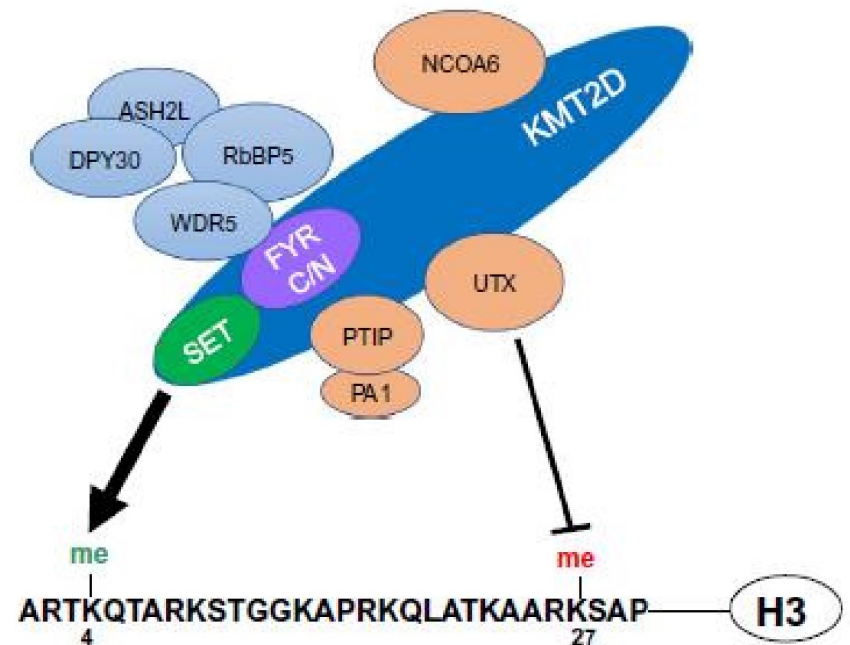


MODIFICACIÓN DE HISTONAS

- Otros síndromes de anomalías congénitas múltiples y / o discapacidad intelectual por mutación en genes relacionados con modificación de histonas:
 - Síndrome Wiedemann-Steiner – KMT2A (metiltransferasa)
 - Síndrome Rubinstein-Taybi – CREBBP (acetilación)
 - Síndrome de Sotos – NSD1 (metiltransferasa)
 - Síndrome Wolf-Hirschhorn – Deleción 4p genes contiguos, entre ellos NSD2 (metiltransferasa)
 - Síndrome Kleeftstra – EHMT1 (metiltransferasa)
 - CHARGE – CHD7 (remodelamiento de histonas)

COMPLEJO PROTEICO KMT2D

- KMT2D: H3K4 (mono)**metil** transferasa
 - Añade un grupo metilo al AA lisina (K) en posición 4 de H3
 - A través de la región SET
- UTX (KDM6A): Lysine DeMethylase 6A
 - **Demetila** lisina (K) en posición 27 de la histona 3

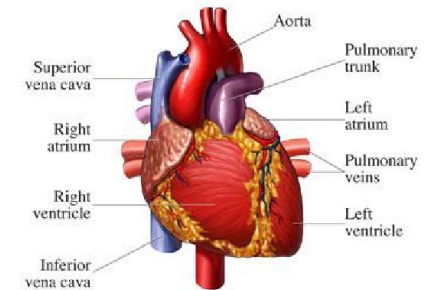
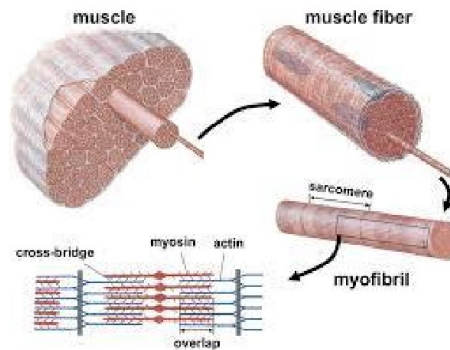


FUNCIONES KMT2D

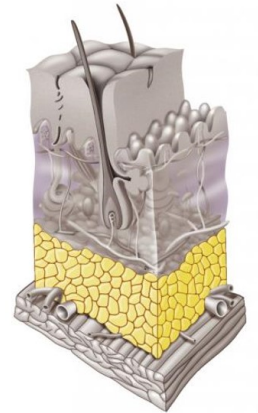
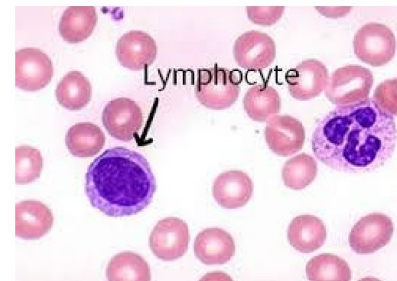
¿UN GEN – UNA PROTEÍNA – UNA FUNCIÓN?

