



VARIANTE DEL GEN *KMT5B* Y LA DISCAPACIDAD DEL DESARROLLO INTELECTUAL AUTOSÓMICO DOMINANTE 51. REPORTE DE UN CASO Y CONSIDERACIONES DE LA INTERPRETACIÓN CLÍNICA



VARIANT OF THE *KMT5B* GENE AND THE DISABILITY OF AUTOSOMAL DOMINANT INTELLECTUAL DEVELOPMENT 51. CASE REPORT AND CONSIDERATIONS OF THE CLINICAL INTERPRETATION

Ratti S.G.^{1,2,3}, Álvarez E.O.^{2,3}, Allende E.^{2,3}, Funes M.C.^{2,3}, Sacchi O.J.⁴, Della Vedova M.C.^{5,6}, Mendoza G.^{5,6}, Marsá S.^{5,6}

¹ Centro de Diagnóstico Genético, Laboratorios Puntanos SE, Ministerio de Salud, San Luis, Argentina.

² Laboratorio de Epigénesis y Neuropsicofarmacología Experimental, Facultad de Ciencias Médicas (FCM), Universidad Católica de Cuyo (UCCuyo), San Luis, Argentina.

³ Cátedra de Genética Humana, FCM, UCCuyo, San Luis, Argentina.

⁴ IMBECU-CONICET, Mendoza, Argentina.

⁵ GENES, Laboratorio de Genética y Biología Molecular, San Luis, Argentina.

⁶ Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Argentina.

Corresponding author:
Silvia G. Ratti
silratti@gmail.com

ORCID 0000-0002-8802-217X

ABSTRACT

The intellectual developmental disorder (IDD) is a disruption of the neurodevelopment which is characterized by a decrease in the ability for reasoning and understanding abstract and complex information. IDD can occur either isolated or in conjunction with other neurodevelopmental disorders such as autism, motor disruptions, sensorial disruptions, dreaming and feeding disruptions. The objective of the present communication is to expand the knowledge about the phenotype-genotype relationship so far scarcely described in variants of the *KMT5B* gene, and also to contribute to the understanding of the clinical implications of neurodevelopmental disorders. A clinical case is presented of a female child referred for medical consultation due to maturational delay. Her medical history included a prenatal echography diagnostic of intrauterine growth delay. During physical examination a cephalic perimeter of -2 SD and slight dysmorphias were observed as positive signs. In addition, her reddish hair color, very white skin, hypoplasia of the nails, and an irregular border café-au-lait spot on the left iliac fossa were particularly noticeable. A molecular genetic study for genes involved in autism spectrum disorder was requested. A variant of uncertain significance was detected in the *KMT5B* gene. The phenotype presented by the patient contributes to the so far scarce description of the genotype-phenotype relationship of *KMT5B* gene variants. It is proposed to extend the phenotypic characterization of the gene by including information on the alteration in epigenetic regulation and neighbor genes that share the locus of the gene under study.

Key words: autism, dominant, intellectual disability in development, *KMT5B* gen, neurodevelopment

RESUMEN

La discapacidad intelectual del desarrollo es una perturbación del neurodesarrollo que se caracteriza por una disminución en la capacidad de razonar y de comprender una información abstracta y compleja. Puede presentarse aislado o en conjunto con otros trastornos del neurodesarrollo como el autismo o alteraciones motoras, sensoriales, del sueño y/o de la alimentación. El objetivo de la presente comunicación es ampliar el conocimiento de la relación fenotipo-genotipo descrita escasamente hasta el momento sobre la variante de significado incierto detectada en el gen *KMT5B*, y aportar a la comprensión sobre las implicancias clínicas de los trastornos del neurodesarrollo. Se presenta el caso clínico de una niña que fue derivada a la consulta médica por retraso madurativo. Como antecedente, en el diagnóstico ecográfico prenatal se detectó retardo de crecimiento intrauterino. Al examen físico, como signos positivos, se destacaron el perímetro cefálico Pc - 2,5 DS y dismorfias leves, y llamó la atención el color de cabello rojizo, la piel muy blanca, hiponiquia y una mancha de color café con leche en la fosa ilíaca izquierda. Se solicitó estudio molecular génico de panel de genes para trastornos del espectro autista. Se detectó una variante de significado incierto en el gen *KMT5B*. El fenotipo que presenta la paciente contribuye a la escasa descripción hecha hasta el momento de la relación genotipo-fenotipo de variantes del gen *KMT5B*. Se propone ampliar la interpretación fenotípica incluyendo alteración en la regulación epigenética y la revisión de los genes que comparten el locus del gen en estudio.

