Original Paper

A review on the genetics of autosomal recessive primary microcephaly

Atefeh Sharifinya (B.Sc), M.Sc Student in Human Genetic, Department of Medical Genetics, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1637-7091

***Morteza Oladnabi (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Assistant Professor, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Department of Medical Genetics, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.
E-mail: oladnabidozin@yahoo.com ORCID ID: 0000-0001-7037-5084

Abstract

Autosomal recessive primary microcephaly; MCPH is a rare neurologically condition observed in new born at the birth. Most patients suffer from moderate to severe intellectual disability. In this review article, we introduce MCPH disorder; include all of the chromosomal locations, kind of MCPH genes and numbers of mutations, functional efficacy, how to identify the genes separately and diagnostic algorithm of articles and data base such as OMIM, HGMD. 23 locations genes (MCPH1-23) have been recognized causes primary microcephaly in different population, so far. Function of them is to correct orientation of mitosis spindles, duplication of DNA, organization and function of centrosome, transfer of vesicles, transcription regulation, response to DNA lesion, etc. According to investigations, MCPH in Iran and Pakistan population is common because of more consanguinity marriage. MCPH1 and MCPH5 genes are more common in Iran. Recent advances in molecular biological techniques and animal models have helped to identify the genetic cause of microcephaly and open up the horizons for researchers in the field, and also elucidating of the underlying molecular mechanisms will improve our understanding of the structure and function of the brain.

Keywords: Microcephaly, Intellectual disability, Gene

Received 3 Feb 2019 **Revised** 20 Apr 2019 **Accepted** 5 May 2019

Cite this article as: Atefeh Sharifinya, Morteza Oladnabi. [A review on the genetics of autosomal recessive primary microcephaly]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Winter; 21(4): 1-13. [Article in Persian]

مروری

میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب: یک مطالعه مروری

عاطفه شریفی‌نیا، دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشکده فناوری‌های نوین، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ORCID ID: 0000-0003-1637-7091

*** دکتر مرتضی اولادنبی**، استادیار، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی، دانشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان ،گرگان، ایران.
ORCID ID: 0000-0001-7037-5084

چکیده

میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب (Autosomal recessive primary microcephaly: MCPH) یک اختلال نادر نورولوژیکی است که در بدو تولد در نوزادان مبتلا مشاهده می‌شود. معمولاً بیماران از ناتوانی ذهنی متوسط تا شدید رنج می‌برند. در این مطالعه مروری، همه جایگاه‌های شناخته شده تا به امروز اختلال MCPH همراه با نوع و تعداد جهش‌های شناخته شده و بررسی عملکردی و چگونگی شناسایی ژن‌ها به تفکیک و نیز الگوریتم تشخیصی از مقالات و پایگاه داده‌ها همانند OMIM و HGMD جمع‌آوری شده است. تاکنون ۲۳ جایگاه ژنی (MCPH1-23) در جمعیت‌های مختلف در ارتباط با میکروسفالی اولیه شناخته شده است. عملکرد این ژن‌ها شامل جهت‌گیری صحیح دوک‌های میتوزی، مضاعف‌سازی، تشکیل یا عملکرد سانتروزوم، جابه‌جایی وزیکول‌ها، تنظیم رونویسی و پاسخ به آسیب DNA است و براساس تحقیقات بیماری MCPH در جمعیت ایران و پاکستان به دلیل ازدواج خویشاوندی شایع‌تر است. در ایران MCPH1 و MCPH5 شیوع بیشتری دارد.

کلید واژه‌ها: *میکروسفالی ، ناتوانی ذهنی ، ژن*

* نویسنده مسؤول : دکتر مرتضی اولادنبی ، پست الکترونیکی oladnabidozin@yahoo.com
نشانی : گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده فناوری‌های نوین، تلفن ۰۱۷-۳۳۲۴۲۵۹۹۵، نمابر ۳۲۴۳۰۵۶۴

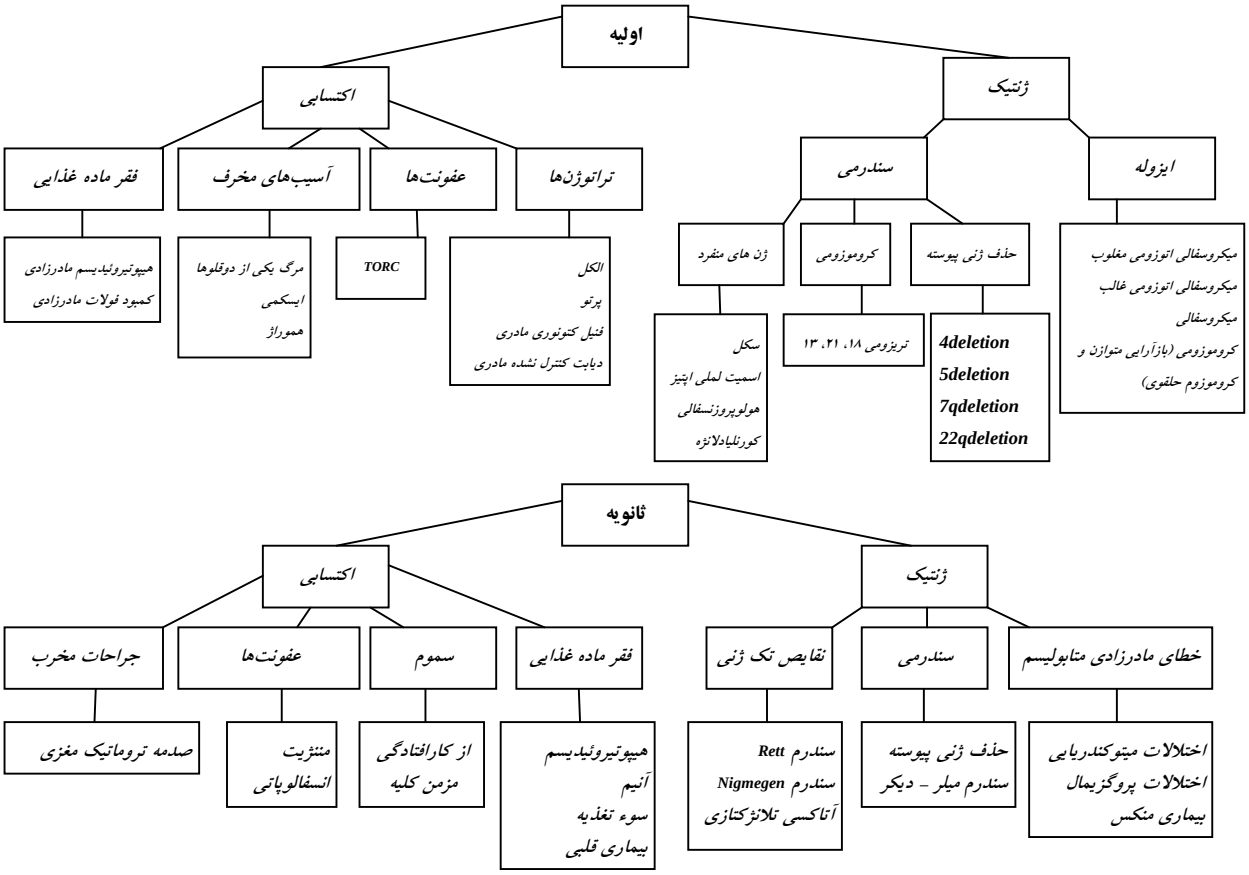
وصول مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۱٤ ، اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۱/۳۱ ، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۲/۱۵

