



Molekulare Grundlagen der autosomal-rezessiven primären Mikrozephalie

Klinische Merkmale der primären Mikrozephalie

Die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie (MCPH) ist eine seltene genetische Erkrankung, die im Wesentlichen durch einen stark verkleinerten occipito-frontalen Kopfumfang (OFC) gekennzeichnet ist und durch eine deutlich verringerte Gehirngröße hervorgerufen wird. Die Reduktion des Kopfumfanges ist bei Patienten mit MCPH angeboren und liegt bei Geburt bereits etwa zwei bis drei Standardabweichungen (SD) unter dem geschlechts- und herkunftsbezogenen Mittelwert. Unterschiedliche strukturelle Gehirnabnormalitäten können assoziiert sein, sind aber in der Regel mild ausgeprägt. Weitere Fehlbildungen anderer Organsysteme liegen bei der MCPH typischerweise nicht vor und die Körpergröße sowie das Aussehen sind, bis auf diskrete faciale Dysmorphien als Folge der Mikrozephalie, weitgehend normal.

Die primäre Mikrozephalie ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die sich bereits intrauterin manifestiert. Sie kann pränatal, in ausgeprägten Fällen etwa ab der 21. Schwangerschaftswoche, erkannt werden [3] und unterscheidet sich somit von sekundären Mikrozephalien, die sich erst nachgeburtlich entwickeln [44]. Ein progressiver Abfall in den Perzentilen ist bei Patienten mit MCPH nicht untypisch und kann durchaus stark ausgeprägt sein (–10/12 SD). Trotz eines deutlich verminderten Gehirnvolumens sind im Falle der primären Mikrozephalie in der Regel keine schweren Anomalien in der Hirnarchitektur vorhanden. Öfter findet man jedoch eine milde Ausprägung einer ver-

einfachten bzw. anormalen Gyrierung der Hirnrinde. Die starke Verringerung des Hirnvolumens, insbesondere die verminderte Ausprägung des Kortex, führt bei Patienten mit primärer Mikrozephalie zu geistiger Behinderung. Der Schweregrad der geistigen Behinderung ist variabel; in der Regel sind die kognitiven Fähigkeiten eingeschränkt, während die motorische Entwicklung nur in seltenen Fällen beeinträchtigt ist. In etwa 10% der Fälle können zusätzlich Krampfanfälle auftreten. Die MCPH ist eine seltene Erkrankung. Die genaue Prävalenz ist nicht bekannt, die Häufigkeit liegt etwa bei 1:250.000, wobei die gesteigerte Inzidenz in einzelnen Regionen als Folge erhöhter Konsanguinitätsraten anzusehen ist (z. B. 1:10.000 Nordpakistan).

Bei der primären autosomal-rezessiven Mikrozephalie handelt es sich um eine sehr heterogene genetische Erkrankung. Bislang konnten 14 unterschiedliche Genloci und die ursächlichen Genveränderungen identifiziert werden (■ Tab. 1). Die Produkte dieser Gene spielen auf zellulärer Ebene insbesondere während der Zellteilung eine wichtige Rolle. Daher wird vermutet, dass Mutationen in diesen Genen während der embryonalen Neurogenese zu einem Ungleichgewicht zwischen symmetrischer und asymmetrischer Zellteilung in neuronalen Vorläuferzellen (sog. Progenitorzellen) führen, wodurch die Generierung von neuronalen Vorläuferzellen vermindert wird, nachfolgend die Differenzierung von zerebralen, kortikalen Neuronen reduziert ist und somit ein geringeres Gehirnvolumen hervorgerufen wird [6, 11, 44].

Ursächliche Genveränderungen

Im Folgenden soll beispielhaft auf einige Mikrozephaliegene eingegangen werden, in welchen häufiger Mutationen bei Patienten mit MCPH gefunden werden. Eine Übersicht aller bisher beschriebenen MCPH-assoziierten Gene zeigt ■ Tab. 1.

Microcephalin

Das erste ursächliche Gen für die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie wurde im Jahre 2002 beschrieben [21]. Dabei handelt es sich um das *Microcephalin*-Gen (*MCPH1*), in welchem in neun Patienten aus zwei konsanguinen Familien pakistanischen Ursprungs mit MCPH eine homozygote, trunkierende Mutation identifiziert werden konnte. *MCPH1*, auch *BRCT-repeat inhibitor of Tert expression* (*BRIT1*) genannt, ist ein evolutionär hoch konserviertes Protein, das auf zellulärer Ebene insbesondere während der Kontrolle des Zellzyklus, der Reparatur von DNA-Schäden und bei mitotischen Prozessen, wie dem Aufbau des Spindelapparats und der Chromosomenkondensation, eine wichtige Rolle spielt [15, 40, 51].

