

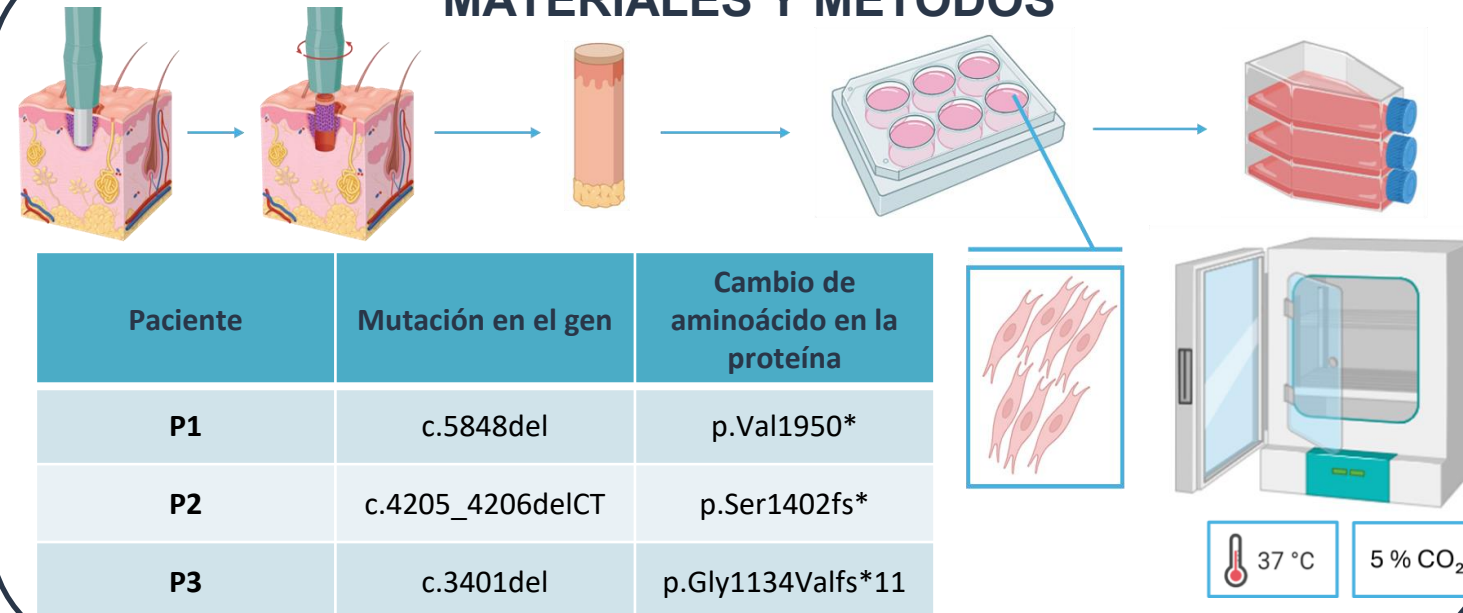
LA SUPLEMENTACIÓN CON PANTOTENATO Y L-CARNITINA MEJORA LAS ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN LOS MODELOS CELULARES DEL SÍNDROME KAT6B

Paula Cilleros-Holgado, Paulo González-Tirado, Diana Reche-López, Ana Romero-González, Lola de la Villa-Galán, Mónica Álvarez-Córdoba, Rocío Piñero-Pérez, David Gómez-Fernández, Alejandra López-Cabrera, José Manuel Romero-Domínguez, y José Antonio Sánchez Alcázar

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo con frecuencia son causados por alteraciones en la regulación génica durante el desarrollo embrionario. La acetilación de las histonas desempeña un papel fundamental en la correcta regulación de los procesos del desarrollo y es llevada a cabo por un grupo de enzimas denominadas acetiltransferasas de histonas. Entre ellas, KAT6B es un miembro de la familia MYST. Las variantes patogénicas en este gen conducen a una condición autosómica dominante ultrarrara conocida como síndrome KAT6B. Los síntomas de esta patología van desde la discapacidad intelectual hasta la hipotonía y las anomalías esqueléticas. Desafortunadamente, no existe ningún tratamiento curativo para el síndrome KAT6B, lo que hace necesaria una mayor investigación para mejorar la calidad de vida de los pacientes, estableciendo nuevas dianas terapéuticas.