- Elemento de regulación genómico

- Desarrollo
- Diferenciación celular
- Metabolismo
- Supresión tumoral



Expresión génica específica a tipos celulares



HETEROGENEIDAD GENÉTICA

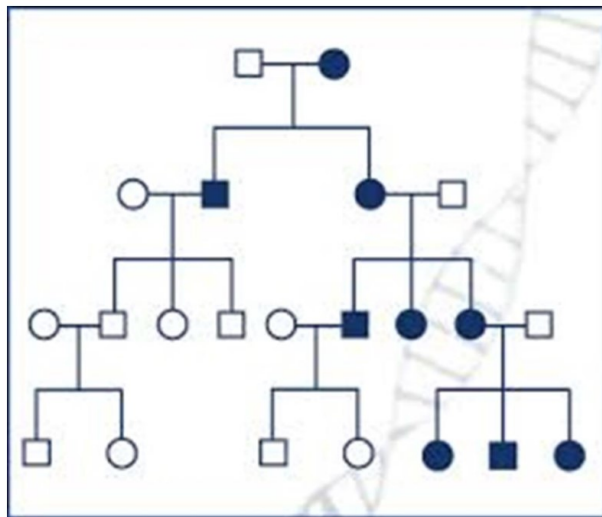
- KDM6A: 5% de los casos
 - Herencia ligada al X – Se comporta como dominante
 - Alteración: deleción (%), mutación puntual
- 20% queda sin confirmación molecular
- Genes nuevos Kabuki-like
 - HNRNPK (9q21.32): Síndrome Au-Kline (5 casos)
 - Solapamiento: rasgos faciales/ Diferencias: surcos en palmas y plantas; heterotopia nodular
 - Procesos varios de regulación de expresión génica
 - RAPIA (1p13.2) en homocigosis (1 caso) y RAPIB (12q15) en heterocigosis (1 caso): RAS-related Protein. Comparten rasgos faciales, microcefalia y talla baja.



RIESGO DE TRANSMISIÓN

KMT2D

- Herencia autosómica dominante
- 50% riesgo en cada embarazo



KMD6A

- Herencia ligada al X
- Las mujeres transmiten con riesgo de 50%
- Los hombres transmiten a todas sus hijAs

COMENTARIOS RESUMEN

- Síndrome Kabuki: Heterogeneidad genética
- Genes relacionados con regulación de la expresión génica durante desarrollo y diferenciación de tejidos
- Generalmente esporádico aunque hay casos familiares
- Patrón de herencia según el gen causal
 - *KMT2D*: Autosómica dominante - Riesgo de transmisión 50%
 - *KDM6A*: Ligado al cromosoma X – 50% riesgo para cada hijo/a de mujer afecta/ Todas las hijas de varón afecto afectas (aunque en menor medida)
- Métodos de diagnóstico molecular: Secuenciación (Sanger o masiva) + MLPA de ambos genes
- Investigación en marcha: Estudiar mecanismos, buscar tratamientos

BIBLIOGRAFÍA

- Makrythanasis P, et al. *MLL2* mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype–phenotype study. *Clin Genet* 2013.
- Ng, Sarah B., et al. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet.* 2010 42(9): 790–793.
- Lederer, D., et al. Deletion of *KDM6A*, a histone demethylase interacting with *MLL2*, in three patients with Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet* 2012 13;90(1):119-24
- Miyake, N. et al. *KDM6A* Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *HUMAN MUTATION* 2013, Vol. 34 (1): 108–110.
- Micale L., et al. Molecular Analysis, Pathogenic Mechanisms, and Readthrough Therapy on a Large Cohort of Kabuki Syndrome Patients. *Hum Mutat* 35:841–850, 2014
- M. Van Laarhoven, P. et al. Kabuki syndrome genes *KMT2D* and *KDM6A*: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development. *Hum Molec Genetics*, 2015, Vol. 24, No. 15 4443–4453.
- Lange L., et al. A *de novo* frameshift in *HNRNPK* causing a Kabuki-like syndrome with nodular heterotopia. *Clin Genet* 2016; 90: 258–262
- Miyake, N: et al. A case of atypical Kabuki syndrome arising from a novel missense variant in *HNRNPK*. *Clin Genet.* 2017:1–2.
- Froimchuk E, et al. Histone H3 lysine 4 methyltransferase *KMT2D*. *Gene* 2017 627:337–342.

GRACIAS

Agradecimientos

Pilar AEFA-Kabuki

F. Santos

Sixto García

Anna Cueto

Miguel del Campo



POSIBLES TERAPIAS

Terapia génica dificultosa debido al gran tamaño del gen

- Ensayo en laboratorio *in vitro*
- Mecanismo “readthrough” lectura a través mediante gentamicina
- Para mutaciones nonsense en KMT2D y KDM6A (14 mutaciones)
- Resultados: Gran variabilidad en la respuesta ¿?

Hum Mutat 35:841–850, 2014