Palabras clave: autismo, dominante, discapacidad intelectual del desarrollo, gen *KMT5B*, neurodesarrollo

Cite this article as:

Ratti S.G., Álvarez E.O., Allende E., Funes M.C., Sacchi O.J., Vedova D.C., Mendoza G., Marsá S. 2024. VARIANT OF THE *KMT5B* GENE AND THE DISABILITY OF AUTOSOMAL DOMINANT INTELLECTUAL DEVELOPMENT 51. CASE REPORT AND CONSIDERATIONS OF THE CLINICAL INTERPRETATION. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXV (2): 27-33.

Received: 07/25/2024

Revised version received: 10/14/2024

Accepted: 11/25/2024

General Editor: Elsa Camadro

DOI: 10.35407/bag.2024.35.02.02

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

INTRODUCCIÓN

La discapacidad intelectual (DI) o discapacidad intelectual del desarrollo (DID) es una de las inhabilidades del desarrollo neurológico más comunes en el mundo y se caracteriza por una disminución en la capacidad de razonar y de comprender una información abstracta y compleja. Puede presentarse aislada o conjuntamente con otros trastornos del neurodesarrollo como el autismo, trastornos motores, sensoriales, del sueño y/o de la alimentación. También puede presentarse con epilepsia o trastornos psicopatológicos como la ansiedad, depresión y desregulación emocional (Des Portes, 2020).

En la actualidad, más del 50% de la etiología puede identificarse de origen genético (Des Portes, 2020). Sin embargo, en la mayoría de los casos no se puede establecer una única relación completa entre el fenotipo y el genotipo estudiado en cada uno de los pacientes. Es de suma importancia en la consulta genética clínica hacer una semiología exhaustiva, considerando todo el fenotipo del paciente y aumentar los recursos diagnósticos y la observación del probando con elementos que pueden sumarse a la práctica clínica habitual.

Aunque se identifique la variante génica que se relaciona con la situación clínica del paciente con DI, la variabilidad de las presentaciones fenotípicas requiere también razonamiento clínico molecular. Es preciso tener en cuenta el ambiente molecular del gen alterado para poder asociar al mismo con toda la clínica de un paciente, como por ejemplo considerar cambios epigenéticos o el locus en el que se encuentra el gen, que, aunque en el terreno de lo hipotético, puede explicar el fenotipo del propósito. Cabe aclarar que el concepto de ambiente se menciona desde la perspectiva de la Teoría General de los Sistemas de Ludwing von Bertalanffy (von Bertalanffy, 1950).

El gen *KMT5B* ha sido relacionado con el trastorno del desarrollo intelectual, autosómico dominante 51 (Faundes et al., 2018), y el producto del gen con una metiltransferasa que trimetila la histona nucleosomal H4 en la lisina 20 (Schotta et al., 2004). Por lo tanto, es objetivo de la presente comunicación ampliar el conocimiento sobre la relación fenotipo-genotipo descrita escasamente hasta el momento sobre variantes del gen *KMT5B* y aportar a la comprensión sobre las implicancias clínicas de los trastornos del neurodesarrollo.

CASO CLÍNICO

Se presentó a la consulta genética una niña de seis años de edad derivada por retraso madurativo. Entre los antecedentes se destacan: embarazo inducido

con tratamiento hormonal, retardo de crecimiento intrauterino detectado en el diagnóstico ecográfico durante el segundo trimestre, absceso renal de la madre que motivó amenaza de parto prematuro (sic). No se refirió tratamiento antibiótico. La niña nació por cesárea a las 36 semanas de gestación con presentación cefálica y un Apgar 8/9. Las medidas antropométricas estuvieron dentro de rangos normales.

Al momento de la consulta las medidas antropométricas fueron: peso en percentil (Pc) 50, talla Pc +3 DS y perímetro cefálico -2,5 DS. Como datos positivos de la semiología se destacaron: braquicefalia, implantación del cabello anterior alta, cabello rizado y pelirrojo, ausencia de remolino central del cabello, frente alta y bombé, hendiduras palpebrales cortas inclinadas hacia arriba, presencia de epicantos, plenitud orbitaria, hipertelorismo ocular, comisuras labiales inclinadas hacia abajo, labio superior e inferior gruesos, paladar alto, orejas con rotación posterior, forma de dedos ahusada, hiponiquia, pigmentación de la piel muy blanca y una mancha café con leche en la zona de la fosa ilíaca izquierda.