MATERIALES Y MÉTODOS



RESULTADOS

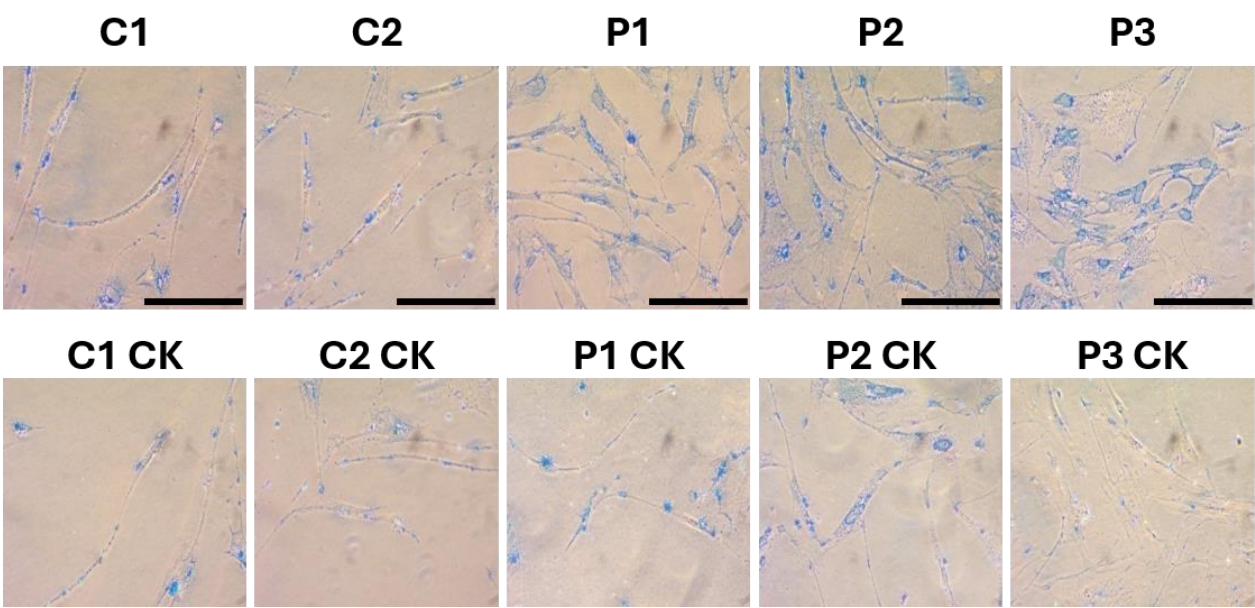


Figura 3. Análisis de la acumulación de hierro intracelular mediante la tinción con Azul de Prusia. Barra de escala = 20 µm.

