

Molekulare Mechanismen des Seckel-Syndroms

Klinische Merkmale

Das Seckel-Syndrom (MIM 210600) gehört zu einem Spektrum an Erkrankungen, die mit Kleinwuchs und Mikrozephalie einhergehen. Erstmals wurde es 1960 von Helmut Seckel beschrieben [22]. Das Seckel-Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt, und Patienten mit Seckel-Syndrom weisen einen proportionalen, bereits bei Geburt vorhandenen Kleinwuchs auf, eine ausgeprägte Mikrozephalie sowie typische kraniofaziale Dismorphien mit einer sehr charakteristischen vogelkopfförmigen Gesichtspartie, welche durch die abfallende Stirn und die große, schnabelförmige Nase hervorgerufen wird (▣ **Abb. 1**). Die Augen erscheinen oft groß, mit nach außen abfallenden Lidspalten, und bei einigen Patienten besteht ein Strabismus. Die Ohrmuscheln können tief sitzen und dysplastische Veränderungen zeigen, wobei eine angeborene Schwerhörigkeit nicht assoziiert ist. Selten sind Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten bei Patienten mit Seckel-Syndrom beschrieben worden. Die Zahnentwicklung fällt durch teilweise fehlende Zahnanlagen und kleine Zähne auf. Zu den osteodysplastischen Veränderungen bei Patienten mit Seckel-Syndrom zählen neben dem Kleinwuchs ein verzögertes Knochenalter, das Auftreten einer Skoliose, Klinodaktylie der kleinen Finger und eine Brachymesophalangie. Patienten mit nur 11 angelegten Rippen sind beschrieben worden [2, 3, 7, 10, 14, 22].

Der Schweregrad der geistigen Behinderung ist variabel, und bei den meisten Patienten findet man strukturelle Gehirnauffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie (MRT), oft eine reduzierte Gyrierung mit verdickten und vergrößerten Hirnwindungen oder Anzeichen einer neuronalen Migrationsstörung [8, 23]. Hierdurch ist auch die diagnostische Abgrenzung vom mikrozephalen osteodysplastischen Kleinwuchs Typ II (MOPD II) möglich, da diese Patienten neben der oft stärker ausgeprägten osteodysplastischen Komponente größtenteils eine normale Intelligenz und keine MRT-Auffälligkeiten zeigen [19, 20, 26]. Patienten mit MOPD II tragen ausschließlich rezessive Mutationen im *PCNT*-Gen [26], das für ein Protein mit struktureller und regulatorischer zentrosomaler Funktion kodiert. Eine Aufstellung typischer klinischer Merkmale bei Patienten mit Seckel-Syndrom findet sich in ▣ **Tab. 1**.

Obwohl das Seckel-Syndrom nicht zu den klassischen Syndromen mit progeroidem Erscheinungsbild zählt und der Verlauf der Erkrankung über das Kindesalter hinaus in der Literatur nur unzureichend beschrieben ist, gibt es Anzeichen dafür, dass ein frühes Auftreten von typischen altersabhängigen Erkrankungen, wie Z. B. prämatüre Alterung der Kopfhare und der Haut, Diabetes Typ 2, Hypercholesterinämie und Osteoporose, bei Patienten mit Seckel-Syndrom gehäuft vorkommt und somit das Seckel-Syndrom zu den segmentalen progeroiden Syndromen zu zählen ist. Systematische Studien sind jedoch erforderlich, um die klinischen Aspekte der beschleunigten Alterung bei diesen Patienten genauer zu beschreiben.