El desarrollo psicomotor de la niña fue sedestación a los 18 meses y marcha a los 26 meses. Presentó trastornos del lenguaje con glosolalia, no le gustaban los ruidos fuertes y no se pudo integrar a sus compañeros de clase. La niña mostró en la consulta dominancia manual izquierda, que se constató solicitándole que realice un dibujo en forma libre y espontánea.

Con respecto al genograma, se consideraron como datos relevantes: un primo paterno de la propósito con trastorno del espectro autista (TEA), y un primo segundo paterno de la propósito también con TEA. Ambos familiares de la misma friatría (Figura 1). En las evaluaciones diagnósticas complementarias previas, la audición y la visión con estudio de fondo de ojo fueron normales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se solicitó estudio genético molecular de panel de genes para TEA y tomografía computada de cerebro (TAC) (Figura 2).

El ADN genómico fue extraído a partir de leucocitos de sangre periférica. La librería de ADN se preparó mediante el método de enriquecimiento, seguido de la captura de las regiones objetivo con los kits xGen Exome Research Panel v2, xGenCNV Backbone Panel y xGen Human mtDNA Research Panel. La secuenciación se realizó en la plataforma Illumina (NextSeq o Novaseq). La región objetivo incluyó el ADN codificante (CDS), los sitios de *splicing* y el genoma mitocondrial completo. La cobertura vertical promedio esperada fue 100x, la cobertura horizontal fue mayor o igual al 97,5% a 10x y mayor o igual al 95% a 20x. El análisis bioinformático

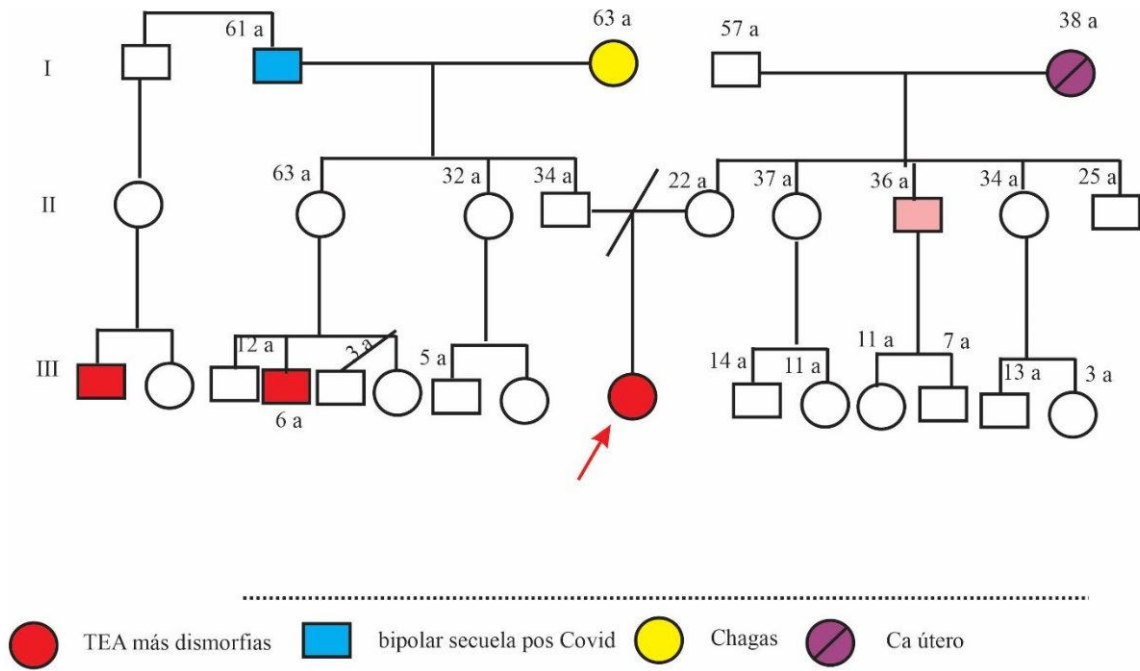


Figura 1. Genograma de paciente de seis años.

