

## Paper of the month, August 2015

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

Bögershausen N, Tsai IC, Pohl E, Kiper PÖ, Beleggia F, Percin EF, Keupp K, Matchan A, Milz E, Alanay Y, Kayserili H, Liu Y, Banka S, Kranz A, Zenker M, Wieczorek D, Elcioglu N, Prontera P, Lyonnet S, Meitinger T, Stewart AF, Donnai D, Strom TM, Boduroglu K, Yigit G, Li Y, Katsanis N, Wollnik B.

J Clin Invest. 2015 Sep 1;125(9):3585-99. Epub 2015 Aug 17.

---

Ein wesentliches Dilemma seltener Erkrankungen sind die oftmals unzureichenden therapeutischen Optionen. Wirklich kausale Therapien – wie die Gentherapie – stecken noch in den Kinderschuhen. So kann selbst bei Entschlüsselung der molekularen Erkrankungsursache oft nur symptomatisch behandelt werden. Nichtsdestotrotz kann das Verständnis der Pathophysiologie in innovative Therapien münden. Ein entsprechendes Beispiel bietet eine aktuelle Arbeit aus dem FACE-Net.

Die Gruppe um Bernd Wollnik beschäftigt sich mit dem Kabuki-Syndrom, welches durch Entwicklungsstörungen sowie verschiedene kongenitale Anomalien gekennzeichnet ist. Ursächlich sind meist Mutationen in zwei Genen, *KMT2D* bzw. *KDM6A*, der genaue Pathomechanismus ist jedoch unklar. In der vorgestellten Arbeit beschreiben Bögershausen und Kollegen nun Mutationen in zwei neuen Genen bei Patienten mit Kabuki-Syndrom bzw. Kabuki-ähnlichem Phänotyp: *RAP1A* sowie *RAP1B*. Die Mutationen führen jeweils zu Veränderungen im MEK/ERK-Signalling sowie im Zytoskelett. Knockdown der Gene in Zebrafischen verursacht einen vergleichbaren Phänotyp und ebenfalls Störungen im MEK/ERK-Signalling. Weiterhin konnte die Gruppe zeigen, dass *KMT2D* und *KDM6A* – die beiden wichtigsten bekannten Kabuki-Syndrom-Gene – ebenfalls über den MEK/ERK-Signalweg wirken. Entsprechend kann eine pharmakologische Behandlung mit MEK-Inhibitoren den Defekt bei Zebrafischen korrigieren.

Die Arbeit ist aus mehreren Gründen spannend: sie beschreibt zwei Gene, die kausal für ein Fehlbildungssyndrom sein können. Die entschlüsselten Pathomechanismen erklären neben den neuen Defekten auch die Pathophysiologie weiterer – bislang unverstandener – Defekte. Schließlich weisen die Daten auf Signalwege, welche man aktuell schon pharmakologisch beeinflussen kann. Es wird sich für die betroffenen Patienten daraus nicht direkt eine neue Therapie ergeben. Aber die Arbeit eröffnet neue Forschungsfelder, welche hoffentlich in absehbarer Zeit auch einen direkten therapeutischen Nutzen für den Patienten bringen.

The often inadequate therapeutic options are a key dilemma for rare diseases. Truly causal therapies - such as gene therapy - are still in their infancy. Correspondingly - even after deciphering the molecular cause - most diseases can only be treated symptomatically. Nonetheless, an understanding of the pathophysiology can lead to innovative therapies. A good example is a recent paper from the FACE-Net.

The group led by Bernd Wollnik deals with Kabuki syndrome, characterized by developmental defects and various congenital anomalies. It is usually caused by mutations in two genes, *KMT2D* or *KDM6A*. However, the exact pathogenic mechanism is still poorly unclear. In the presented work, Bögershausen and colleagues now describe mutations in two novel genes in patients with Kabuki syndrome: *RAP1A* and *RAP1B*. Functionally, these mutations lead to changes in MEK/ERK signaling and cytoskeletal abnormalities. Knockdown studies in zebrafish cause a similar phenotype and also show disturbances in the MEK / ERK signaling. Furthermore, the group was able to demonstrate that *KMT2D* and *KDM6A* - the two previously mentioned genes primarily associated with Kabuki syndrome - also act via the same pathway. Accordingly, the defect in zebrafish could be corrected pharmacologically with MEK inhibitors.

The work is exciting for several reasons: they describe two genes, which are causative for a known malformation syndrome. The discovered pathomechanism not only explains the new defects, but also the pathophysiology of additional - hitherto misunderstood - defects. Finally, the data suggest pathways which can already be influenced pharmacologically. It is still a long way to go from the proof of principle in zebrafish to the treatment of patients. Nevertheless, the work opens up new fields of research, which will hopefully lead to novel therapeutic options for the affected patients.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich  
[tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)