

## Syndromale Mikrozephalien mit und ohne Kleinwuchs

### Klinik

Die primäre Mikrozephalie (PM) ist das Resultat verschiedener genetisch bedingter Entwicklungsstörungen des Gehirns und im Wesentlichen gekennzeichnet durch einen bereits bei der Geburt stark verminderten occipito-frontalen Kopfumfang und ein deutlich verringertes Gehirnvolumen. Strukturelle Abweichungen der Hirnarchitektur können vorhanden sein, sind aber in der Regel milde ausgeprägt. Aufgrund des geringeren Hirnvolumens zeigen Betroffene einen unterschiedlich starken Grad der geistigen Behinderung. Die PM kann isoliert oder auch als Komponente z. B. des mikrozephalen primordialen Kleinwuchses (MPD) auftreten, einer Gruppe sich phänotypisch überschneidender, monogener Erkrankungen mit ausgeprägter intrauteriner Wachstumsverzögerung, postnatalem Kleinwuchs und Mikrozephalie, zu denen u.a. auch der mikrozephalie osteodysplastische primordiale Kleinwuchs Typ II (MOPD II) und das Seckel-Syndrom zählen.

### Genetik

Die primäre autosomal-rezessive Mikrozephalie (MCPH) ist eine seltene genetisch heterogene Erkrankung, für die eine Reihe von unterschiedlichen Genen und ursächliche Mutationen beschrieben wurden.

Veränderungen in den Genen *ASPM* (50 %) und *WDR62* (14 %) stellen dabei die häufigsten Ursachen dar. Zum Teil verursachen Mutationen in MCPH-assoziierten Genen auch syndromale Formen der primären Mikrozephalie, die häufig mit Kleinwuchs assoziiert sind [1,2,3].

### Molekulare Mechanismen

Die von den bislang beschriebenen Mikrozephalie-Genen kodierten Proteine beeinflussen grundlegende zelluläre Prozesse wie u.a. die Zellzykluskontrolle, Zentrosomenduplikation und Organisation von Spindelpolen und wirken sich dadurch auf die Zellteilung aus. Man vermutet, dass Veränderungen in diesen Genen die Balance zwischen symmetrischer und asymmetrischer Zellteilung in neuronalen Vorläuferzellen (Progenitorzellen) stören, wodurch sich weniger neuronale Vorläuferzellen bilden und nachfolgend in zerebrale kortikale Neurone differenzieren, was zu einem geringeren Gehirnvolumen führt. Daneben spielen einige der Proteine auch eine Rolle in der Reparatur von DNA-Schäden und der genomischen Stabilität. Durch die engen Verknüpfungen zwischen diesen zellulären Prozessen kann sich eine Veränderung in einem Gen auf Zellebene auf verschiedene Prozesse auswirken [1].

## Von uns bearbeitete Syndrome und identifizierte Gene und Mutationen

### Seckel-Syndrom

Das Seckel-Syndrom (MIM 210600) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit bereits pränatal vorhandenem Kleinwuchs, ausgeprägter Mikrozephalie, geistiger Behinderung und kraniofazialen Dysmorphien mit einer charakteristischen Gesichtspartie (u.a. abfallende Stirn und große, schnabelförmige Nase). Auch typische altersassoziierte Erkrankungen etwa der Haare und der Haut sowie Osteoporose, Hypercholesterinämie und Diabetes Typ 2 sind für Patienten beschrieben, daher kann das Seckel-Syndrom auch zu den Syndromen mit beschleunigter Alterung gezählt werden. Es wurden mittlerweile verschiedene ursächliche Gene für das Seckel-Syndrom beschrieben (*ATR*, *CEP152*, *CNPJ*, *CDK5RAP2*, *RBBP8*, *CEP63*, *NIN*, *DNA2*).