Ursächliche Genveränderungen

Hypomorphe *ATR*-Mutationen

Obwohl das Seckel-Syndrom bereits 1960 klinisch beschrieben und charakterisiert wurde, konnte das erste kausale Gen für diese Erkrankung erst 2003 identifiziert werden [18]. Dabei handelte es sich um homozygote Mutationen im „ataxia-telangiectasia and Rad3-related gene“ (*ATR*-Gen), welches zusammen mit ATM und DNA-PK zur Familie der PI3-Kinase-like-Kinasen gehört. Diese Klas-

Tab. 1 Klinische Merkmale bei Patienten mit Seckel-Syndrom

Wachstum	Ausgeprägter Kleinwuchs
	Ausgeprägte Mikrozephalie
Faziale Dismorphien	Abfallende Stirn
	Schnabelförmige Nase
	Mikrognathie
	Tief sitzende, dysplastische Ohrmuscheln
	Abfallende Lidachsen
	Strabismus
	Blepharophimose
	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
Skelettale Auffälligkeiten	Fehlende Zahnanlagen
	Verzögertes Knochenalter
	Skoliose
	11 Rippen
	Klinodaktylie (kleiner Finger)
Weitere Merkmale	Brachymesophalangie
	Geistige Behinderung
	Gyrierungsstörungen, neuronale Migrationsstörungen (sichtbar in der MRT)
	Frühzeitiges Auftreten altersabhängiger Erkrankungen bei einigen Patienten



Abb. 1 ◀ Klinische Merkmale eines 10-jährigen Patienten mit Seckel-Syndrom und bekannter *CEP152*-Mutation. Der Patient weist einen ausgeprägten Kleinwuchs (-8/9 SD), eine Mikrozephalie (-7 SD) und typische faziale Auffälligkeiten auf (Mit freundl. Genehmigung)

sen der Serin-Threonin-Kinasen werden durch DNA-Schädigungen unterschiedlicher Art aktiviert und führen ihrerseits zur Zellzyklusarretierung, zur Einleitung von DNA-Reparaturmechanismen und, falls eine Reparatur nicht mehr möglich ist, zur Induktion von Apoptose in der Zelle. Während ATM überwiegend durch DNA-Doppelstrangbrüche, als Folge etwa von ionisierender Strahlung, aktiviert wird, erfolgt die Aktivierung von ATR hauptsächlich durch DNA-Einzelstrangbrüche, etwa durch UV-Bestrahlung oder infolge von replikativem Stress, der während der S-Phase des Zellzyklus auftritt und akkumuliert [13]. Einmal aktiviert, induziert ATR die Phosphorylierung des Tumorsuppressors Checkpointkinase (Chk) 1, einer Kinase, die ihrerseits nach Aktivierung unterschiedliche Zellzyklusregulatoren phosphoryliert und dadurch eine Arretierung des Zellzyklus induziert. Weitere Substrate von ATR sind u. a. der Tumorsuppressor p53 sowie das Histon H2AX. Insbesondere die Phospho-

rylierung von H2AX, welche zur Bildung von sog. γ -H2AX-Foci führt, spielt dabei eine wichtige Rolle für die Einleitung von DNA-Reparaturprozessen. So akkumuliert γ -H2AX an den geschädigten Stellen der DNA und leitet seinerseits die Rekrutierung spezialisierter DNA-Reparaturproteine ein, die diese Schädigungen beheben [5, 13].

Die 2003 identifizierte hypomorphe Mutation c.A2101G ist bislang die einzige Veränderung in *ATR*, die bei Patienten mit Seckel-Syndrom identifiziert werden konnte [1, 18]. Sie führt zu einem fehlerhaften Spleißen der *ATR*-prä-mRNA und zu einem nahezu vollständigen Verlust der *ATR*-Aktivität in Zellen dieser Patienten. Allerdings konnte bei homozygoten Trägern dieser Mutation eine Restaktivität korrekt prozessierter RNA-Transkripte nachgewiesen werden. Dieses basale *ATR*-Niveau ist entscheidend, um die Lebensfähigkeit des Organismus zu gewährleisten, was auch durch Untersuchungen an entsprechenden Mausmodel-

len unterstützt wird [17, 21]. Während der homozygote Gen-Knockout von *Atr* in der Maus zur embryonalen Letalität führt, rekapituliert die Einführung der identifizierten c.A2101G-Mutation den humanen Phänotyp der Patienten mit Seckel-Syndrom [17]. Neben Kleinwuchs und Mikrozephalie entwickelten diese Tiere auch einen ausgeprägten progeroiden Phänotyp, der sich insbesondere durch Merkmale wie dünne Epidermis, Osteoporose, Akkumulation von Fett im Knochenmark, Ergrauen der Haare und Abnahme der Anzahl der Haarfollikel äußert.