مقدمه

میکروسفالی به نوعی از ناهنجاری اطلاق می‌شود که فرد مبتلا جمجمه‌ای کوچک دارد و اندازه دور سر کمتر از ۳ انحراف معیار زیر میانگین سن و جنس است. درعین حال ساختار کلی مغز آن حفظ شده است. این بیماری براساس زمان وقوع آن، به دو دسته اولیه یا مادرزادی و ثانویه یا بعد از تولد تقسیم‌بندی می‌شود. میکروسفالی از نظر اتیولوژی هتروژن بوده و می‌تواند در اثر عوامل محیطی و یا عوامل ژنتیکی ایجاد شود (۱) (شکل یک).

میکروسفالی اولیه اتوزومی مغلوب (MCPH) (Autosomal recessive primary microcephaly) نوعی اختلال نادر نورولوژیکی است. نوزادان مبتلا با میکروسفالی شدید متولد می‌شوند و اغلب از ناتوانی ذهنی متوسط تا شدید رنج می‌برند (۲و۳). این بیماری در اثر جهش در یک ژن منفرد ایجاد می‌شود و وراثت مندلی دارد و افراد بیمار ویژگی‌های بسیاری از اختلالات تکامل مغز را دارند. به همین دلیل تعیین ژن‌هایی که جهش در آنها باعث ایجاد این بیماری می‌شوند؛ به عنوان مدلی برای بررسی مولکولی تکوین طبیعی مغز اهمیت دارند (۴و۵). مطالعات جمعیتی نشان داده که شیوع ناتوانی ذهنی (Intellectual Disability: ID) و MCPH ارتباطی قوی با فراوانی و درجه خویشاوندی والدین دارد. ازدواج‌هایی با درجه خویشاوندی ۲ و ۳، خطر بالاتری برای داشتن فرزندانی با میکروسفالی ایزوله دارند. در مطالعه‌ای که در جنوب غربی ایران انجام شد؛ ۴۰ درصد افراد دارای ناتوانی ذهنی، حاصل ازدواج خویشاوندی بودند و ۱۲ درصد از آنان را افراد دارای میکروسفالی تشکیل داده بودند (۹-۶). در سال ۱۹۹۸ اولین ژن مسبب این بیماری تعیین شد و تاکنون ۲۳ لوکوس برای MCPH شناخته شده است که جهش در آنها منجر به ایجاد این بیماری می‌شوند (جدول یک).

شیوع میکروسفالی در جمعیت‌های مختلف متغیر است. شیوع این بیماری در ژاپن ۱ در ۳۰ هزار، در هلند ۱ در ۲۵۰ هزار و در اسکاتلند به ۱ در ۲ میلیون تولد زنده می‌رسد (۱۲-۱۰). این میزان در جمعیت‌هایی مثل شمال پاکستان که ازدواج خویشاوندی در آنها شایع‌تر است؛ به‌طور چشمگیری بالاتر است. شیوع MCPH در این جمعیت‌ها ۱ در ۱۰۰ هزار تولد زنده است. شایع‌ترین لوکوس MCPH در ایران لوکوس MCPH5 است که شیوع آن ۱۳/۳ درصد تعیین شده است. در جمعیت‌های پاکستان و هند نیز این لوکوس، شایع‌ترین لوکوس MCPH گزارش شده است. به‌طوری‌که در جمعیت پاکستان ۴۳ تا ۸۶ درصد و در جمعیت هند ۳۳/۵ درصد از کل جهش‌های MCPH را شامل می‌شود (۱۳). عملکرد ژن‌های شناخته شده برای میکروسفالی مربوط به جهت‌گیری صحیح دوک‌های میتوزی، مضاعف‌سازی، تشکیل یا عملکرد سانتروزوم،



شکل ۱ : عوامل ایجاد کننده میکروسفالی، شامل عوامل اولیه و ثانویه است و میکروسفالی اولیه و ثانویه را ایجاد می‌کنند (۱۴).