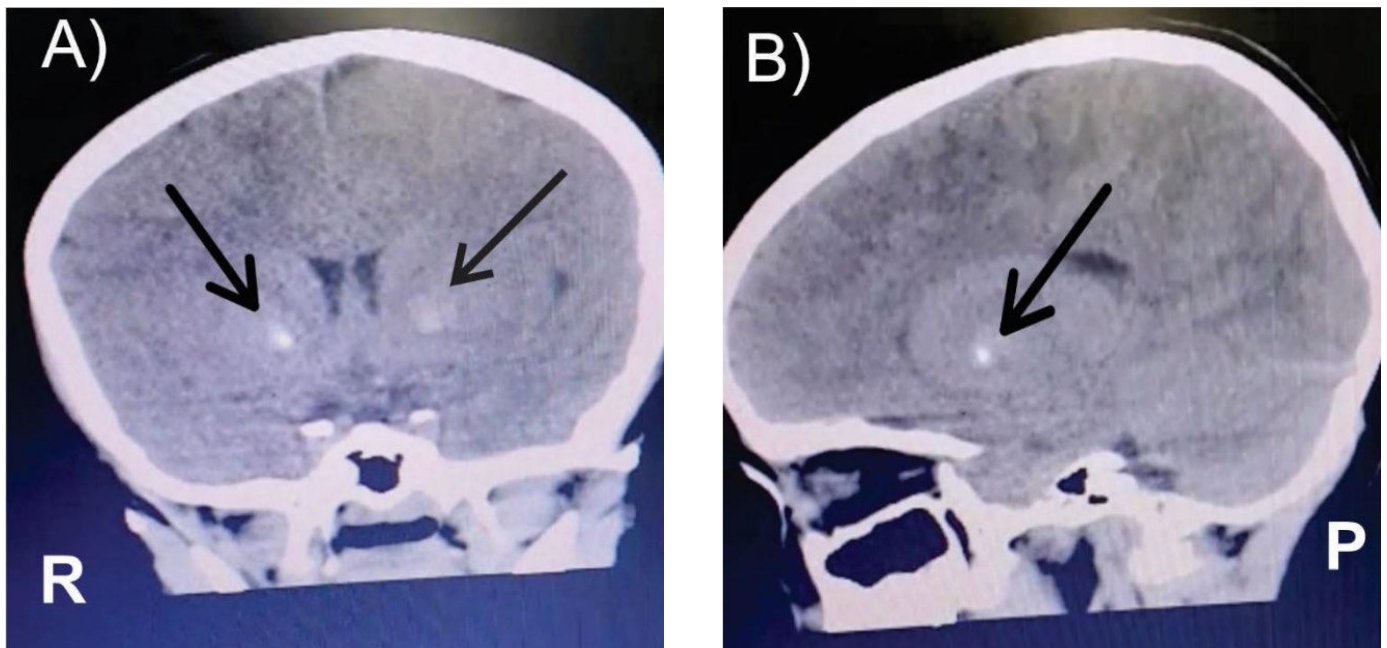


Figura 2. Tomografía Axial Computada (TAC) de niña de seis años sin contraste: (A) corte coronal y (B) corte sagital. En (A) las flechas señalan las zonas neuronales de interés. Imagen hiperdensa a nivel talámico bilateral de distribución simétrica y bordes poco definidos. En (B) la flecha señala zona hiperdensa única por debajo de la porción anterior de cuerpo calloso, de forma redondeada y bordes definidos.

se realizó utilizando la plataforma *Dragen Enrichment* (Illumina, Inc.) y *Emedgene*, basada en la versión GRCh38 del genoma humano.

Como información adicional complementaria se solicitó a la paciente la realización de puño y letra de un dibujo, temática libre. El bosquejo, cuya expresión refleja

el estado interno emocional y espontáneo, fue analizado posteriormente por aproximaciones psicobiométricas establecidas (Jung, 1977; Békei, 1984; Di Scala y Pistoia, 1996).

Se solicitó el consentimiento informado a los padres para la publicación de este caso clínico.

RESULTADOS

En el estudio de la TAC se encontraron calcificaciones supratentoriales en los núcleos de la base bilaterales y simétricas (Figura 2 A y B).

El estudio molecular informó la variante c.1163A>C, p.(Lys388Thr), identificada en heterocigosis en el gen *KMT5B*, que resulta en la sustitución de un aminoácido en la proteína codificada y, por lo tanto, cumple con las especificaciones para calificar los criterios del *American College of Medical Genetics* (ACMG). Esta variante está ausente en las bases de datos de población gnomAD, 1000Genomes, ABraOM y en la base ClinVar. Actualmente está clasificada como una variante de significado incierto (VUS por sus siglas en inglés) (Tabla 1).