CEP152-Mutationen

Das ursprünglich in einem Screening zentrosomaler humaner Proteine identifizierte *CEP152* besitzt in der Zelle eine duale Funktion. Als zentrosomales Protein ist *CEP152* von entscheidender Bedeutung für die Gewährleistung der zentrosomalen Kohärenz in ruhenden Zellen und die korrekte Ausbildung des Spindel-

apparats während der Zellteilung. Mutationen in *CEP152*, wie sie in Patienten mit Seckel-Syndrom auftreten, führen u. a. zu fragmentierten Zentrosomen, Defekten in der Zentrosomenduplikation, fehlerhaften Ausbildungen des Spindelapparats sowie als Folge dessen zur Bildung von Mikronuclei und fehlerhafter Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen (■ **Abb. 2**; [14]). Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass für die Gewährleistung der zentrosomalen Funktion von *CEP152* dessen Interaktion mit einem weiteren zentrosomalen Strukturprotein, *CEP63*, notwendig ist [24]. Beide Proteine bilden in der Zelle eine ringähnliche Struktur um die beiden Zentriolen der Zentrosomen, die wesentlich für die Formierung der Tochterzentriolen und die korrekte Ausbildung des Spindelapparats während der Mitose ist. Auf zellulärer Ebene haben Mutationen in *CEP63* in Bezug auf zentrosomale Prozesse ähnliche Folgen wie *CEP152*-Mutationen, phänotypisch führen Mutationen in *CEP63* allerdings zu einer primären Mikrozephalie mit geringfügiger oder nur sehr gering ausgeprägter Wachstumsretardierung.

Neben seiner zentrosomalen Rolle besitzt *CEP152* aber auch eine wichtige Funktion bei der Aktivierung von Schutzmechanismen nach DNA-Schädigungen. *CEP152*-defiziente Zellen zeigen eine erhöhte genomische Instabilität nach Behandlung mit DNA-schädigenden Substanzen und reagieren auf Stressbehandlung mit einer erhöhten Apoptoserate [14]. Entscheidend für diese Prozesse ist dabei die Interaktion von *CEP152* mit dem „CDK2-interacting protein“ (CINP; [16]). CINP interagiert mit dem „ATR-interacting protein“ (ATRIP) und spielt eine wichtige Rolle in ATR-abhängigen Signalprozessen. CINP-defiziente Zellen weisen ähnlich wie Zellen mit Mutationen in *CEP152* (■ **Abb. 3**) eine verstärkte Bildung von γ -H2AX-Foci als Folge einer Behandlung der Zellen mit DNA-schädigenden Reagenzien auf und reagieren somit sensibler auf genomischen Stress.

CEP152 erfüllt also sowohl als zentrosomales Strukturprotein als auch durch seine Funktion im Rahmen der Antwort auf DNA-Schädigungen eine wichtige Aufgabe bei der physiologischen Aufrechterhaltung genomischer Stabilität.