جابه‌جایی وزیکول‌ها، تنظیم رونویسی، پاسخ به آسیب DNA است (۱۵) که تقسیم میتوزی سلول‌های پیش‌ساز نورون را در مغز کنترل می‌کنند. لذا اختلال در این ژن‌ها باعث کاهش تقسیمات میتوزی سلول‌های پیش‌ساز شده و اندازه مغز کوچک‌تر از حد طبیعی می‌گردد (۱۶). در این مقاله مروری یافته‌های مرتبط با بیماری میکروسفالی با وراثت اتوزومی مغلوب معرفی می گردد. این یافته‌ها شامل مروری بر ۲۳ لوکوس شناخته شده، روش‌های شناسایی آنها، ژن‌های عامل ایجاد این بیماری در لوکوس تعیین شده، نوع پروتئین کدکننده ژن و نقش احتمالی آنها در تکوین طبیعی مغز است. همچنین پیامدهای حذف ژن‌های شناخته شده در مدل‌های حیوانی نیز مورد بررسی قرار می گیرد. علاوه بر این، الگوریتم تشخیص این بیماری در شکل ۲ بیان شده و انواع جهش‌های مرتبط با این ژن‌ها در جدول ۲ آمده است.

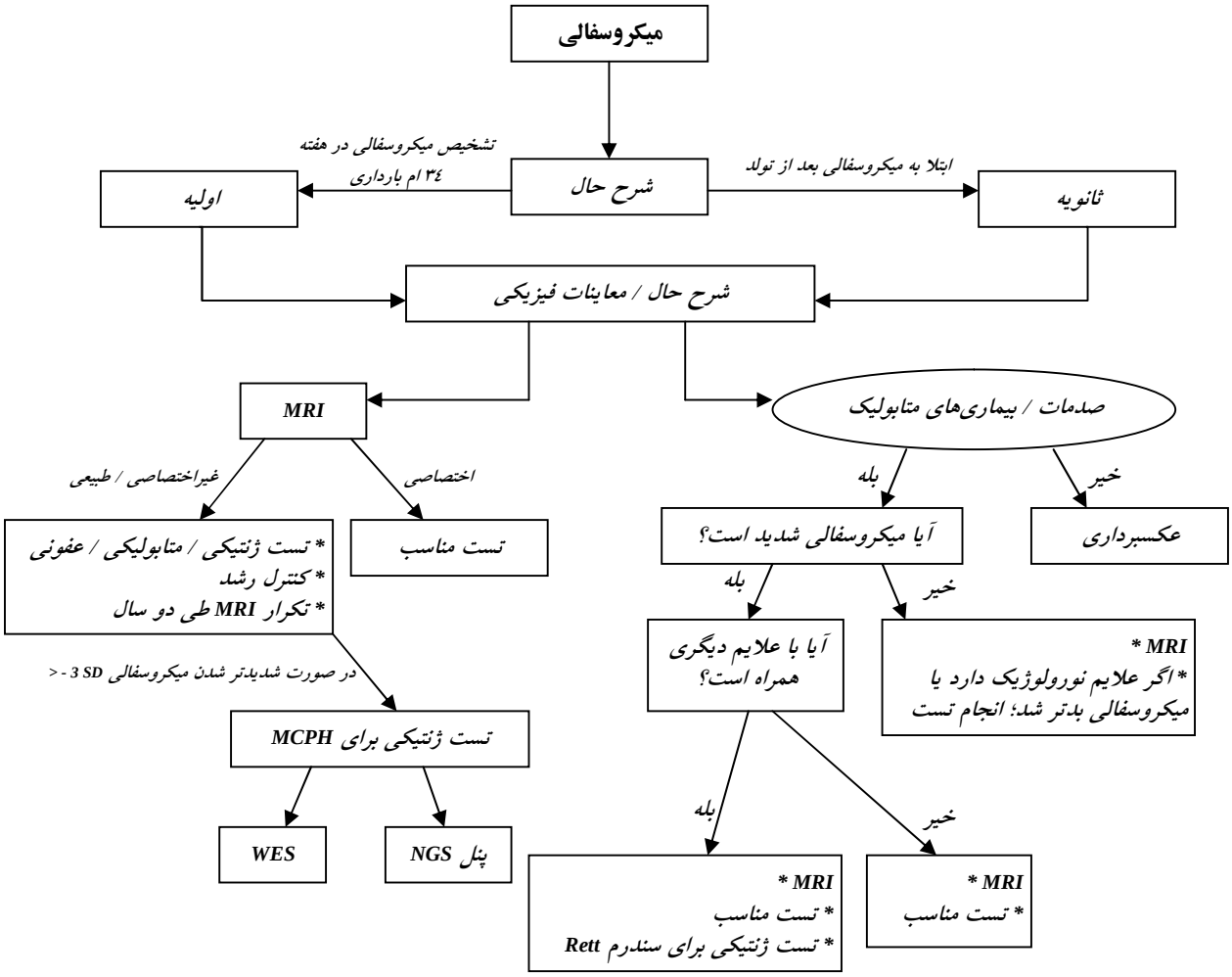
روش بررسی

مقالات از بانک‌های اطلاعاتی OMIM و HGMD بر اساس کلیدواژه‌های Autosomal recessive primary microcephaly در ترکیب با Intellectual disability جمع آوری شدند. علت استفاده از این کلید واژه ها بر این اساس بود که ۱۵ درصد افراد ناتوان ذهنی را افراد میکروسفال به خود اختصاص می‌دهند. از ۱۲۹ مقاله با بررسی ژنتیکی و عملکردی لوکوس‌های میکروسفالی در فاصله زمانی ابتدای سال ۱۹۹۸ لغایت ۲۰۱۹ استفاده گردید. معیارهای خروج شامل مقالات با علت غیر ژنتیکی میکروسفالی بود.