Mittlerweile wurde eine Vielzahl von Interaktionspartnern für *MCPH1* beschrieben, die zu den unterschiedlichen Funktionen von *MCPH1* beitragen. So konnte gezeigt werden, dass *MCPH1* direkt an aktiviertes Histon H2AX binden kann und durch diese Interaktion an geschädigte Stellen der DNA rekrutiert wird [43]. Die Translokation von *MCPH1* führt dann ihrerseits zur Rekrutierung und Aktivierung weiterer Proteine, wie NBS1, RPA und RAD51, wodurch einerseits die

Tab. 1 Übersicht der genetischen Formen der primären autosomal-rezessiven Mikrozephalie (MCPH)

| MCPH | Gen | Chromosom | Protein | Zelluläre Funktion | OMIM | Referenz (Erstbeschreibung) |
|--------|-----------------|-----------|---|---|--------|-----------------------------|
| MCPH1 | <i>MCPH1</i> | 8p23.1 | Microcephalin | DNA-Schadensantwort; Chromosomenkondensation | 251200 | [21] |
| MCPH2 | <i>WDR62</i> | 19q13.12 | WD-repeat containing protein 62 | Stabilisierung des mitotischen Spindelapparats | 604317 | [4, 29, 49] |
| MCPH3 | <i>CDKSRAP2</i> | 9q33.2 | Cyclin-dependent-kinase-5 regulatory subunit associated protein 2 | Zentrosomale Kohäsion; Verbindung der Zentrosomen mit der perizentriolären Matrix | 604804 | [8] |
| MCPH4 | <i>CASC5</i> | 15q15.1 | Cancer susceptibility candidate 5 | Aktivierung des Spindelkontrollpunkts während des Zellzyklus; Chromosomen-segregation in der Mitose | 604321 | [12] |
| MCPH5 | <i>ASPM</i> | 1q31.3 | Abnormal spindle-like microcephaly-associated | Organisation und Orientierung der Spindelpole | 608716 | [7] |
| MCPH6 | <i>CENPJ</i> | 13q12.12 | Centromeric protein J | Gewährleistung der zentrosomalen Integrität und der Morphologie des Spindelapparats | 608393 | [8] |
| MCPH7 | <i>STIL</i> | 1p33 | SCL/TAL1-interrupting locus | Spindelorganisation; Spindelkontrollpunkt während des Zellzyklus | 612703 | [26] |
| MCPH8 | <i>CEP135</i> | 4q12 | Centrosomal protein 135-kDa | Erhalt der Organisation/ Struktur der Zentrosomen | 614673 | [19] |
| MCPH9 | <i>CEP152</i> | 15q21.1 | Centrosomal protein 152-kDa | Verdopplung der Zentriolen | 614852 | [16] |
| MCPH10 | <i>ZNF335</i> | 20q13.12 | Zinc finger protein 335 | Regulation des Wachstums und der Differenzierung neuronaler Progenitorzellen | 615095 | [47] |
| MCPH11 | <i>PHC1</i> | 12p13.31 | Polyhomeotic homolog 1 | Regulation des Zellzyklus | 615414 | [2] |
| MCPH12 | <i>CDK6</i> | 7q21.2 | Cyclin-dependent kinase 6 | Organisation der Mikrotubuli; Zellzykluskontrolle | 616080 | [20] |
| MCPH13 | <i>CENPE</i> | 4q24 | Centromeric protein E | Chromosomensegregation und Spindel-elongation während der Mitose | 616051 | [27] |
| MCPH14 | <i>SASS6</i> | 1p21.2 | Spindle assembly 6 homolog | Teilung der Zentrosomen; Bildung der Prozentriolen | 616402 | [23] |

Reparatur der DNA-Schäden reguliert wird, gleichzeitig aber auch unterschiedliche Kontrollpunkte des Zellzyklus beeinflusst werden und somit verhindert wird, dass Zellen, deren genomische Integrität nicht mehr gewährleistet ist, sich weiter teilen [45]. Darüber hinaus spielt MCPH1 eine entscheidende Rolle in der Regulation der Chromosomenkondensation während der Zellteilung. Wahrscheinlich im Zusammenspiel mit Condensin II wirkt MCPH1 als negativer Regulator der Chromosomenkondensation und verhindert somit ein vorzeitiges Ablaufen dieses Prozesses vor Eintritt in die Mitose [18, 42, 46]. Das Fehlen von funktionellem MCPH1 führt in diesem Fall zu Zellzyklusstörungen und löst vorzeitige Chromosomenkondensationen aus, was die Ursache des sog. PCC-Syndroms (*premature chromosome condensation*, OMIM 251200) darstellt [28]. Chromosomenpräparationen von Patienten mit Veränderungen in MCPH1 weisen aufgrund dessen eine charakteristische Erhöhung von Prophase-Zellen auf, die als

diagnostischer Marker für das Vorliegen einer MCPH1-Veränderung verwendet werden kann [41].

