

Kabuki-Syndrom: Neue Gene und molekulare Mechanismen

Hintergrund

Das Kabuki-Syndrom (KS; OMIM 147920, 300867) ist ein klassisches, klinisch gut untersuchtes Fehlbildungssyndrom mit charakteristischen kraniofazialen Merkmalen: verlängerten Lidspalten mit Eversion des äußeren Drittels des Unterlides; bogenförmigen, breiten, im lateralen Drittel spärlichen bzw. eingekerbten Augenbrauen; kurzer Columella mit flacher Nasenspitze; großen, abstehenden oder becherförmigen Ohren. Diese treten u.a. in Kombination mit variabler geistiger Behinderung, postnatalem Kleinwuchs, persistierenden Fingerbeerenpolstern und Anomalien des Urogenitaltraktes auf. Als genetische Ursache liegen bei ca. 50 % der Patienten Mutationen im *KMT2D*-Gen zu Grunde, bei ca. 13 % der Patienten ohne *KMT2D*-Mutationen sind Veränderungen des *KDM6A*-Gens verantwortlich.

Neue Kabuki-Gene: *RAP1A*, *RAP1B*

Neben den bekannten KS-Genen *KMT2D* und *KDM6A* haben wir bei einzelnen Patienten Mutationen in den Genen *RAP1A* und *RAP1B* gefunden und konnten durch In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen in Zellsystemen und im Zebrafischmodell nachweisen, dass diese ursächlich an der Entstehung des Kabuki-Syndroms beteiligt sind.

Aufschlüsselung der molekularen Mechanismen

KMT2D und *KDM6A* agieren in einem Multiproteinkomplex, der die transkriptionelle Aktivierung von Genen durch epigenetische Modifikation zur Aufgabe hat [1,2,3]. *KMT2D* sorgt dabei für die Platzierung aktivierender Methylierungssignale an Histon 3 Lysin 4 (H3K4), während *KDM6A* die Demethylierung und damit die Entfernung repressiver Signale an H3K27 katalysiert [4]. Wir konnten gemeinsam mit unseren Kollaborationspartnern anhand von Untersuchungen in Patientenfibroblasten, embryonalen Fibroblasten einer *Kmt2d*-Knockout-Maus und in einem Morpholino-Knockdown-Zebrafischmodell zeigen, dass *RAP1A* und *RAP1B* ursächlich an der Entstehung des KS beteiligt sind und dass Mutationen in diesen und den bekannten Kabuki-Genen Abweichungen im MEK-ERK Signalweg verursachen. Außerdem stellten wir fest, dass das Aktinskelett und die Zellinterkalation im Knockdown-Zebrafischmodell der drei Gene *RAP1A*, *KMT2D* und *KDM6A* gestört sind, ein zellulärer Defekt der nicht nur die skelettalen Auffälligkeiten, sondern auch Teilaspekte anderer Organfehlfunktionen erklären könnte, wie z.B. Herzfehler und neurologische Auffälligkeiten.

Unsere Publikationen zum Kabuki-Syndrom

Mutation Update for Kabuki syndrome genes *KMT2D* and *KDM6A* and further delineation of X-linked Kabuki syndrome subtype 2.

Bögershausen N, Gatinos V, Riehm V et al. *Hum. Mutat.* 2016, doi: 10.1002/humu.23026. [Epub ahead of print].

An unusual presentation of Kabuki syndrome: orbital cysts, microphthalmia, and cholestasis with bile duct paucity.

Bögershausen N, Altunoglu U, Beleggia F, et al. *Am. J. Med. Genet. A* 2016, doi: 10.1002/ajmg.a.37931 [Epub ahead of print].

RAP1-mediated MEK/ERK pathway defects in Kabuki syndrome.

Bögershausen N, Tsai IC, Pohl E et al. *J Clin Invest* 2015, 125(9):3585-99.

CHARGE and Kabuki syndromes: a phenotypic and molecular link.

Schulz Y, Freese L, Mänz J et al. *Hum Mol Genet* 2014, 23(16):4396-405.

Skirting the pitfalls: a clear-cut nomenclature for H3K4 methyltransferases.

Bögershausen N, Bruford E, Wollnik B. *Clin Genet* 2013, 83:212-214.

Unmasking Kabuki Syndrome.

Bögershausen N, Wollnik B. *Clin Genet* 2013, 83:201-211.

A mutation screen in patients with Kabuki syndrome.

Li Y, Bögershausen N, Alanay Y et al. *Hum Genet* 2011, 130:715-724.

Aktuelle Arbeiten: Kabuki-Syndrom und Adipositas

Durch Mutationen in *KMT2D* und *KDM6A* lässt sich das KS bei ca. 60 % der Patienten molekulargenetisch erklären. Wir gehen deshalb davon aus, dass es (neben Differentialdiagnosen bei einigen Patienten) noch bislang unbekannte, für das KS ursächliche Gene geben wird. Solche ursächlichen Gene/Mutationen möchten wir mittels Trio-Exomsequenzierung aufdecken. Daneben arbeiten wir daran, wichtige Teilaspekte der Pathogenese des KS zu entschlüsseln. So zeigen Patienten mit Kabuki-Syndrom z.B. typischerweise auch eine zunehmende Adipositas. Daher planen wir, an induzierten pluripotenten Stammzellen und mittels CRISPR/Cas9 erzeugten Zellsystemen die Adipozytendifferenzierung und –stoffwechselfunktion bei KS-Patienten weiter zu erforschen.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Bernd Wollnik, bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de; Dr. Nina Bögershausen, nina.boegershausen@med.uni-goettingen.de

Literatur

1. Cho Y-W, Hong T, Hong S, et al. PTIP associates with MLL3- and MLL4-containing histone H3 lysine 4 methyltransferase complex. *J Biol Chem.* 2007;282(28):20395-20406.
2. Issaeva I, Zonis Y, Rozovskaia T et al. Knockdown of ALR (MLL2) reveals ALR target genes and leads to alterations in cell adhesion and growth. *Mol Cell Biol.* 2007;27:1889-1903.
3. Smith E, Lin C, Shilatfard A. The super elongation complex (SEC) and MLL in development and disease. *Genes & Dev.* 2011;25:661-672.
4. Agger K, Cloos PAC, Christensen J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development. *Nature* 2007;449(7163):731-734.