میکروسفالین (MCPH1): ژن کد کننده پروتئین میکروسفالین، برای اولین بار توسط Jackson و همکاران شناسایی شد. آنها با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری اتوزیگوسیتی که حاوی یک پنل با ۳۵۸STR مارکر بود؛ ژن میکروسفالین را در لوکوس MCPH1 و در ناحیه کروموزومی 8p22-p ter تعیین کردند. طول این ژن ۲۴۱ کیلوباز بوده و دارای ۱۴ اگزون است و پروتئینی با ۸۳۵ آمینو اسید را کد می‌کند. محصول پروتئینی این ژن، از طریق حفظ فسفریلاسیون کیناز وابسته به سیکلین مهاری باعث توقف در نقطه وارسی G2/M می‌شود. همچنین این پروتئین در فشردگی کروموزوم نقش دارد. حذف ارتولوگ ژن انسانی MCPH1 در موش و دروزوفیلا، باعث کاهش پروتئین‌های دخیل در ساخت سانتروزوم و ایجاد دوک‌های غیرطبیعی می‌شود و در ادامه در جداسازی دو رشته DNA از هم دچار مشکل شده و سیتوکینز غیرطبیعی رخ می‌دهد. سپس تغییر در پیشرفت چرخه سلولی و نقص در ترمیم DNA آسیب دیده نیز مشاهده می‌شود. حذف این ژن در دروزوفیلای بالغ باعث ناباروری می‌شود (۱و۱۵و۱۹-۱۷).

جدول ۱ : بررسی جایگاه لوکوس و ژن‌های ایجادکننده و شماره OMIM، کشورهای مطالعه شده MCPH

منابع	OMIM	عملکرد / مکانیسم احتمالی درگیر بیماری	قومیت	ژن	کروموزوم	لوکوس
۱۹	٦٠٧١١٧	توقف در نقطه وارسی، فشردگی کروموزوم، پاسخ به آسیب DNA؛ جهش در این ژن سبب سیتوکینز غیرطبیعی می‌شود.	شمال پاکستان، ایران	Microcephalin	8p22-pter	MCPH1
۲۰	٦٠٤٣١٧	سازماندهی دوک میتوزی و میکروتوبول؛ جهش در این ژن باعث عدم توانایی در اتصال سانترومر به قطب‌های دوک میتوزی می‌شود.	شمال پاکستان، هند، ایران	WDR62	19q13.1-13.2	MCPH2
۲۱	٦٠٤٨٠٤	مضاعف‌سازی سانتریول، سازماندهی دوک‌های میتوزی	شمال پاکستان	CDK5RAP2	9q34	MCPH3
۲۲	٦٠٤٣٢١	اتصال صحیح میکروتوبول به سانترومر کروموزوم و تشکیل دوک	مراکش	CASC5	15q15-q21	MCPH4
۲۳	٦٠٨٧١٦	سیتوکینز طبیعی و تشکیل دوک میتوزی؛ جهش در این ژن باعث قرارگیری دوک میتوزی در موقعیت نامناسب و تقسیم سلولی نامتقارن می‌شود.	ترکیه	ASPM	1q31	MCPH5
۲٤	٦٠٨٣٩٣	طویل و مضاعف شدن سانتریول، جدا کردن دوک میتوزی	شمال پاکستان	CENPJ	13q12.2	MCPH6
۲۵	٦١٢٧٠٣	ثبات سانتریول، تنظیم موقعیت دوک قطبی، پیشرفت چرخه سلول، تجمع پروتئین CENPJ حذف این ژن در مدل حیوانی باعث ایجاد ناهنجاری‌های ساختاری می‌شود.	هندوستان	STIL	1p32	MCPH7
۲٦	٦١٤٦٧٣	سازماندهی سانترومری میکروتوبول‌ها نقص در این ژن باعث کاهش تقسیم سلول و کاهش رشد می‌شود.	پاکستان	CEP135	4q12	MCPH8
۲۷	٦١٤٨٥٢	سازماندهی میکروتوبول‌ها، تعیین قطبیت، تحریک و تقسیم سلول؛ حذف این ژن در ماهی گورخری باعث کاهش تشکیل مژک می‌شود.	پاکستان	CEP152	15q21.1	MCPH9
۲۸	٦١٥٠٩٥	نقش در تقسیم سلول‌های پیش‌ساز، تمایز نورون‌ها؛ حذف این ژن در جنین انسان کشنده است.	عرب اسرائیلی	ZNF335	20q13.12	MCPH10
۲۹	٦١٥٤١٤	تنظیم چرخه سلول و بازسازی کروماتین؛ حذف این ژن در دروزوفیلا اغلب باعث مرگ می‌شود.	عربستان سعودی	PHC1	12p13.31	MCPH11
۳۰	٦١٦٠٨٠	کنترل و تمایز سلول؛ جهش این ژن باعث کاهش تقسیم سلول و نیز کاهش سلول‌های تولیدکننده نورون می‌شود.	پاکستان	CDK6	7q21.2	MCPH12
۳۱	٦١٦٠٥١	ثبات دوک‌های میکروتوبول، اتصال به کینه‌توکور	اروپایی	CENPE	4q24	MCPH13
۳۲	٦١٦٤٠٢	تشکیل سانتریول، تقسیم سلول؛ حذف این ژن سبب کاهش تعداد سانترومرها می‌شود.	پاکستان	SASS6	1p21.2	MCPH14
۳۳	٦١٦٤٨٦	نقش در جذب چربی به مغز؛ حذف این ژن باعث کاهش سلول‌های نورونی می‌شود.	پاکستان	MFSD2A	1p34.2	MCPH15
۳٤	٦١٦٦٨١	نقش در تشکیل غشای هسته در میتوز؛ حذف این ژن باعث کاهش میتوز و کاهش سلول‌های پیش‌ساز نورون می‌شود.	مکزیکی	ANKLE2	12q24.33	MCPH16
۳۵	٦١٧٠٩٠	سیتوکینز صحیح؛ جهش‌های نقطه‌ای در این ژن سبب افزایش یا کاهش عملکرد پروتئین سیترون کیناز می‌شود.	عربستان سعودی	CIT	12q24.23	MCPH17
۳٦	٦١٧٥٢٠	جهش در این ژن باعث کاهش حجم مغز می‌شود.	عرب اسرائیلی	WDFY3	4q21.23	MCPH18
۳۷	٦١٧٨٠٠	نقش در انتقال مواد از دستگاه گلژی به شبکه اندوپلاسمی؛ حذف این ژن باعث کاهش رشد و نمو اولیه جنین می‌شود.	-	COPB2	3q23	MCPH19
۳۸	٦١٧٩١٤	نقش در تجمع کروموزوم‌ها هنگام میتوز، سیتوکینز صحیح حذف این ژن باعث چرخه غیرطبیعی سلول‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌شود.	پاکستان، عربستان سعودی	KIF14	1q32.1	MCPH20
۳۹	٦١٧٩٨٣	جزئی از کمپلکس پروتئینی کاندنسین I، کوتاه شدن کروموزوم در پروفاز؛ حذف این ژن باعث جدا شدن معیوب کروموزوم‌ها در پیش‌ساز سلول‌های نورون می‌شود.	هند	NCAPD2	12p13.31	MCPH21
۳۹	٦١٧٩٨٤	جزئی از کمپلکس پروتئینی کاندنسین II، فشردگی کروموزوم در متافاز؛ حذف این ژن باعث جدا شدن معیوب کروموزوم‌ها در پیش‌ساز سلول‌های نورون می‌شود.	-	NCAPD3	11q25	MCPH22
۳۹	٦١٧٩٨٥	جزئی از کمپلکس پروتئینی کاندنسین I، کوتاه شدن کروموزوم در پروفاز؛ حذف این ژن باعث جدا شدن معیوب کروموزوم‌ها در پیش‌ساز سلول‌های نورون می‌شود.	پرتغال	NCAPH	2q11.2	MCPH23