ASPM

Veränderungen im *abnormal spindle-like microcephaly-associated*-Gen (*ASPM*, OMIM 605481) stellen mit etwa 50 % die häufigste genetische Ursache für MCPH dar [7, 25, 30, 35]. Sie liegen sowohl homozygot als auch kombiniert-heterozygot vor und führen in den meisten Fällen zu einer Trunkierung des ASPM-Proteins, welche mit einem partiellen oder vollständigen Funktionsverlust einhergeht. ASPM ist ein ubiquitär exprimiertes Protein. Eine hohe ASPM-Expression findet sich insbesondere in stark proliferierende Zellen, wie Progenitor- und Stammzellen. ASPM spielt eine wichtige Rolle während der Zellteilung und ist dort in erster Linie an der Organisation und Positionierung des Spindelapparats beteiligt [11, 17].

Während ASPM in Interphase-Zellen überwiegend im Zellkern lokalisiert ist,

findet mit dem Eintritt der Zelle in die Mitose und der Auflösung der Kernmembran eine Translokation zu den sich ausbildenden Spindelpolen der Zelle statt [11, 50]. Dort beeinflusst ASPM die Funktion des mitotischen Spindelapparats, indem es über die Orientierung des Spindelapparats die Teilungsebene der Zelle reguliert und somit maßgeblich zur Entscheidung symmetrischer versus asymmetrischer Zellteilung beiträgt [10, 34]. Dieser Entscheidung kommt insbesondere während der Neurogenese eine entscheidende Bedeutung zu, da eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der asymmetrischen Zellteilung eine starke Reduktion der proliferativen symmetrischen Zellteilung zur Folge hat und somit zur Depletion/Verminderung des neuronalen Progenitor/Stammzellpools führt, was wiederum die Gesamtzahl neuronaler Zellen stark vermindert und somit die geringere Gehirngröße hervorruft [6, 11, 44].

Die wichtige Funktion, die ASPM bei der Regulation dieses Gleichgewichts im

Zuge der Neurogenese erfüllt, konnten Experimente in verschiedenen Modellorganismen bestätigen und sie zeigten gleichzeitig die hohe evolutionäre Konservierung dieser Mechanismen. So konnte nachgewiesen werden, dass ein *knockdown* von *Aspm* in Mäusen zu reduzierter proliferativer symmetrischer Zellteilung im Neokortex führt, und Zebrafische sowie Fruchtfliegen, in denen das *ASPM*-Gen ausgeschaltet wurde, weisen eine signifikant kleinere Gehirn- und Kopfgröße auf [24, 39].

WDR62

Im Jahr 2010 konnte in drei unabhängigen Studien gezeigt werden, dass die ursächlichen Veränderungen, die dem MCPH2-Lokus zugrunde liegen, biallelische Mutationen im *WD-repeat containing protein 62*-Gen (*WDR62*, OMIM 613583) sind [4, 29, 49]. Die Mutationen sind dabei über das gesamte Protein verteilt und umfassen trunkierende und – im Gegensatz zur anderen MCPH-assoziierten Genen – auch *Missense*-Veränderungen. Mutationen in *WDR62* stellen nach *ASPM*-Veränderungen mit etwa 14% die zweithäufigste Ursache für die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie dar.

Während der embryonalen Neurogenese wird *WDR62* besonders in neuronalen Vorläuferzellen und postmitotischen Neuronen, insbesondere in der ventrikulären und subventrikulären Zone, exprimiert und weist dort, ähnlich wie *ASPM*, eine zellzyklusabhängige Lokalisation auf. Ist es in Interphase-Zellen noch hauptsächlich im Zellkern anzutreffen, findet mit dem Eintritt in den Zellzyklus und der Auflösung der Kernmembran eine Translokation zu den Spindelpolen der sich teilenden Zelle statt [49]. Die genaue Funktion, die *WDR62* dort erfüllt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. So konnte bislang gezeigt werden, dass in Zellen, denen funktionelles *WDR62* fehlt, die zentrosomale Integrität beeinträchtigt und die Orientierung des mitotischen Spindelapparats fehlreguliert ist [29]. Dies führt zu Störungen im Gleichgewicht zwischen symmetrischer und asymmetrischer Zellteilung und hat damit un-

mittelbare Auswirkungen sowohl auf die Proliferation und Differenzierung neuronaler Vorläuferzellen als auch die Migration postmitotischer Neuronen [29].