#### *CEP152*

Bereits 2011 konnten wir *CEP152* als neues Krankheitsgen für das Seckel-Syndrom identifizieren und in funktionellen Untersuchungen zeigen, dass *CEP152*-defiziente Zellen sensibler auf die Behandlung mit DNA-schädigenden Substanzen reagierten und eine erhöhte Apoptoserate nach Stressbehandlung aufwiesen. Das Protein besitzt somit eine duale Funktion: Es agiert zum einen als zentrosomales Protein und spielt darüber hinaus eine Rolle bei der Aktivierung von Schutzmechanismen der Zelle nach DNA-Beschädigungen.

#### *CDK5RAP2*

Wir konnten zwei neue Mutationen im *CDK5RAP2*-Gen ursächlich mit dem Seckel-Syndrom in Verbindung bringen. *CDK5RAP2* wurde bereits als Krankheitsgen für die primäre Mikrozephalie beschrieben. In einer unserer Studien konnten wir zeigen, dass der Funktionsverlust des *CDK5RAP2*-Proteins zu schwerwiegenden Defekten bei der Mitose und Organisation der Spindelpole und im Zuge dessen zu Zellen mit abnormen Zellkernen und Zentrosomen führt.

#### *TRAIP*

In einer Kohorte aus Patienten mit v.a. Seckel-Syndrom führten wir Exomsequenzierungen durch und entdeckten in einem Patienten mit intrauteriner Wachstumsverzögerung und disproportionaler Mikrozephalie eine homozygote Missense-Mutation im *TRAIP*-Gen. Mit unserem Kollaborationspartner untersuchten wir die Rolle von *TRAIP* bei der Pathogenese des MPD und stellten fest, dass *TRAIP* auf zellulärer Ebene an der Reparatur von DNA-Schädigungen beteiligt ist und auch bei der Replikation eine Rolle spielt.

## Weitere MPD-Syndrome

### KATNB1

Durch Exomsequenzierung ermittelten wir eine homozygote Splice-Site-Mutation im *KATNB1*-Gen als ursächlich für ein Syndrom mit MPD, Lissenzephalie, Polysyndaktylie und Zahnanomalien. Damit erweitern wir das phänotypische Spektrum, das durch *KATNB1*-Mutationen hervorgerufen wird. Veränderungen in diesem Gen wurden zuvor als ursächlich für Mikrozephalie in Kombination mit Malformationen des Gehirns und Epilepsie beschrieben.

### LIG4

Das *LIG4*-Syndrom tritt als Kombination aus Mikrozephalie, fazialen Merkmalen, Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, Hautanomalien, Panzytopenie und kombiniertem Immundefekt auf. Wir berichteten 2013 über biallelische Stop-Mutationen des *LIG4*-Gens bei einer Gruppe von Patienten mit MPD. Durch unsere molekulare und klinische Charakterisierung der Patienten konnten wir zeigen, dass der durch *LIG4*-Mutationen herbeigeführte Phänotyp nicht zwangsläufig mit Panzytopenie bzw. einem kombinierten Immundefekt assoziiert ist.

### XRCC4

In unserer Studie konnten wir in einer türkischen Familie mit drei betroffenen Kindern und in einem Einzelpatienten schweizerischer Abstammung eine für den Phänotyp mit Kleinwuchs, Mikrozephalie und geistiger Behinderung ursächliche Mutation des *XRCC4*-Gens identifizieren und nachweisen, dass diese zu einer Hypersensitivität für DNA-Doppelstrangbrüche (DSB), zur gestörten Reparatur von DSB und zur gesteigerten Apoptose nach DNA-Schädigungen führt.

### RNU4ATAC

Wir konnten das phänotypische Spektrum der durch *RNU4ATAC*-Mutationen verursachten MOPD I durch einen weiteren Patienten mit einer neuen Mutation ergänzen und so zur Erarbeitung einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation beitragen.

## Unsere Publikationen zu syndromalen Mikrozephalien

A syndrome of microcephaly, short stature, polysyndactyly, and dental anomalies caused by a homozygous *KATNB1* mutation.