شکل ۲ : الگوریتم تشخیصی بیماری MCPH (٤٠و٤١)

WDR62 (MCPH2): در سال ۱۹۹۹ رابرت و همکاران، با آنالیز پیوستگی توانستند دومین علت شایع میکروسفالی را بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره 12q19 شناسایی کنند. علی‌رغم این که تا آن زمان محققان پنج عامل MCPH را تعیین کرده بودند؛ اما ژن عهده‌دار MCPH2 هنوز یافت نشده بود و در ادامه با ظهور روش های جدید توالی‌یابی کل اگزوم (WES)، ژن WDR62 را به عنوان ژن اصلی این لوکوس شناسایی کردند. طول این ژن حدود ۵۰۲۳۰ جفت باز است و دارای ۳۲ اگزون بوده و پروتئینی با ۱۵۲۳ آمینو اسید را کد می‌کند. مطالعه بر روی رده سلولی انسانی نشان داد که ژن WDR62 یک پروتئین دوکی قطبی مشابه ASPM و STIL را کد می‌کند و پروتئین‌های حاصل از ترجمه ژن جهش‌یافته WDR62 نمی‌تواند سانترومر را به قطب‌های دوک میتوزی متصل کند. در مغز انسان و جنین‌های موش، این ژن تنها در پیش‌ساز سلول‌های عصبی بیان می‌شود. بیماران دارای این جهش، علاوه بر میکروسفالی دارای ویژگی‌های فنوتیپی دیگر همانند پاکی جریا و آتروفی مخچه بوده و اکثر آنها دارای ناتوانی ذهنی عمیق هستند. در مطالعات صورت گرفته بر روی مدل حیوانی موشی، حذف این ژن دیسپلازی مخچه‌ای و ناهنجاری‌های شدید ساختار را در مغز به همراه دارد (۱و۱۵و۱۸و۲۰).

CDK5RAP2 (MCPH3) : در سال ۲۰۰۵ توسط باند و همکاران با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری اتوزیگوسیتی درکل ژنوم توانستند لوکوس MCPH3 را بر روی کروموزوم 9q34 و بین مارکرهای cen-D9S1872-D9S15 شناسایی کنند. طول این ژن ۱۹۱۲۹۰ جفت باز است و ۳۸ اگزون دارد. محصول پروتئینی آن CDK5RAP2 (Cyclin-Dependent Kinase 5 Regulatory subunit Associated Protein2) بوده و دارای ۱۸۹۳ آمینواسید است (۹و۱۵و۲۱و۴۲). این پروتئین دارای دو دومین CNN2 و CNN1 است که بین سانتروزوم و قطب‌های دوک میتوزی ارتباط برقرار می‌کنند (۴۳). با حذف این ژن در دروزوفیلا، سانتروزوم عملکردی ندارد و ارتباط بین ماتریکس سانتروزوم و پری سانتروزوم از بین می‌رود (۱۵و۱۸).