Das klinische Bild, das sich durch den Funktionsverlust von *WDR62* ergibt, ist differenzierter als bei anderen MCPH-assoziierten Genen. Patienten mit ursächlichen Mutationen in *WDR62* können neben der primären Mikrozephalie mit vereinfachter Gyrierung zusätzlich auch Merkmale einer neuronalen Migrationsstörung, wie kortikale Dysplasie, Polymikrogyrie oder subkortikale Heterotopien sowie Schizenzephalie und Lissenzephalie aufweisen [49].

Weitere ursächliche Genveränderungen

In den letzten Jahren konnten in einer Vielzahl weiterer Gene Mutationen als Ursache der primären autosomal-rezessiven Mikrozephalie identifiziert werden. Dies umfasst die Gene *Cyclin-dependent-kinase-5-regulatory subunit-associated-protein-2* (*CDK5RAP2*; MCPH3), *Cancer susceptibility candidate 5* (*CASC5*; MCPH4), *Centromeric protein J* (*CENPJ*; MCPH6), *SCL/TAL1-interrupting locus* (*STIL*, MCPH7), *Centrosomal protein 135-kDa* (*CEP135*, MCPH8), *Centrosomal protein 152-kDa* (*CEP152*, MCPH9), *Zinc finger protein 335* (*ZNF335*, MCPH10), *Polyhomeotic homolog 1* (*PHCI*, MCPH11), *Cyclin-dependent kinase 6* (*CDK6*, MCPH12), *Centromeric protein E* (*CENPE*, MCPH13) und *Spindle assembly 6 homolog* (*SASS6*, MCPH14) [2, 8, 12, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 47]. Mutationen in diesen Genen treten sehr selten (<3%) auf, wobei genaue Daten aus der molekulargenetischen Testung in Deutschland fehlen. So kann auch momentan nicht sicher angegeben werden, bei wie viel Prozent der Patienten mit MCPH durch eine komplette Analyse aller bisher assoziierten Gene die Diagnose molekulargenetisch gesichert werden kann. Größere Studien sind zukünftig nötig, um diese Daten zu erheben.

Eine Gemeinsamkeit der Proteine, die durch diese Gene kodiert werden, ist in ihrer Funktion zu finden. Diese Proteine sind überwiegend zentrosomal und im

Hier steht eine Anzeige.



Bereich des Spindelapparats lokalisiert und spielen eine fundamentale Rolle in der Gewährleistung der zentrosomalen Kohäsion, der Reifung der Zentrosomen sowie der Organisation und Ausrichtung des Spindelapparats während der Mitose. Mutationen in diesen Proteinen beeinflussen direkt die zentrosomale Integrität und wirken sich dadurch auf die Zellteilung aus. Sie führen unter anderem zu fragmentierten Zentrosomen, Defekten in der Zentrosomenduplikation, fehlerhaften Ausbildungen des Spindelapparats und als Folge dessen zur fehlerhaften Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen. Diese mitotischen Auffälligkeiten können in der Zelle ihrerseits die Arretierung des Zellzyklus und die Induktion von Apoptose auslösen, was schließlich zu Proliferationsdefekten insbesondere in neuronalen Stammzellen führt, die bei Patienten mit primärer Mikrozephalie beobachtet werden.

Darüber hinaus haben einige der Proteine auch eine wichtige Funktion bei der Reparatur von DNA-Schäden und der Regulation des Zellzyklus. So reagieren CEP152-defiziente Zellen sensibler auf die Behandlung mit DNA-schädigenden Substanzen und zeigen nach Stressbehandlung eine erhöhte Apoptoserate [22]. Ebenso führt ein Fehlen von PHC1 auf zellulärer Ebene zu einem vermehrten Auftreten von DNA-Schäden und zu gestörter DNA-Reparatur [2], und Zellen, denen funktionelles CDK6 oder PHC1 fehlt, weisen Fehlregulationen im Zellzyklus auf, die zu einer verminderten Proliferationsrate führen [2, 20].