El genograma de la paciente se muestra en la Figura 1 y los dibujos realizados durante la consulta se muestran en la Figura 3 A-D.

DISCUSIÓN

Las características fenotípicas de esta paciente se ajustan a la escasa descripción que se encuentra en la literatura sobre la expresión del gen *KMT5B* (Iossifov et al., 2014). Ya se discutió en una publicación anterior (Ratti et al., 2024) que la clasificación de la variante de “significado incierto” podría ser imprecisa ya que las bases de datos que se utilizan para su clasificación no tienen representatividad de nuestras poblaciones. No se han publicado hasta el momento pruebas funcionales del gen. Se ha descrito con respecto a los trastornos de deficiencia intelectual de origen genético que la mayoría de las variantes son *de novo*, aunque estas mutaciones ocurrirían tres veces más frecuente en el entorno paterno que en el materno (Iossifov et al., 2014). El genograma muestra dos miembros afectados con TEA, de la misma friatría que nuestra paciente, procedente de la rama familiar paterna (Figura 1). Se ha solicitado el estudio molecular del gen *KMT5B* a los padres de la niña, pero hasta el momento no se dispone de los resultados, por lo que ambas posibilidades pueden ser correctas en nuestro caso.

Otras características fenotípicas que no se han descrito, están presentes en nuestra paciente. La pigmentación

de la piel extremadamente clara, el cabello rojizo y la hiponiquia recuerda que la epidermis, las uñas, el pelo y el sistema nervioso tienen un origen embrionario en común ectodérmico. La mayoría de los hallazgos genéticos con respecto al color rojizo del cabello se ha estudiado en poblaciones europeas desde la perspectiva de la genética poblacional (Aiger et al., 2017). No se ha encontrado descripción del color del cabello rojizo desde un enfoque de la genética médica. Ningún otro miembro que se conozca de esta familia presenta o presentó el cabello rojizo y el color de la piel que se ha referido. Una explicación podría ser razonable si se considera que en el análisis molecular solicitado no se estudiaron todos los genes descritos hasta el momento en el locus 11q13.3. En este locus además del gen *KMT5B* se encuentran otros como el gen *KRN1* y *KRTAP5-9* asociados a la queratina (MacKinnon et al., 1991). También se encuentra el gen *FGF4* del que se describió que juega un papel en el bucle de retroalimentación con el gen *Sonic Hedgehog* que se expresa tempranamente en el desarrollo en una cascada de señalización que hasta el momento se describe para el desarrollo de las extremidades (Zuñiga et al., 1999). No necesariamente estos genes deberían presentar variantes, al no haberse secuenciado el locus completo no es posible saberlo, pero una alternativa en la interpretación del fenotipo de nuestra paciente es que una variante en un gen, en nuestro caso el gen *KMT5B* podría modificar un regulador génico y/o epigenético y alterar, parcialmente, la expresión de genes que comparten el mismo locus. El gen *KMT5B*, al expresar para una metiltransferasa que trimetila específicamente la histona nucleosomal H4 en la lisina 20, K20 (Schotta et al., 2004), permite especular un cambio epigenético que pudiera comprometer la expresión de más de un gen en el mismo locus. Aunque en la literatura científica no se ha encontrado, se puede discutir razonablemente que algún gen de expresión en el desarrollo del ectodermo contemplaría las características fenotípicas de nuestra paciente.

Por otro lado, las calcificaciones supratentoriales descritas en la TAC sumadas a la mancha café con leche, la pigmentación de la piel, cabello e hiponiquia, podrían categorizarse como una facomatosis no descrita hasta el momento. Aunque esta última categorización parece más lejana.

Tabla 1. Resultados del estudio molecular en el gen *KMT5B* de la paciente de seis años.