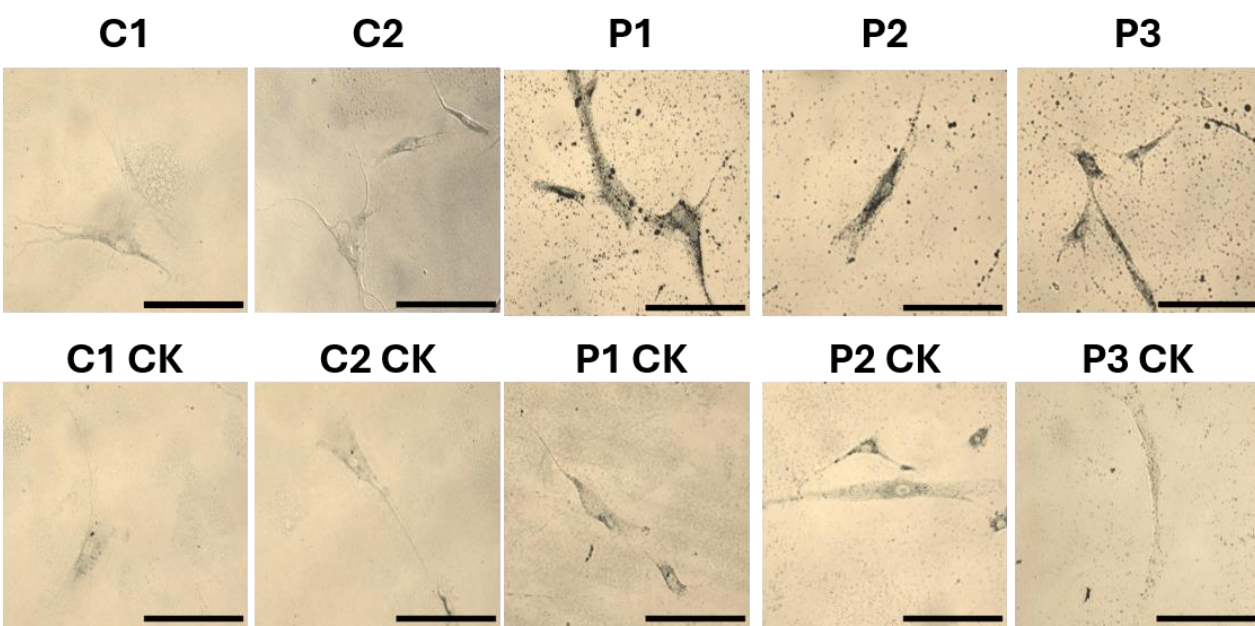


Figura 4. Análisis de la acumulación de lipofuscina mediante la tinción con Negro Sudán B. Barra de escala = 20 µm.

RESULTADOS

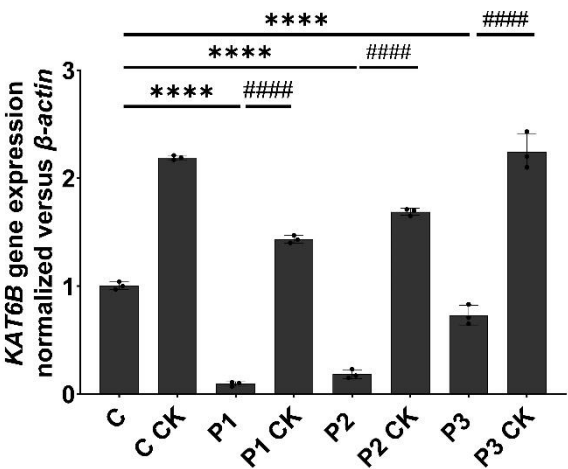


Figura 1. Análisis de expresión génica de KAT6B mediante qPCR. Los fibroblastos control y los derivados de los pacientes fueron tratados con pantotenato y L-Carnitina a 1 µM durante 14 días