Syndromale Formen der primären Mikrozephalie

In den letzten Jahren wurde es immer deutlicher, dass die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie zu einem klinischen Kontinuum gehört, das neben MCPH auch das Seckel-Syndrom sowie den mikrozephalen osteodysplastischen primordialis Kleinwuchs Typ II (MOPD II, MIM 210720) umfasst. Neben phänotypischen Überschneidungen haben insbesondere die Identifikation der genetischen Ursachen und der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen zu dieser Einordnung beigetragen (■ Tab. 2).

medgen 2015 · 27:345–350 DOI 10.1007/s11825-015-0068-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

G. Yigit · N. Rosin · B. Wollnik

Molekulare Grundlagen der autosomal-rezessiven primären Mikrozephalie

Zusammenfassung

Die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie (MCPH) ist eine genetisch sehr heterogene Erkrankung, die klinisch definiert wird durch das Vorliegen einer kongenitalen, nicht progressiven Mikrozephalie, einer mentalen Retardierung variablen Ausmaßes bei weitgehend normaler Körpergröße und das Fehlen von zusätzlichen Fehlbildungen und weiteren neurologischen Befunden. Bislang konnten Mutationen in 14 verschiedenen Genen identifiziert werden, deren Produkte auf zellulärer Ebene insbesondere bei Vorgängen der Zellteilung, der Zellzyklusregulierung und bei der

Aktivierung von DNA-Reparaturmechanismen nach DNA-Schädigungen eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus sind auch syndromale Formen der Mikrozephalie bekannt, zu denen u. a. das Seckel-Syndrom sowie der mikrozephal osteodysplastische primordialis Kleinwuchs Typ II (MOPD II) zählen.

Schlüsselwörter

Primäre Mikrozephalie · MCPH · Seckel-Syndrom · Mikrozephaler osteodysplastischer Kleinwuchs Typ II (MOPD II)

Molecular basis of autosomal recessive primary microcephaly

Abstract

Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) is a genetically very heterogeneous disorder, mainly characterized by severe microcephaly at birth, mental retardation of variable extent in the absence of any additional significant neurological findings, malformations, or growth anomalies. So far, 14 different genes have been identified, which on a cellular level play an important role during cell division processes, regulation of the

cell cycle, and in DNA damage responses. Furthermore, microcephaly may occur as part of a syndrome such as Seckel syndrome or microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II).

Keywords

Primary microcephaly · MCPH · Seckel syndrome · Microcephalic primordial dwarfism type II (MOPD II)

Mutationen in Genen, die ursächlich für MCPH sind, wurden mittlerweile auch in Patienten mit Seckel-Syndrom identifiziert. Dies betrifft Mutationen in *CEP152*, *CENPJ* und *CDK5RAP2*, die sowohl bei Patienten mit MCPH als auch bei Patienten mit Seckel-Syndrom identifiziert wurden [1, 8, 16, 22, 48]. Bislang konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der Art der Mutation in diesen Genen und dem hervorgerufenen Phänotyp hergestellt werden.

Das autosomal-rezessive Seckel-Syndrom (MIM 210600) wurde erstmalig 1960 von Helmut Seckel beschrieben und gehört zu einem Spektrum an Erkrankungen, die mit Kleinwuchs und Mikrozephalie einhergehen [36]. Patienten mit Seckel-Syndrom zeigen neben einer ausgeprägten Mikrozephalie auch einen proportionalen, bereits bei Geburt vorhandenen Klein-

wuchs sowie zusätzliche typische kraniofaziale Dysmorphien mit einer sehr charakteristischen Gesichtspartie, welche durch die abfallende Stirn und die große, schnabelförmige Nase hervorgerufen wird. Zusätzlich können neben dem Kleinwuchs weitere osteodysplastische Veränderungen auftreten u. a. ein verzögertes Knochenalter, Skoliose, Klinodaktylie der kleinen Finger und eine Brachymesophalangie [1, 5, 13, 22, 36]. Bislang wurden neben *CDK5RAP2*, *CENPJ* (*SCKL4*) und *CEP152* (*SCKL5*) Mutationen in den Genen *Ataxia-telangiectasia and Rad3-related* (*ATR*, *SCKL1*), *Retinoblastoma binding protein 8* (*RBBP8*, *SCKL2*), *Centrosomal protein 63-kDa* (*CEP63*, *SCKL6*), *Ninein* (*NIN*, *SCKL7*) und *DNA replication helicase/nuclease 2* (*DNA2*, *SCKL8*) in Patienten mit Seckel-Syndrom identifiziert [1, 9, 22, 31, 32, 37, 38, 48].