Mutationen in diesem Gen und die Beeinträchtigung seiner dualen Funktion führen zu erhöhter genomischer Instabilität und einer Anhäufung von DNA-Schäden. Diese wiederum stellen nicht nur einen wichtigen Faktor für Alterungsvorgänge des Körpers dar, sondern spielen auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krebs. Inwieweit Veränderungen in *CEP152* bei Patienten mit Seckel-Syndrom eine direkte Auswirkung auf das Risiko für die Entstehung von malignen Tumoren haben, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Mutationen im Pericentrin-Gen

Mutationen im Pericentrin-Gen (*PCNT*) wurden erstmals 2008 sowohl im Zusammenhang mit dem Seckel-Syndrom als auch mit mikrozephallem osteodysplastischem Kleinwuchs Typ II (MOPD II, MIM 210720) beschrieben [11, 20]. Beide Syndrome weisen einen überlappenden Phänotyp u. a. mit prä- und postnataler Wachstumsretardierung sowie stark ausgeprägter Mikrozephalie auf. Während bei MOPD II allerdings die Wachstumsverzögerung in wesentlich stärkerer Form auftritt, ist das Seckel-Syndrom durch eine schwerere, mit geistiger Behinderung einhergehende Mikrozephalie gekennzeichnet. Diese klinischen Klassifizierungsmerkmale ermöglichen eine Unterscheidung zwischen diesen beiden phänotypisch überlappenden Syndromen und haben mittlerweile zu der Erkenntnis geführt, dass MOPD II im Gegensatz zum genetisch heterogenen Seckel-Syndrom eine monogene Erkrankung darstellt, die ausschließlich durch Veränderungen im *PCNT*-Gen hervorgerufen wird. Mittlerweile konnten eine Vielzahl von Mutationen in *PCNT* bei Patienten mit MOPD II identifiziert werden, die alle zu einem vollständigen Verlust von funktionellem *PCNT*-Protein führen [19].

PCNT zählt zu der Familie der großen Coiled-Coil-Domänen enthaltenden Proteine und ist während des gesamten Zellzyklus mit den Zentrosomen assoziiert. Diese subzelluläre Lokalisation als integraler Bestandteil der perizentriolären Struktur (PCM) wird dabei durch die hochkonservierte PACT-Domäne am C-Terminus des Proteins vermittelt. Darü-

medgen 2012 · 24:284–288
DOI 10.1007/s11825-012-0359-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

G. Yigit · B. Wollnik

Molekulare Mechanismen des Seckel-Syndroms

Zusammenfassung

Das Seckel-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen proportionalen, bereits bei Geburt vorhandenen Kleinwuchs, eine ausgeprägte Mikrozephalie sowie charakteristische kraniofaziale Dysmorphien gekennzeichnet ist. Patienten mit Seckel-Syndrom zeigen zusätzlich eine geistige Behinderung, und bei einigen Patienten kommt es zum frühzeitigen Auftreten altersabhängiger Erkrankungen. Genetisch betrachtet stellt das Seckel-Syndrom eine heterogene Erkrankung dar, für die in den letzten Jahren mehrere kausale Gene identifiziert werden konnten. Diese spielen auf zellulärer Ebene sowohl bei Vorgängen der Zellteilung als auch bei der Aktivierung von Schutzmechanismen nach DNA-Schädigungen eine wichtige Rolle.

Schlüsselwörter

DNA-Schaden · DNA-Schadensreparatur-Dysfunktionen · Zentrosom · Mitose · Progerie

Molecular mechanisms underlying Seckel syndrome

Abstract

Seckel syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by proportionately short stature, severe microcephaly, mental retardation and craniofacial deformities that give rise to the typical “bird head” appearance. In some patients, premature onset of aging-associated diseases is also observed. In terms of genetics, Seckel syndrome is a heterogeneous condition for which many causal genes have been identified in recent years. In addition to genes involved in cellular activities, these include genes with important roles in cell division processes and the activation of DNA damage responses.