Yigit G, Wiczorek D, Bögershausen N et al. *Am J Med Genet A* 2016, 170(3):728-33.

TRAIIP promotes DNA damage response during genome replication and is mutated in primordial dwarfism.

Harley ME, Murina O, Leitch A et al. *Nat Genet* 2016, 48(1):36-43.

A novel mutation in *RNU4ATAC* in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I.

Kilic E, Yigit G, Utine GE et al. *Am J Med Genet A* 2015, 167A(4):919-21.

Mutations in *XRCC4* cause primary microcephaly, short stature and increased genomic instability.

Rosin N, Elcioglu NH, Beleggia F et al. *Hum Mol Genet* 2015, 24(13):3708-17.

Molekulare Grundlagen der autosomal-rezessiven primären Mikrozephalie.

Yigit G, Rosin N, Wollnik B. *Medizinische Genetik* 2015; 27(4):345-350.

Extreme growth failure is a common presentation of ligase IV deficiency.

Murray JE, Bicknell LS, Yigit G et al. *Hum Mutat* 2014, 35(1):76-85.

Mutations in *CDK5RAP2* cause Seckel syndrome.

Yigit G, Brown KE, Kayserili H et al. *Mol Genet Genomic Med* 2015, 3(4):1-14.

*CEP152* is a novel genome-maintenance protein and its disruption causes genomic instability in Seckel syndrome.

Kalay E, Yigit G, Aslan Y et al. *Nat Genet* 2011, 43:23-26.

## Aktuelle Arbeiten:

Wir haben in den vergangenen Monaten weitere ursächliche Gene für isolierte und syndromale Formen der Mikrozephalie identifizieren können. Diese Gene und deren Genprodukte werden zurzeit funktionell charakterisiert. Die kodierten Proteine dieser neuen Mikrozephalie-assoziierten Gene spielen eine wichtige Rolle bei der DNA-Reparaturantwort auf DNA-Schäden, bei der Regulation von Replikation sowie bei mitotischen Vorgängen in der Zelle. Wir verwenden unterschiedliche *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen, um die molekulare Pathogenese der verschiedenen Gendefekte zu verstehen. Ein weiterer Fokus unserer Arbeit besteht darin, die Folgen der verschiedenen Mutationen auf die Stabilität der DNA zu analysieren und neue Verfahren zur Messung von genomischer Instabilität zu etablieren.

## EuroMicro: Primäre, monogene Mikrozephalien: Von der Genetik zur Pathophysiologie und Klinik

Unsere Forschungsarbeiten zur primären Mikrozephalie werden im Rahmen des E-Rare-Netzwerks „EuroMicro“ von der EU/ dem BMBF (01GM1404) gefördert. Gemeinsam mit Forschergruppen aus Frankreich, England, Belgien und der Schweiz wollen wir ein umfassendes Bild darüber gewinnen, welche Gene wie an der Entstehung der Mikrozephalie beteiligt sind. Mittels Genom-/Exom-/Mendeliomsequenzierung versuchen wir, neue ursächliche Mikrozephaliegene aufzuspüren und zu validieren und die zellulären und neuropathologischen Effekte der gefundenen Mutationen u.a. mittels humanen induzierten pluripotenten Stammzellen zu erforschen. Durch die detaillierte klinische Charakterisierung der Patienten wollen wir spezifische kognitive Einschränkungen erkennen, um mögliche Behandlungsstrategien aufzeigen zu können.

## Ansprechpartner

Prof. Bernd Wollnik, bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de; Dr. Gökhan Yigit, goekhan.yigit@med.uni-goettingen.de

## Literatur

1. Thornton GK, Woods G. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet.* 2009 Nov; 25(11): 501–510.
2. Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 39.
3. Alcantara D, O'Driscoll M. Congenital Microcephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2014 Jun; 166C:124-139.