Tab. 2 Klinische Merkmale bei Patienten mit MCPH im Vergleich zum Seckel-Syndrom und MOPD II

| | MCPH | Seckel-Syndrom | MOPD II |
|-------------------------------|---|---|---|
| Wachstum | Ausgeprägte Mikrozephalie | Ausgeprägter Kleinwuchs Ausgeprägte Mikrozephalie | Ausgeprägter Kleinwuchs Ausgeprägte Mikrozephalie |
| Faziale Dysmorphien | | Abfallende Stirn Schnabelförmige Nase Mikrognathie Tief sitzende, dysplastische Ohrmuscheln Abfallende Lidachsen Strabismus Blepharophimose Lippen-Kiefer-Gaumenspalte Zahnanomalien | Abfallende Stirn Retrognathie Kleine Ohren Hyperopie Ansteigende Lidspalten Prominente Nasenwurzel Große Nase Zahnanomalien (u. a. Schmelzhyoplasie) |
| Skelettale Auffälligkeiten | | Verzögertes Knochenalter Skoliose 11 Rippen Klinodaktylie (kleiner Finger) Brachymesophalangie | Brachydaktylie Gebogene Knochen Klinodaktylie (kleiner Finger) Coxa vara |
| Weitere Merkmale | Geistige Behinderung (variabel ausgeprägt) Entwicklungsverzögerung Störungen der Gyrierung (oft mild ausgeprägt) Selten schwere strukturelle Hirnanomalien | Geistige Behinderung (variabel ausgeprägt) Entwicklungsverzögerung Störungen der Gyrierung, neuronale Migrationsstörungen Frühzeitiges Auftreten altersabhängiger Erkrankungen bei einigen Patienten | Café-au-lait-Flecken Häufig normale Intelligenz Spärliches Haupthaar Moyamoya-Erkrankung Hohe Stimme Diabetes Typ II |

2008 wurden erstmalig auch bialelelische Mutationen im *Pericentrin-Gen (PCNT)* bei Patienten mit dem klinischen Bild eines mikrozephalen osteodysplastischen Kleinwuchses Typ II (MOPD II, MIM 210720) beschrieben [14, 33]. Vergleicht man MOPD II und Seckel-Syndrom, zeigen beide einen überlappenden Phänotyp unter anderem mit prä- und postnataler Wachstumsretardierung sowie deutlicher Mikrozephalie. Jedoch weisen Patienten mit MOPD II wesentlich stärker ausgeprägte osteodysplastische Komponenten sowie eine wesentlich stärkere Form der Wachstumsverzögerung auf, während die Intelligenz bei Patienten mit MOPD II größtenteils normal ist und keine MRT-Auffälligkeiten erkennbar sind. Dies ermöglicht eine klinische Unterscheidung zwischen diesen beiden phänotypisch überlappenden Syndromen. MOPD II wird im Gegensatz zum genetisch sehr heterogenen Seckel-Syndrom durch Mutationen in nur einem Gen, *PCNT*, verursacht.

Zusammenfassung und Fazit

Die Identifizierung ursächlicher Gene für die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie (MCPH) sowie mit MCPH assoziierte syndromale Erkrankungen und die nachfolgenden funktionellen Analysen der kodierten Proteine haben in den letzten Jahren spannende Einblicke in die molekulare Pathogenese dieser Erkrankungen gegeben. Weitere neue ursächliche Gene werden in den kommenden Jahren für dieses Erkrankungsspektrum beschrieben werden. Eine gestörte zentrosomale Funktion sowie Veränderungen der zellulären Antwort auf DNA-Schädigungen scheinen zwei grundlegende Pathomechanismen zu sein, die eine zentrale Rolle für das Auftreten der neuronalen Entwicklungsfehlbildungen spielen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. B. Wollnik
Institut für Humangenetik,
Universitätsmedizin Göttingen
Heinrich-Düker-Weg 12, 37073 Göttingen
bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de

Danksagung. Die Autoren danken allen Patienten sowie deren Angehörigen für ihre Mitarbeit. Forschungsarbeiten zu diesem Thema wurden durch das BMBF im Rahmen des E-RARE Netzwerkes EuroMicro (Förderkennzeichen 01GM1404) gefördert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Für die Autoren G. Yigit, N. Rosin und B. Wollnik besteht kein Interessenkonflikt.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Literatur