CASC5 (MCPH4): ژن CASC5 در ابتدا به عنوان ژنی درگیر در لوکمی و عضوی از ژن‌های سرطان خانوادگی بافت بیضه مطرح بود

جدول ۲ : بررسی مولکولی تعداد جهش‌های شناخته شده در ژن‌های ایجاد کننده MCPH

Gene / Locus	Missense / nonsense	Gross deletions	Splicing	Small eletions	Small insertions	Gross insertions / duplications	Complex rearrangements	Small indels	Repeat variations	Regulatory	Total	Reference
MCPH1	۹	۱۱	۲	۲	۲	۲	۱		–	–	۲۹	۱۱و۵۲-۴۴
WDR62	۲۱	۲	٤	۹	٦	–	–	۱	–	–	٤۳	۱۸و۲۰و۵۹-۵۳
CDK5RAP2	۸	–	۵	۲	–	–	–	–	–	–	۱۵	٦۳-٦۰
CASC5	۲	–	۱	۱	۱	–	–	–	–	–	۵	٤و٦٦-٦٤
ASPM	٦۹	۲	۱۳	٦۱	۹	–	۱	–	–	–	۱۵۵	۱۱و۸۲-٦۷
CENPJ	٤	–	۱	۲	–	–	–	–	–	–	۷	۱۱و٦۰و۸۳و۸٤
STIL	٦	–	۲	۱	–	–	–	–	–	–	۹	۲۵و۸٤و۸۵
CEP135	۰	–	۱	۱	–	–	–	–	–	–	۲	۲٦و۸٦
CEP152	۱۱	۱	۲	۲	–	–	–	۱	–	–	۱۷	۲۷و٤۸و۸۷
ZNF335	٤	–	۱	۱	–	–	–	–	–	–	٦	۲۸و۸۸و۸۹
PHC1	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	۲۹
CDK6	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۳۰
CENPE	٤	–	–	–	–	–	–	–	–	–	٤	۳۱و۹۰
SASS6	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	۳۲
MFSD2A	۳	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	٤	۳۳و۸۹و۹۱
ANKLE2	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	۳٤
CIT	٤	–	–	–	–	–	–	–	–	–	٤	۳۵و۹٤-۹۲
WDFY3	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	۹۵
Copb2	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	۳۷
KIF14	۱۰	۱	۱	٤	–	–	–	–	–	–	۱٦	۳۸
NCAPD2	۲	–	۱	–	–	–	–	–	–	–	۳	۳۹
NCAPD3	۱	–	۱	۱	–	–	–	–	–	–	۳	۳۹
NCAPH	۱	–	–	–	–	–	–	–	–	–	۱	۳۹

که لوکوس آن با استفاده از نقشه‌برداری هموزیگوسیتی در سال ۱۹۹۹ در خانواده‌ای مراکشی شناسایی شد. به منظور شناسایی ژن عامل MCPH در این لوکوس ابتدا ناحیه‌ای به طول ۳/۷ مگاباز و سپس با استفاده از آنالیز هاپلوتایپ ناحیه‌ای به طول ۲/۷مگاباز تعیین شد و سرانجام جنین و همکاران در سال ۲۰۱۲ با کوچک شدن ناحیه مورد نظر و با استفاده از تکنیک سانگر ژن KNL1 (Kinetochor-null gene1) را در کروموزوم 15q15-q21 شناسایی کردند. این ژن دارای نام‌های متعددی مانند AF15q14، Blinkin D40، hKNL-1 Spc7، D40 MCPH4، CT29، AF15Q14، PP1R55، hSpc105 و CASC5 است (۴۳). همچنین ۷۰کیلو جفت باز طول و دارای ۲۷ اگزون است. این ژن بخشی از کمپلکس پروتئین KMN را کد می‌کند و حاوی ۲۳۴۲ آمینو اسید است. این کمپلکس پروتئینی، جزء پروتئین‌های داربست کینه توکور بوده، در اتصال صحیح میکروتوبول به سانترومر کروموزوم و تنظیم تشکیل دوک نقش دارد (۲و۹۶).

ASPM (MCPH5): در سال ۲۰۰۲، لوکوس MCPH5 توسط باند و همکاران در موقعیت کروموزوم 1q31شناسایی شد. سپس با تکنیک آنالیز پیوستگی ناحیه‌ای به طول ۱۱/۴ سانتی مورگان بین مارکرهای D1S2644-D1S384 تعیین شد. سرانجام منجر به شناسایی ژن ASPM (Abnormal Spindle-like Microcephaly-associated) گردید. این ژن دارای ۶۲۵۶۷ جفت باز طول و ۲۸ اگزون است. جهش در این ژن به عنوان شایع‌ترین عامل شناخته شده و در ۴۰ درصد از موارد ایجاد بیماری MCPH مشاهده می‌شود (۲۳و۹۹-۹۷). پروتئین این ژن ۳۴۷۷ آمینو اسید دارد و عملکرد آن در سطح سیتوکینز و دوک میتوزی طبیعی در نوروبلاست جنین ضروری است (۶۷و۱۰۰و۱۰۱). فقدان این ژن در مدل حیوانی دروزوفیلا، باعث عدم عملکرد سانتروزوم و در نتیجه نقص در موقعیت دوک میتوزی می‌شود. همچنین باعث نقص در تقسیم سلولی و ایجاد تقسیم نامتقارن و نیز نقص در اسپرماتوژنز می‌شود. در مدل حیوانی موش نیز، فقدان این ژن، نقص در میوز I و II را در پی دارد. هماهنگی در جدایی کروموزوم‌ها و موقعیت دوک‌ها را تحت تاثیر قرار داده و باعث کاهش باروری می‌شود (۱۰۰).