Keywords

DNA damage · DNA repair-deficiency disorders · Centrosome · Mitosis · Progeria

ber hinaus bindet *PCNT* auch direkt an γ -Tubulin und bildet durch seine zahlreichen Coiled-Coil-Domänen eine Organisationsplattform für weitere Zentrosomen- und PCM-assoziierte Proteine, die eine wichtige Rolle bei Signalprozes-

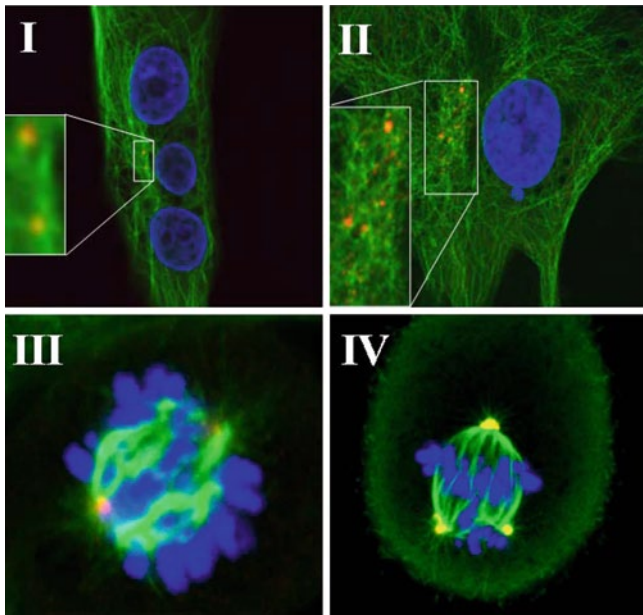


Abb. 2 ▲ Interphasische und mitotische Morphologie CEP152-defizienter Seckel-Zellen. Immunofluoreszenzfärbungen interphasischer CEP152-defizienter Fibroblasten mit Antikörpern gegen α -Tubulin (grün), Pericentrin (rot) und DAPI-Anfärbung der DNA (blau; I–II). Charakteristisch für diese Seckel-Fibroblasten ist das verstärkte Auftreten von Zellen mit multiplen Zellkernen (I) sowie fragmentierten Zentrosomen (II). In mitotischen Zellen, denen CEP152 fehlt, wurden u. a. Defekte in der Anordnung der Chromosomen während der Metaphase sowie die Ausbildung tripolarer Spindelapparate beobachtet (III–IV). Insgesamt weisen über 40% der CEP152-defizienten, mitotischen Zellen Defekte während der Zellteilung auf

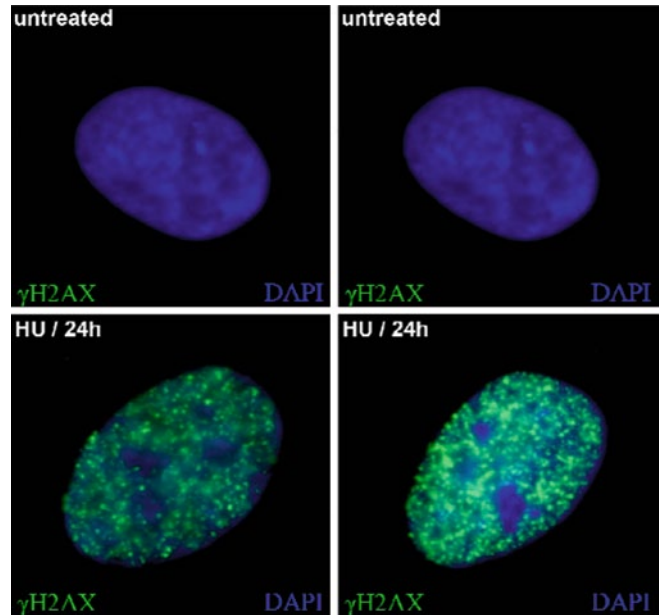


Abb. 3 ▲ DNA-Schadensantwort in wildtypischen und CEP152-defizienten Seckel-Zellen. Seckel- und Kontrollfibroblasten wurden zur Induktion der DNA-Schadensantwort mit Hydroxyurea (HU) behandelt, und nachfolgend wurde die Bildung von γ -H2AX-Foci mithilfe phosphospezifischer Antikörper untersucht. CEP152-defiziente Seckel-Fibroblasten reagieren dabei sensibler auf die Induktion von DNA-Schäden und antworten darauf mit der verstärkten Formation von γ -H2AX-Foci

sen spielen, die insbesondere im Rahmen zentrosomaler Ereignisse und der Mitose ablaufen [9, 20].

