

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E COMPORTAMENTAL DE UMA MUTAÇÃO DO GENE *Kmt2d* EM CAMUNDONGOS, UM NOVO MODELO DE ESTUDO PARA A SÍNDROME DE KABUKI

Yamamoto, P. K.¹; Bernardi, M. M.²; Massironi, S.M.G.¹; Mori, C.M.C.¹

¹Departamento de Patologia, FMVZ/USP

²Universidade Paulista

E-mail: pedroKYamamoto@gmail.com

Objetivos

O objetivo do estudo foi entender a genética e o comportamento do camundongo *bapa* através do mapeamento genético e de testes comportamentais, visando a validação da mutação como modelo de estudo da síndrome de Kabuki, que é uma anomalia congênita rara, autossômica dominante em humanos, com perda de função do gene *KMT2D* e fenótipo clínico variável.

Métodos e Procedimentos

A validação dos SNPs foi realizada por PCR, cujos produtos das amostras de DNA de camundongos mutantes *bapa* e BALB/cJ foram utilizados na validação pelo método de Sanger. A caracterização fenotípica foi realizada com uma bateria de testes comportamentais visando a avaliação de parâmetros relacionados com atividade geral, sistema nervoso sensorial, sistema psicomotor e sistema nervoso autossômico, assim como a análise da função motora e memória espacial. CEUA FMVZ/USP: protocolo 1004070715. FAPESP: processo 2016/23659-6.

Resultados

O camundongo mutante recessivo bate-palmas apresenta uma mudança T/C no transcrito (c.A3865G:p.T1289A) localizado no éxon 13 do gene *Kmt2d* no cromossomo 15. Em testes comportamentais, os camundongos *bapa* apresentaram hipotonia e redução do reflexo auricular, sugerindo, respectivamente, alteração psicomotora e auditiva. Adicionalmente, também houve aumento da frequência de levantar e de grooming, e da distância percorrida e velocidade média, sugerindo uma hiperatividade. Uma ligeira alteração de coordenação motora foi encontrada

nos camundongos *bapa*, os quais apresentaram maior tempo de travessia da trave elevada. Em camundongos *bapa* machos também apresentaram alterações no padrão de marcha.

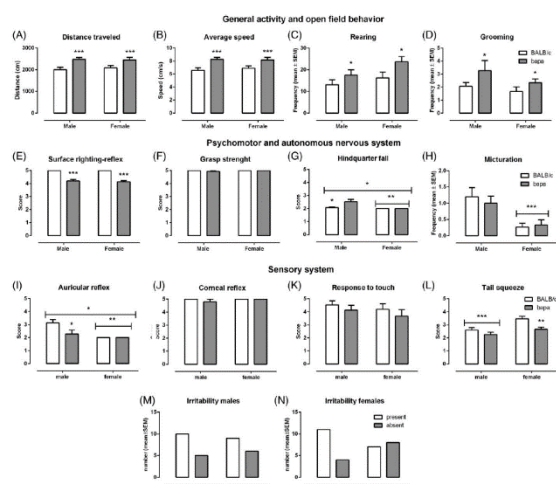


Fig. 1: Caracterização fenotípica do camundongo *bapa*

Conclusões

A partir da identificação da mutação do gene *Kmt2d* e da caracterização comportamental do camundongo *bapa*, conclui-se que o modelo desenvolvido pode ter importante papel no estudo dos mecanismos relacionados com alterações psicomotoras e de coordenação motora, além de hiperatividade e hipotonia. Ainda, podem ser usados como um modelo de estudo da síndrome de Kabuki.

Referências Bibliográficas

- BJORNSSON HT, et al. *Science translational medicine*. 6 (256):256ra135, 2014.
MASSIRONI S. M. G., et al. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*. 39 (9): 1217-1226, 2006.
YAMAMOTO, P. K.; DE SOUZA, T. A. *Genes Brain and Behavior*. p. e12568, 2019.