CENPJ (MCPH6) : لوکوس MCPH6 در کروموزوم 13q12.12 قرار دارد. Leal و همکاران با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری اتوزیگوسیتی و با استفاده از مارکرهای میکروساتلایت، این لوکوس را بین دو مارکر D13S787-D13S1304 تعیین و در سال ۲۰۰۳ ژن CENPJ (Centromeric Protein J) را شناسایی کردند. نام دیگر این ژن CPAP (Cetrosomal Protein 4.1 Associated Protein) است و دارای ۴۰۶۷۲ جفت باز طول و ۱۷ اگزون است و پروتئینی با ۱۳۳ آمینو اسید را کد می‌کند. این ژن در انسجام سانتروزوم، طویل شدن و مضاعف‌سازی سانتریول، بسته‌بندی یا جداکردن دوک میتوزی و پویایی میکروتوبول‌ها نقش دارد (۱و۲۴و۶۰و۸۳و۱۰۲و۱۰۳). حذف این ژن در کرم سی الگانس، باعث از دست دادن سانتریول و کنترل غیرطبیعی اندازه سانتروزوم می‌شود (۱۵).

STIL(MCPH7): Kumar و همکاران در سال ۲۰۰۹ با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری اتوزیگوسیتی لوکوس MCPH7 را در ناحیه‌ای به طول ۸/۳۹ مگاباز، بین مارکرهای D1S2797-D1S417 و در موقعیت کروموزومی 1p32.3-p33 شناسایی کردند. سپس ژن STIL (SCL/TAL1 Interrupting locus) را در ناحیه 1p33 به عنوان هفتمین ژن ایجاد کننده بیماری MCPH تعیین نمودند. درویش و همکاران در سال ۲۰۱۰ با استفاده از همین تکنیک و بررسی ۱۱۲ خانواده ایرانی با رابطه خویشاوندی و دارای میکروسفالی اولیه، پیوستگی لوکوس MCPH5 را با لوکوس MCPH7 مشاهده کردند. این ژن دارای ۶۳۰۱۸ جفت باز طول و ۲۰ اگزون است و پروتئینی را کد می‌کند که ۱۲۸۷ آمینواسید دارد. این پروتئین در سیتوزول قرار دارد و در ورود سلول از فاز G2 به فاز میتوز (M)، تنظیم آپاپتوز، ثبات سانتریول، حفظ موقعیت دوک قطبی و نیز تشکیل پروتئین CENPJ نقش دارد (۱و۱۵و۲۵و۱۰۴و۱۰۵). حذف این ژن در مدل حیوانی موش، باعث ایجاد ناهنجاری‌های ساختاری و مرگ جنین موش می‌شود. همچنین، حذف این ژن در ماهی گورخری باعث ایجاد دوک میتوزی سازماندهی نشده و فقدان یک یا هر دو سانتروزوم می‌شود (۱۵و۱۸).

CEP135 (MCPH8): در سال ۲۰۱۲ Hussain و همکاران با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری هموزیگوسیتی و با استفاده از STR مارکرها، لوکوس MCPH8 را شناسایی و با تکنیک توالی‌یابی کل اگزوم این مکان را تایید کردند. این لوکوس در موقعیت کروموزومی 4q12 قرار دارد و ژن (Centrosomal Protein 135 KDa) CEP135، مسبب بیماری MCPH است. این ژن دارای ۲۶ اگزون بوده و محصول پروتئینی آن دارای ۱۱۴۰ آمینواسید است. این پروتئین سانترومری، نقش مهمی در سازماندهی میکروتوبول‌های سانترومری دارد و احتمالاً به عنوان داربست در سلول‌های پستانداران عمل می‌کند (۲۶و۱۱۲-۱۰۶). ارتولوگ ژن CEP135 در انسان، ژن Bl10 در مگس ملانوگاستر و کلامیدوموناس است. حذف آن در مگس ملانوگاستر باعث کوتاه شدن جسم پایه‌ای مژک‌ها و افزایش قطر سانتریول در اسپرماتید، و همچنین ناباروری می‌شود. حذف این ژن در کلامیدوموناس، سبب نقص در سازماندهی میکروتوبول‌ها و دوک‌های میتوزی و کاهش تقسیم سلول و میزان رشد می‌شود (۱۸و۱۱۲).

CEP152 (MCPH9) : Guernsey و همکاران، در سال ۲۰۱۰ با استفاده از نقشه برداری هموزیگوسیتی و با SNP مارکرها، لوکوس MCPH9 را که با MCPH4پیوستگی دارد در موقعیت 15q21.1 شناسایی کردند. ژنی که دراین لوکوس با بیماری MCPH درگیر است ژن (Centrosomal Protein 152 KDa) CEP152 تعیین شد. این ژن دارای ۷۲/۸۳۵ جفت باز طول و ۲۷ اگزون بوده و پروتئینی با ۱۷۱۰ آمینواسید را کد می‌کند. این پروتئین، در سازماندهی میکروتوبول‌ها، شکل دادن به سلول، قطبیت، تحریک و تقسیم سلول نقش دارد (۲۷و۸۷و۱۱۳). ارتولوگ این ژن در دروزوفیلا، در میتوز اثر دارد. همچنین، حذف آن در ماهی گورخری باعث کاهش تشکیل مژک‌ها می‌شود (۱۸).

ZNF335 (MCPH10): Yang و همکاران در سال ۲۰۱۲ با استفاده از تکنیک آنالیز پیوستگی با آرایه‌های SNP، لوکوس MCPH10 را به طول ۲مگاباز شناسایی کردند. سپس ژن ZNF335 (Zinc Finger protein335) را در موقعیت کروموزومی 20q13.12 گزارش نمودند. طول این ژن ۲۴۲۵۸ جفت باز است و ۲۸ اگزون دارد. محصول پروتئینی این ژن دارای ۱۳۴۲ آمینو اسید است و بین کمپلکس‌های H3K3 و REST/NRSF ارتباط برقرار می‌کند. این ارتباط در تمایز نورون‌ها نقش به‌سزایی دارد و فقدان آن در انسان کشنده است (۱و۲۸). ارتولوگ ژن ZNF335در موش، ژن zfp335 است که حذف آن نیز در جنین موش کشنده است و حذف آن در زمان و مکان خاص منجر به کاهش شدید اندازه مغز می‌شود (۱۸).