Auf zellulärer Ebene haben Mutationen in PCNT erhebliche Auswirkungen, insbesondere während der Zellteilung. So führt das Fehlen von PCNT zu einer anomalen mitotischen Zellmorphologie, welche u. a. durch fehlorganisierte, mitotische Mikrotubuli sowie fehlorganisierte Zytokinese gekennzeichnet ist [20]. PCNT-Mutationen beeinflussen aber nicht nur die Zellteilung, sondern haben vielmehr auch Auswirkungen auf die Kontrolle des Zellzyklus und die Antwort auf DNA-Schädigungen [11]. So weisen Zellen mit Mutationen in PCNT Defekte in der ATR-abhängigen Aktivierung des G2/M-Kontrollpunkts auf, was auf eine direkte Funktion von PCNT, wahrscheinlich vermittelt über Chk1, in diesem Signalweg schließen lässt. Andere durch ATR vermittelte Prozesse, wie z. B. die Aktivierung von H2AX und die dadurch induzierte Aktivierung von DNA-Reparaturprozessen, scheinen durch PCNT dagegen nicht direkt beeinflusst zu werden.

CENPJ-Mutationen

Ursprünglich wurden Mutationen im CENPJ-Gen bei Patienten mit primärer Mikrozephalie identifiziert [4]; kürzlich konnte allerdings gezeigt werden, dass CENPJ-Veränderungen auch zum Seckel-Syndrom führen können [2]. Ein Zusammenhang zwischen der Art der Mutation und dem assoziierten Phänotyp wurde dabei bislang nicht festgestellt.

CENPJ, auch „centrosomal P4.1-associated protein“ (CPAP) genannt, ist ein zentrosomales Protein, welches von entscheidender Bedeutung für die Gewährleistung der zentrosomalen Integrität und die Ausbildung eines funktionellen Spindelapparats im Zuge der Zellteilung ist. Mutationen oder das Fehlen von CENPJ führen in Zellen zur Ausbildung eines multipolaren Spindelapparats, was während der Zellteilung zur Aktivierung des G2/M-Kontrollpunkts führt und dadurch einen Zellzyklusarrest induziert [6]. Diese Kontrollpunktaktivierung und der dadurch verursachte Zellzyklusarrest, der nicht aufgelöst werden kann, führen in

CENPJ-defizienten Zellen zu einer gesteigerten Apoptose, wodurch Zellpopulationen mit irreparabilem Schaden am Erbgut eliminiert werden.

Funktionell erfüllt CENPJ diese Aufgaben einerseits durch direkte Interaktion mit zentrosomalen Proteinen wie STIL und CEP152, welche ebenfalls eine wichtige Rolle während der zentrosomalen Duplikation und der Bildung der Prozentriolen spielen. Gleichzeitig besitzt CENPJ aber auch die Fähigkeit, direkt an Tubulindimere zu binden und übt darüber hinaus direkten Einfluss auf die Stabilität von Mikrotubuli aus [15, 25]. Die Regulation dieser Prozesse durch CENPJ ist dabei eng an dessen Expressionsniveau sowie dessen Phosphorylierung durch die „polo-like kinase“ (PLK) 4 geknüpft. Sowohl deren Aktivität als auch das Expressionsniveau von CENPJ werden dabei zellzyklusabhängig reguliert und gewährleisten somit eine enge Verknüpfung zwischen der zentrosomalen Biogenese und den einzelnen Phasen des Zellzyklus.