Gen	Coordenada genómica	Transcripto	Alteración en la secuencia nucleotídica	Alteración en la secuencia aminoacídica	dbSNP	Clasificación
<i>KMT5B</i>	chr11:68166993	NM_017635.5	c.1163A>C	p.(Lys388Thr)	rs-	Significado incierto

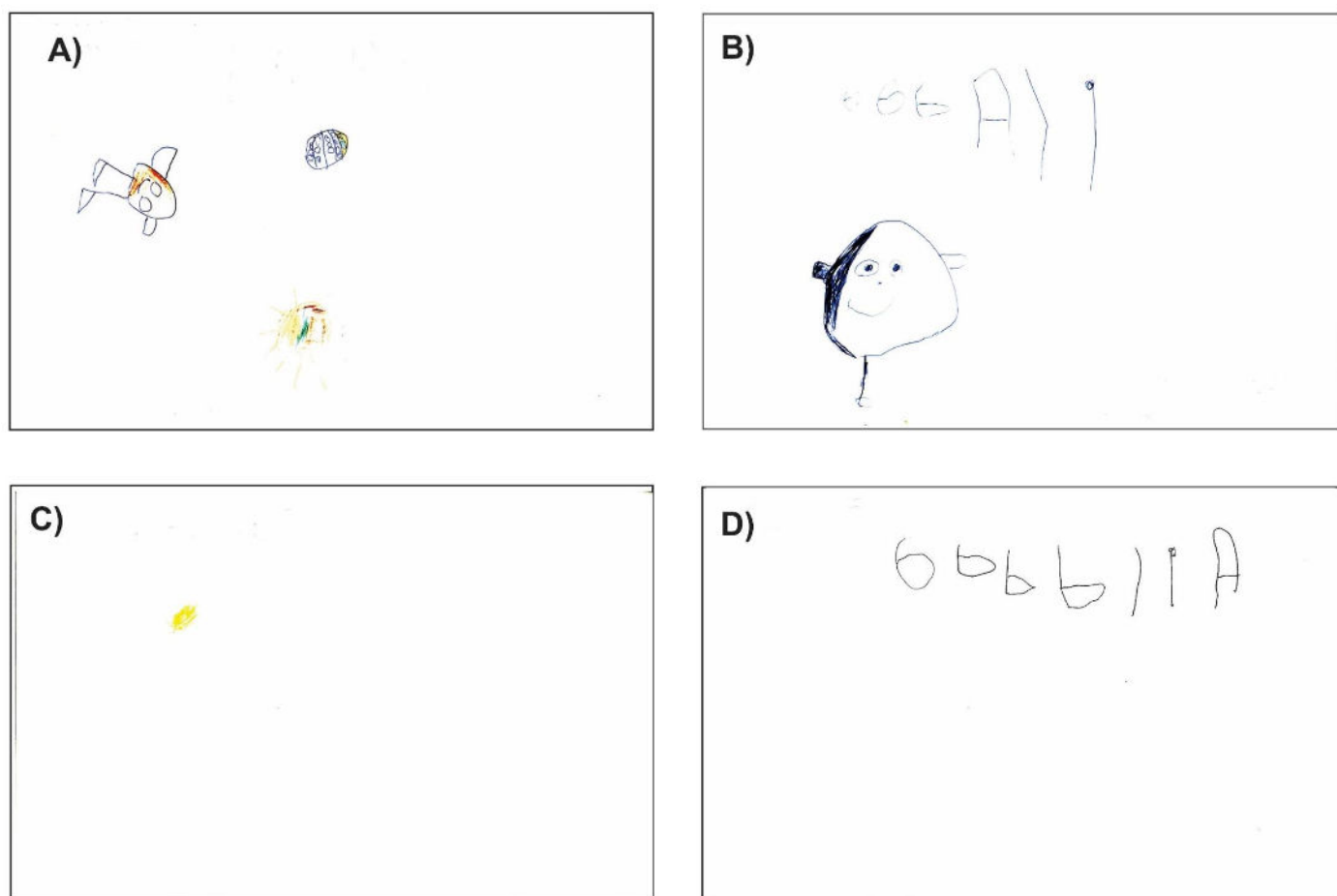


Figura 3. Dibujos espontáneos realizados por la paciente de seis años en hojas A4 (29,7 cm ancho; 21 cm alto) durante la consulta médica. Todos los dibujos fueron hechos en este tamaño y las figuras los muestran en la misma proporción que los originales. Los distintos temas elegidos por la paciente se han identificado como (A), (B), (C), y (D). En (A) la interpretación psicobiométrica señala carencia de sincronización entre lo mental, emocional y el cuerpo. En (B) la interpretación psicobiométrica señala problemas de lateralización funcional, posiblemente por ausencia de desarrollo integral del sistema nervioso central. En (C) la interpretación psicobiométrica señala carencia de sociabilidad y atención con el medio que la rodea. En (D) la interpretación psicobiométrica señala problemas en la sincronización central motora y efector periférica.