1. Al-Dosari MS, Shaheen R, Colak D, Alkuraya FS (2010) Novel CENPJ mutation causes Seckel syndrome. *J Med Genet* 47:411–414. doi:10.1136/jmg.2009.076646
2. Awad S, Al-Dosari MS, Al-Yacoub N et al (2013) Mutation in PHC1 implicates chromatin remodeling in primary microcephaly pathogenesis. *Hum Mol Genet* 22:2200–2213. doi:10.1093/hmg/ddt072
3. Bennett H, Presti A, Adams D et al (2014) A prenatal presentation of severe microcephaly and brain anomalies in a patient with novel compound heterozygous mutations in the STIL gene found postnatally with exome analysis. *Pediatr Neurol* 51:434–436. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.023
4. Bilgüvar K, Öztürk AK, Louvi A et al (2010) Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 467:207–210. doi:10.1038/nature09327
5. 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 A* 123A:148–152. doi:10.1002/ajmg.a.20341
6. Bond J, Woods CG (2006) Cytoskeletal genes regulating brain size. *Curr Opin Cell Biol* 18:95–101. doi:10.1016/j.ccb.2005.11.004
7. Bond J, Roberts E, Mochida GH et al (2002) ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. *Nat Genet* 32:316–320. doi:10.1038/ng995
8. Bond J, Roberts E, Springell K et al (2005) A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. *Nat Genet* 37:353–355. doi:10.1038/ng1539
9. Dauber A, Lafranchi SH, Maliga Z et al (2012) Novel microcephalic primordial dwarfism disorder associated with variants in the centrosomal protein ninein. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E2140–2151. doi:10.1210/jc.2012–2150
10. Do Carmo Avides M, Glover DM (1999) Abnormal spindle protein, Asp, and the integrity of mitotic centrosomal microtubule organizing centers. *Science* 283:1733–1735
11. Fish JL, Kosodo Y, Enard W et al (2006) Aspm specifically maintains symmetric proliferative divisions of neuroepithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:10438–10443. doi:10.1073/pnas.0604066103
12. Genin A, Desir J, Lambert N et al (2012) Kinetochores KMN network gene CASC5 mutated in primary microcephaly. *Hum Mol Genet* 21:5306–5317. doi:10.1093/hmg/dds386
13. Goodship J, Gill H, Carter J et al (2000) Autozygosity mapping of a seckel syndrome locus to chromosome 3q22.1–q24. *Am J Hum Genet* 67:498–503. doi:10.1086/303023
14. 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. doi:10.1038/ng.2007.80
15. Gruber R, Zhou Z, Sukchev M et al (2011) MCPH1 regulates the neuroprogenitor division mode by coupling the centrosomal cycle with mitotic entry through the Chk1-Cdc25 pathway. *Nat Cell Biol* 13:1325–1334. doi:10.1038/ncb2342
16. 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. doi:10.1016/j.ajhg.2010.06.003
17. Higgins J, Midgley C, Bergh A-M et al (2010) Human ASPM participates in spindle organisation, spindle orientation and cytokinesis. *BMC Cell Biol* 11:85. doi:10.1186/1471-2121-11-85
18. Hirano T (2005) Condensins: organizing and segregating the genome. *Curr Biol* 15:R265–R275. doi:10.1016/j.cub.2005.03.037
19. Hussain MS, Baig SM, Neumann S et al (2012) A truncating mutation of CEP135 causes primary microcephaly and disturbed centrosomal function. *Am J Hum Genet* 90:871–878. doi:10.1016/j.ajhg.2012.03.016
20. Hussain MS, Baig SM, Neumann S et al (2013) CDK6 associates with the centrosome during mitosis and is mutated in a large Pakistani family with primary microcephaly. *Hum Mol Genet* 22:5199–5214. doi:10.1093/hmg/ddt374
21. Jackson AP, Eastwood H, Bell SM et al (2002) Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. *Am J Hum Genet* 71:136–142. doi:10.1086/341283
22. Kalay E, Yigit G, Aslan Y et al (2011) CEP152 is a genome maintenance protein disrupted in Seckel syndrome. *Nat Genet* 43:23–26. doi:10.1038/ng.725
23. Khan MA, Rupp VM, Orpinell M et al (2014) A missense mutation in the PISA domain of HsSAS-6 causes autosomal recessive primary microcephaly in a large consanguineous Pakistani family. *Hum Mol Genet* 23:5940–5949. doi:10.1093/hmg/ddu318
24. Kim H-T, Lee M-S, Choi J-H et al (2011) The microcephaly gene aspm is involved in brain development in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun* 409:640–644. doi:10.1016/j.bbrc.2011.05.056
25. Kumar A, Blanton SH, Babu M et al (2004) Genetic analysis of primary microcephaly in Indian families: novel ASPM mutations. *Clin Genet* 66:341–348. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00304.x