Während für die zuvor beschriebenen Seckel-Gene eine duale Funktion zum

einen während zentrosomaler Prozesse und zum anderen im Zuge der Zellantwort auf DNA-Schädigungen gezeigt werden konnte, ist im Fall von *CENPJ* bislang einzig eine Funktion während zentrosomaler Vorgänge und Signalprozesse bekannt. Die Identifikation einer möglichen Funktion im Rahmen der DNA-Schadensantwort, wie sie für *ATR*, *CEP152* und *PCNT* beschrieben worden ist, steht also noch aus.

Mutationen in für das Seckel-Syndrom ursächlichen Genen wurden auch bei Patienten mit primärer Mikrozephalie identifiziert. Dies gilt sowohl für *CEP152* als auch für *CENPJ* [2, 4, 12, 14], während Mutationen in *ATR* und *PCNT* ausschließlich auf das Seckel-Syndrom bzw. MOPD II beschränkt zu sein scheinen. Bislang konnte für *CENPJ* und *CEP152* dabei kein Zusammenhang zwischen der Art der Mutation und dem hervorgerufenen Phänotyp hergestellt werden.

Im Gegensatz zum Seckel-Syndrom und MOPD II ist die primäre Mikrozephalie im Wesentlichen durch eine deutlich verringerte Gehirngröße mit oft assoziierter Mikrozephalie und geistiger Behinderung gekennzeichnet. Skelettale Auffälligkeiten finden sich nicht. Die primäre Mikrozephalie ist eine heterogene Erkrankung, für die bislang acht ursächliche Gene identifiziert werden konnten. Gemeinsam ist den Produkten dieser Gene, dass es sich um zentrosomale Proteine handelt, die eine wichtige Rolle während der Zentrosomenduplikation und der Ausbildung des mitotischen Spindelapparats spielen.

Ungeklärt und Gegenstand aktueller Untersuchungen ist dabei, welche Faktoren den Ausschlag geben für die unterschiedliche phänotypische Ausprägung und welche zugrunde liegenden molekularen Mechanismen bei Mutationen in identischen Genen einerseits zur Entstehung des Seckel-Syndroms oder andererseits zu primärer Mikrozephalie führen.

Fazit für die Praxis

- Die Identifizierung ursächlicher Gene für das Seckel-Syndrom und die nachfolgenden funktionellen Analysen der kodierten Proteine haben in den letz-

ten Jahren spannende Einblicke in die molekulare Pathogenese der Erkrankung und das Auftreten von Kleinwuchs und Mikrozephalie gegeben.

- Weitere neue ursächliche Gene werden in den kommenden Jahren für das Seckel-Syndrom beschrieben werden.
- Eine gestörte zentrosomale Funktion sowie Veränderungen der zellulären Antwort auf DNA-Schädigungen scheinen zwei grundlegende Pathomechanismen des Seckel-Syndroms zu sein und eine zentrale Rolle sowohl für das Auftreten der Entwicklungsfehlbildungen als auch für das frühe Auftreten altersabhängiger Erkrankungen bei Patienten mit Seckel-Syndrom zu spielen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Wollnik

Institut für Humangenetik,
Cologne Excellence Cluster
on Cellular Stress Responses
in Aging-Associated Diseases (CECAD)
Universität zu Köln
Kerpener Str. 34, 50931 Köln
bwollnik@uni-koeln.de