Llamó la atención que tres signos que presentó la paciente conciernen a la lateralidad, en este caso vinculada al lenguaje: la dominancia manual izquierda (Francks et al., 2003), la dislexia (Di Scala y Pistoia, 1996) y la glosolalia (McManus, 1985). Se ha observado desde hace bastante tiempo que aumenta la proporción del uso preferencial de la mano izquierda en pacientes con desórdenes neuronales como el autismo (Cornish y McManus, 1996) y la discapacidad intelectual (Grouios et al., 1999). También se han descrito genes cuyas mutaciones se asocian con fenotipos vinculados a la dominancia manual izquierda y la dislexia como el gen *LRRTM1* (Leach et al., 2014) y el gen *PCSK6* (Scerri et al., 2011). La asociación pérdida de la dominancia para el uso de la mano derecha con trastornos cognitivos vinculados a la dislexia y falta de la asimetría cerebral fue investigada por los autores hace algunos años en el fenotipo asociado al gen *HSR* (Ratti et al., 2007, 2010).

Se ha propuesto que la pérdida de la asimetría cerebral podría ser a expensas de la alteración de la arquitectura del área del lenguaje de Broca que es el área que se propone como una adquisición evolutiva en la especie humana en el desarrollo del lenguaje (Ratti et al., 2007). Hasta el momento no se ha descrito al gen *KMT5B* relacionado con la lateralidad.

Es de notar que los genes *HSR* y *LRRTM1* están regulados en su expresión por el mecanismo epigenético de impronta génica. También es posible que ambos genes sean el mismo, ubicados en el locus 2p12. El gen *KMT5B*, como ya se mencionó anteriormente, también está vinculado a la regulación epigenética. Se ha encontrado que la alteración epigenética del gen *HSR* está fuertemente asociada a la pérdida de la metilación en el genoma entero (Ratti et al., 2007), por lo que es razonable proponer que una alteración en un gen como el *KMT5B* podría comprometer la configuración de la

cromatina e involucrar en la expresión, alteraciones en la regulación de otros genes distantes del gen *KMT5B*, incluyendo también otros genes relacionados con la producción de melanina como *MC1R* (Valverde et al., 1995), *OCA2* (Chiang et al., 2008) o *SLC24A5* (Lamason et al., 2005) que completarían aún más las características fenotípicas de nuestra paciente. No se conoce hasta el momento la arquitectura tridimensional del genoma y si esta se modifica a cada instante. Es posible que la descripción fenotípica del gen *KMT5B* aún no esté completa en toda la variabilidad de su expresión, y se espera que esta comunicación pueda contribuir a la misma.

Se desea destacar el aporte valioso que se obtiene al solicitar a los pacientes que realicen durante la consulta un dibujo. En el caso aquí descrito, se ha podido identificar por la interpretación psicobiométrica del mismo, alteración de lateralidad y pérdida de habilidad cognitiva vinculada a la dislexia, aspectos que, sin esta herramienta no se hubieran considerado (Jung, 1977; Békei, 1984; Di Scala y Pistoia, 1996; D'Alfonso y Biedma, 1960; Figura 3); además, se identificó la dominancia manual izquierda al dibujar. Inferir la lateralidad como parte de la expresión del gen *KMT5B*, permite razonar una expresión temprana en el neurodesarrollo de este gen.

Finalmente, sería interesante que los bioinformáticos tengan entrenamiento médico. Habitualmente trabajan en laboratorios sin vinculación con los médicos solicitantes, por lo que sus búsquedas están sesgadas, limitadas y sin compromiso con el diagnóstico de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la participación de la Lic. Marta Tambone en la interpretación psicobiométrica de los dibujos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

Ainger S., Jagirdar K., Lee K., Soyer H. (2017) Skin Pigmentation Genetics for the Clinic. *Dermatology* 233(1):1-15.

Békei M. (1984) Trastornos psicósomáticos en la niñez y la adolescencia. Editorial Nueva Visión, Buenos Aires, Argentina.

Cornish K., McManus I. (1996) Hand preference and hand skill in children with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 26: 597-609.

Chiang P.W., Spector E., Tsai A.C.H. (2008) Evidence suggesting the inheritance mode of the human P gene in skin complexion is not strictly recessive. *Am. J. Med. Genet. Part A* 146(11): 1493-1496.