26. Kumar A, Girimaji SC, Duvvuri MR, Blanton SH (2009) Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly. *Am J Hum Genet* 84:286–290. doi:10.1016/j.ajhg.2009.01.017
27. Mirzaa GM, Vitre B, Carpenter G et al (2014) Mutations in CENPE define a novel kinetochores-centromeric mechanism for microcephalic primordial dwarfism. *Hum Genet* 133:1023–1039. doi:10.1007/s00439-014-1443-3
28. Neitzel H, Neumann LM, Schindler D et al (2002) Premature chromosome condensation in humans associated with microcephaly and mental retardation: a novel autosomal recessive condition. *Am J Hum Genet* 70:1015–1022. doi:10.1086/339518
29. Nicholas AK, Khurshid M, Désir J et al (2010) WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly. *Nat Genet* 42:1010–1014. doi:10.1038/ng.682
30. Nicholas AK, Swanson EA, Cox JJ et al (2009) The molecular landscape of ASPM mutations in primary microcephaly. *J Med Genet* 46:249–253. doi:10.1136/jmg.2008.062380
31. 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. doi:10.1038/ng1129
32. Qvist P, Huertas P, Jimeno S et al (2011) CtIP Mutations Cause Seckel and Jawad Syndromes. *PLoS Genet* 7:e1002310. doi:10.1371/journal.pgen.1002310
33. Rauch A, Thiel CT, Schindler D et al (2008) Mutations in the pericentriolar (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science* 319:816–819. doi:10.1126/science.1151174
34. Riparbelli MG, Callaini G, Glover DM, Avides Mdo C (2002) A requirement for the Abnormal Spindle protein to organize microtubules of the central spindle for cytokinesis in *Drosophila*. *J Cell Sci* 115:913–922
35. Roberts E, Hampshire DJ, Pattison L et al (2002) Autosomal recessive primary microcephaly: an analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation. *J Med Genet* 39:718–721. doi:10.1136/jmg.39.10.718
36. Seckel HPG (1960) Bird-headed Dwarfs: studies in developmental anthropology including human proportions. Charles C Thomas (pub.), Springfield Ill
37. Shaheen R, Faqeih E, Ansari S et al (2014) Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. *Genome Res* 24:291–299. doi:10.1101/gr.160572.113
38. 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. doi:10.1038/ng.971
39. Thornton GK, Woods CG (2009) Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 25:501–510. doi:10.1016/j.tig.2009.09.011
40. Tibelius A, Marhold J, Zentgraf H et al (2009) Microcephalin and pericentrin regulate mitotic entry via centrosome-associated Chk1. *J Cell Biol* 185:1149–1157. doi:10.1083/jcb.200810159
41. Trimborn M, Bell SM, Felix C et al (2004) Mutations in microcephalin cause aberrant regulation of chromosome condensation. *Am J Hum Genet* 75:261–266. doi:10.1086/422855
42. Trimborn M, Schindler D, Neitzel H, Hirano T (2006) Misregulated chromosome condensation in MCPH1 primary microcephaly is mediated by condensin II. *Cell Cycle* 5:322–326
43. Wood JL, Singh N, Mer G, Chen J (2007) MCPH1 functions in an H2AX-dependent but MDC1-independent pathway in response to DNA damage. *J Biol Chem* 282:35416–35423. doi:10.1074/jbc.M705245200
44. Woods CG (2004) Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol* 14:112–117. doi:10.1016/j.conb.2004.01.003
45. Xu X, Lee J, Stern DF (2004) Microcephalin is a DNA damage response protein involved in regulation of CHK1 and BRCA1. *J Biol Chem* 279:34091–34094. doi:10.1074/jbc.C400139200
46. Yamashita D, Shintomi K, Ono T et al (2011) MCPH1 regulates chromosome condensation and shaping as a composite modulator of condensin II. *J Cell Biol* 194:841–854. doi:10.1083/jcb.201106141
47. Yang YJ, Baltus AE, Mathew RS et al (2012) Microcephaly gene links trithorax and REST/NRSF to control neural stem cell proliferation and differentiation. *Cell* 151:1097–1112. doi:10.1016/j.cell.2012.10.043
48. Yigit G, Brown KE, Kayserili H et al (2015) Mutations in CDK5RAP2 cause Seckel syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 3:467–480. doi:10.1002/mgg3.158
49. Yu TW, Mochida GH, Tischfield DJ et al (2010) Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. *Nat Genet* 42:1015–1020. doi:10.1038/ng.683
50. Zhong X, Liu L, Zhao A et al (2005) The abnormal spindle-like, microcephaly-associated (ASPM) gene encodes a centrosomal protein. *Cell Cycle* 4:1227–1229
51. Zhong X, Pfeifer GP, Xu X (2006) Microcephalin encodes a centrosomal protein. *Cell Cycle* 5:457–458