Danksagung. Die Autoren danken allen Patienten sowie deren Angehörigen für ihre Mitarbeit und ihr Einverständnis zur Veröffentlichung der Fotos.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Alderton GK, Joenje H, Varon R et al (2004) Seckel syndrome exhibits cellular features demonstrating defects in the ATR-signalling pathway. *Hum Mol Genet* 13:3127–3138
- Al-Dosari MS, Shaheen R, Colak D, Alkuraya FS (2010) Novel *CENPJ* mutation causes Seckel syndrome. *J Med Genet* 47:411–414
- Bobabilla-Morales L, Corona-Rivera A, Corona-Rivera JR et al (2003) Chromosome instability induced in vitro with mitomycin C in five Seckel syndrome patients. *Am J Med Genet* 123A:148–152
- Bond J, Roberts E, Springell K et al (2005) A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and *CENPJ* controls brain size. *Nat Genet* 37:353–355
- Bonner WM, Redon CE, Dickey JS et al (2008) GammaH2AX and cancer. *Nat Rev Cancer* 8:957–967
- Cho JH, Chang CJ, Chen CY, Tang TK (2006) Depletion of CPAP by RNAi disrupts centrosome integrity and induces multipolar spindles. *Biochem Biophys Res Commun* 339:742–747

- Favre L, Le Merrer M, Lyonnet S et al (2002) Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am J Med Genet* 112:369–383
- Fitzgerald B, O'Driscoll M, Chong K et al (2012) Neuropathology of fetal stage Seckel syndrome: a case report providing a morphological correlate for the emerging molecular mechanisms. *Brain Dev* 34(3):238–243
- Gillingham AK, Munro S (2000) The PACT domain, a conserved centrosomal targeting motif in the coiled-coil proteins AKAP450 and pericentrin. *EMBO Rep* 1:524–529
- Goodship J, Gill H, Carter J et al (2000) Autozygoty mapping of a Seckel syndrome locus to chromosome 3q22.1-q24. *Am J Hum Genet* 67:498–503
- Griffith E, Walker S, Martin C-A et al (2008) Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nat Genet* 40:232–236
- Guernsey DL, Jiang H, Hussin J et al (2010) Mutations in centrosomal protein CEP152 in primary microcephaly families linked to MCPH4. *Am J Hum Genet* 87:40–51
- Harper JW, Elledge SJ (2007) The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell* 28:739–745
- Kalay E, Yigit G, Aslan Y et al (2011) CEP152 is a genome maintenance protein disrupted in Seckel syndrome. *Nat Genet* 43:23–26
- Kleylein-Sohn J, Westendorf J, Le Clech M et al (2007) Plk4-induced centriole biogenesis in human cells. *Dev Cell* 13:190–202
- Lovejoy CA, Xu X, Bansbach CE et al (2009) Functional genomic screens identify C1NP as a genome maintenance protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:19304–19309
- Murga M, Bunting S, Montana MF et al (2009) A mouse model of ATR-Seckel shows embryonic replicative stress and accelerated aging. *Nat Genet* 41:891–898
- O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG et al (2003) A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (*ATR*) results in Seckel syndrome. *Nat Genet* 33:497–501
- Rauch A (2011) The shortest of the short: pericentrin mutations and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(1):125–130
- Rauch A, Thiel CT, Schindler D et al (2008) Mutations in the pericentrin (*PCNT*) gene cause primordial dwarfism. *Science* 319:816–819
- Ruzankina Y, Pinzon-Guzman C, Asare A et al (2007) Deletion of developmentally essential gene *ATR* in adult mice leads to age-related phenotypes and stem cell loss. *Cell Stem Cell* 1:113–126
- Seckel HPG (1960) Bird-headed Dwarfs: Studies in developmental anthropology including human proportions. Charles C Thomas, Springfield III
- Shanske A, Caride DG, Menasse-Palmer L et al (1997) Central nervous system anomalies in Seckel syndrome: report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet* 70(2):155–158
- Sir J-H, Barr AR, Nicholas AK et al (2011) A primary microcephaly protein complex forms a ring around parental centrioles. *Nat Genet* 43:1147–1153
- Tang C-J, Fu R-H, Wu K-S et al (2009) CPAP is a cell-cycle regulated protein that controls centriole length. *Nat Cell Biol* 11:825–831
- Willems M, Genevieve D, Borck G et al (2010) Molecular analysis of pericentrin gene (*PCNT*) in a series of 24 Seckel/microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) families. *J Med Genet* 47:797–802