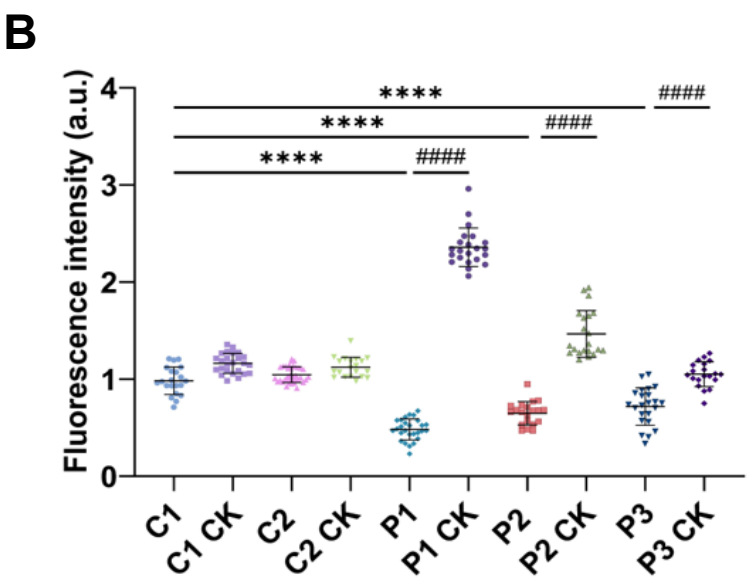
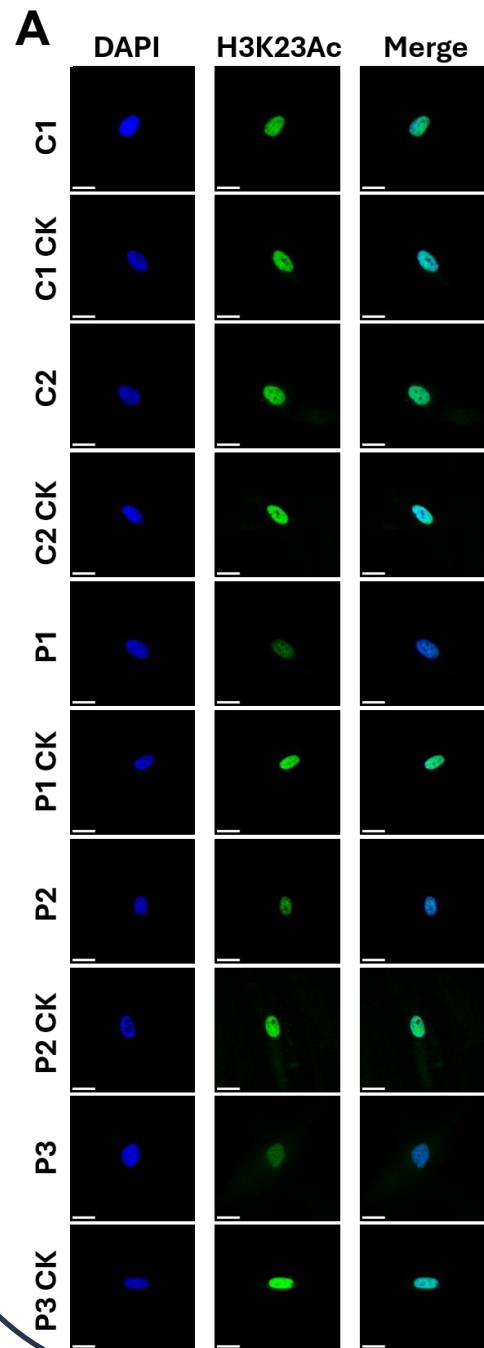


Figura 2. Análisis de los niveles de acetilación de la marca histónica H3K23 mediante inmunofluorescencia. (A) Imágenes representativas de los niveles de acetilación de H3K23. Los núcleos fueron teñidos con DAPI. Barra de escala = 20 µm. (B) Cuantificación de la intensidad de fluorescencia del anticuerpo anti-H3K23Ac. ****p-valor < 0.0001; #####p-valor < 0.0001

CONCLUSIONES

- Los fibroblastos son un buen modelo para el estudio del síndrome KAT6B.
- El tratamiento con pantotenato y L-carnitina revierte las alteraciones fisiopatológicas observadas en los fibroblastos derivados de los pacientes con síndrome KAT6B.

BIBLIOGRAFÍA

•DoLemire G, Campeau PM, Lee BH. KAT6B Disorders. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews(®). Seattle. 1993-2025..

•Zu G, Liu Y, Cao J, Zhao B, Zhang H, You L. BRPF1-KAT6A/KAT6B Complex: Molecular Structure, Biological Function and Human Disease. Cancers (Basel). 2022;14(17).

•Yabumoto M, Kianmahd J Singh M, Palafox MF, Wei A, Elliott K, et al. Novel variants in KAT6B spectrum of disorders expand our knowledge of clinical manifestations and molecular mechanisms. Mol Genet Genomic Med. 2021;9(10):e1809.

•Munuera-Cabeza M, Álvarez-Córdoba M, Suárez-Rivero JM, Povea-Cabello S, Villalón-García I, Talaverón-Rey M, et al. Pantothenate and L-Carnitine Supplementation Improves Pathological Alterations in Cellular Models of KAT6A Syndrome. Genes (Basel). 2022;13(12).