D'Alfonso P., Biedma C. (1960) El Lenguaje del Dibujo, Editorial Kapelusz, Buenos Aires, Argentina.

Des Portes V. (2020) Intellectual disability. *Handbook of Clinical Neurology* 174(9): 113-126.

Di Scala M., Pistoia M.T.L.I. (1996) Test psicopedagógico de lectoescritura, Departamento de Publicaciones, Facultad de Psicología, UBA, Buenos Aires, Argentina.

Faundes V., Newman W., Bernardini L. (2018) Histone Lysine Methylases and Demethylases in the Landscape of Human Developmental Disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 102(1):175-187.

Francks C., DeLisi L.E., Shaw S.H., Fisher S.E., Richardson A.J., Stein J.F., Monaco A. (2003) Parent-of-origin effects on handedness and schizophrenia susceptibility on chromosome 2p12-q11. *Hum. Mol. Genet.* 12: 3225-3230.

Grouios G., Sakadami N., Peoderi A., Alevriadou A. (1999) Excess of non-right handedness among individuals with intellectual disability: Experimental evidence and possible explanations. *J. Intell. Disabil. Res.* 43: 306-313.

Iossifov I., O'Roak B., Sanders S. et al. (2014) The contribution of *de novo* coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 515: 216-221.

Jung C. (1977) Psicología y Simbólica del Arquetipo. 1° Edición. Editorial Paidós, Buenos Aires, Argentina.

Lamason R., Manzoor-Ali P., Mest J., Wong A., Norton H., Aros M., Jurynek M., Mao X., Humphreys V., Humbert J., Sinha S., Moore J., Jadadeeswaran P., Zhao W., Ning G., Akalowska I., McKeigue P., O'Donnell D., Kittles R., Parra E., Mangini N., Grunwald D., Shriver M., Canfield V., Cheng K. (2005) *SLC24A5*, a Putative Cation Exchanger, Affects Pigmentation in Zebrafish and Humans. *Science* 310 (5755): 1782-1786.

Leach E., Prefontaine G., Hurd P. (2014) The imprinted gene *LRRTM1* mediates schizotypy and handedness in a nonclinical population. *J. Hum. Genet.* 59: 332-336.

MacKinnon P., Powell B., Rogers G., Baker E., MacKinnon R. (1991) An ultrahigh-sulphur keratin gene of the human hair cuticle is located at 11q13 and cross-hybridizes with sequences at 11p15. *Mammalian Genome* 1:53-56.

McManus I.C. (1985) Handedness, language dominance and aphasia: a genetic model. *Psychol. Med.* 8: 3-40.

Ratti S., Álvarez Toro E., Della Vedova C., Mendoza G., Marsá S. (2024) Hallazgo de variantes genómicas en un paciente con proceso neurodegenerativo. Discusión sobre la relación genotipo-fenotipo. *Genética Médica y Genómica* 8: 37-43.

Ratti S., Cordoba P., Rearte S., Álvarez E. (2007) Differential expression of Handedness Scalp Hair-whorl Direction and cognitive abilities in primary school children. *Int. J. Neuroprot. Neuroregen.* 4 (1): 52-60.

Ratti S., Vizioli N., Álvarez E. (2010) Epigenetic modulation expressed as methylation changes in DNA from primary school children of two different geographical environments. II. *Am. J. Neuroprot. Neuroregen.* 2: 65-70.

Scerri T., Brandler W., Parracchini S., Morris A., Ring S., Richardson A., Talcott J., Stein J., Monaco A. (2011) *PCSK6* is associated with handedness in individual with dyslexia. *Human Mol. Gen.* 20 (3): 608-614.

Schotta G., Lachner M., Sarma K., Ebert A., Sengupta R., Reuter G., Reinberg D., Jenuwein T. (2004) A silencing pathway to induce H3-K9 and H4-K20 trimethylation at constitutive heterochromatin. *Genes Dev.* 18(11):1251-62.

Valverde P., Healy E., Jackson I., Rees J.L., Thody A.J. (1995) Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat. Genet.* 11: 328-330.

von Bertalanffy L. (1950) The theory of open systems in physics and biology. *Science* 111:23-9.

Zúñiga A., Haramis A., McMahon A., Zeller R. (1999) Signal relay by BMP antagonism controls the SHH/FGF4 feedback loop in vertebrate limb buds. *Nature* 401(6753):598-602.

—