PHC1 (MCPH11): لوکوس MCPH11 در سال ۲۰۱۳ توسط Awad و همکاران با تکنیک نقشه‌برداری هموزیگوسیتی به همراه توالی‌یابی اگزوم در موقعیت کروموزومی 12p13.31 تعیین و ژن درگیر (Polyhomeotic homologe1) PHC1 شناسایی شد. محصول پروتئینی این ژن، دارای ۱۰۰۴ آمینواسید و وزن مولکولی ۱۰۵۵۳۴ دالتون است. این پروتئین در هسته قرار دارد و در تنظیم چرخه سلول و بازسازی کروماتین نقش دارد (۱و۲۹). ارتولوگ این ژن در دروزوفیلا PcG (Polycomb Group) است و حذف آن در ۹۰ درصد موارد باعث مرگ می‌شود (۱۸).

CDK6 (MCPH12) : Hussain و همکاران در سال ۲۰۱۳ ژن CDK6 (Cyclin-Dependent Kinase) در لوکوس MCPH12

را شناسایی کردند. در ابتدا این لوکوس با تکنیک نقشه‌برداری هموزیگوسیتی در ناحیه‌ای به طول ۸ سانتی مورگان و بین نواحی کروموزومی 7q21.11-q21.3 تعیین شد. سپس ژن CDK6 را با تکنیک توالی‌یابی کل اگزوم پیدا کردند. این ژن دارای ۲۳۱۷۰۷ جفت باز طول و ۱۰ اگزون است و پروتئینی را کد می‌کند که در سیتوزول قرار داشته و در کنترل چرخه سلول و نیز تمایز سلول‌های مختلف نقش دارد (۱و۳۰). حذف این ژن در جنین موش، به دلیل ایجاد آنمی شدید باعث مرگ جنین می‌شود (۱۱۴).

CENPE (MCPH13): Mirzaa و همکاران در سال ۲۰۱۴ با تکنیک توالی‌یابی کل اگزوم ژن CENPE (Centromere protein E) را در لوکوس MCPH13 و در موقعیت کروموزومی 4q24 تعیین کردند. این ژن ۴۹۲۶۰۴ جفت باز طول دارد و محصول پروتئینی این ژن دارای ۲۷۰۱ آمینواسید است. این پروتئین مرتبط با سانترومراست؛ بیش از ۳۰۰ کیلو دالتون وزن دارد و در طول تقسیم سلول در ثبات دوک‌های میکروتوبولی و اتصال به کینه توکور نقش دارد (۱و۳۱و۱۱۵و۱۱۶). حذف این ژن در موش، باعث مرگ در اوایل دوره جنینی می‌شود (۱۱۷).

SASS-6 (MCPH14): لوکوس MCPH14 توسط Khan و همکاران در سال ۲۰۱۴، با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری هموزیگوسیتی در ناحیه‌ای به طول ۲۰ سانتی مورگان بین نواحی 1q21.3-1q13.1 شناسایی و به منظور تایید از تکنیک سانگر و توالی‌یابی نسل بعد استفاده کردند. سپس ژن SASS-6 (SAS-6 centriolar assembly protein) را به عنوان عامل MCPH14 تعیین کردند. این ژن دارای ۴۹۵۵۲ جفت باز طول و ۱۷ اگزون است. محصول پروتئینی آن با ۶۵۷ آمینو اسید، ۷۴کیلودالتون وزن دارد. این پروتئین برای تشکیل سانتریول و تقسیم سلول ضروری است (۳۲و۴۰و۱۰۳و۱۲۳–۱۱۸). ارتولوگ ژن SASS-6 در دروزوفیلا، Dm sas6 است. حذف آن، باعث کاهش تعداد سانترومرها در مغز می‌شود و ۱۸ درصد سانترومرها سایز کوچک‌تری دارند (۱۱۹).

MFSD2A (MCPH15): Alakbarzade و همکاران در سال ۲۰۱۵ لوکوس MCPH15 را با استفاده از تکنیک نقشه‌برداری هموزیگوسیتی و مارکرهای SNP در ناحیه‌ای به طول ۱۹/۹ مگاباز شناسایی و ژن Major Facilitator Superfamily Domain containing 2A (MFSD2A) را در موقعیت کروموزوم 1p34.2 تعیین کردند. این ژن، دارای ۷/۷ کیلوباز طول و ۱۴ اگزون است و پروتئینی درون غشایی را کد می‌کند که در جذب لیزوفسفاتیدیل کولین در مغز نقش حیاتی دارد. نام دیگر این ژن، NLS1 است (۳۳و۹۱و۱۲۴). حذف این ژن در مدل حیوانی موش، باعث کاهش سطح DNA در مغز، کاهش سلول‌های نورونی، نقص شناختی، اضطراب شدید و میکروسفالی می‌گردد. حذف ارتولوگ این ژن در ماهی گورخری، باعث مرگ در دوران پس از تولد و میکروسفالی می‌شود (۹۱و۱۲۵).

ANKLE (MCPH16) : Yamamoto و همکاران در سال ۲۰۱۴ با تکنیک توالی‌یابی کل اگزوم به همراه آنالیز ژن، لوکوسMCPH16 و ژن ANKLE2 (Ankrin repeat and LEM domain containing 2) را در موقعیت کروموزومی 21q24.33 شناسایی و تعیین کردند (۳۴). محصول پروتئین این ژن، دارای ۹۳۸ آمینواسید است و در تشکیل غشا هسته در میتوز نقش دارد (۱و۱۲۶). حذف هموزلوگ این ژن در دروزوفیلا، فقدان مژه‌های قفسه‌سینه و مرگ آن را به همراه دارد (۳۴).

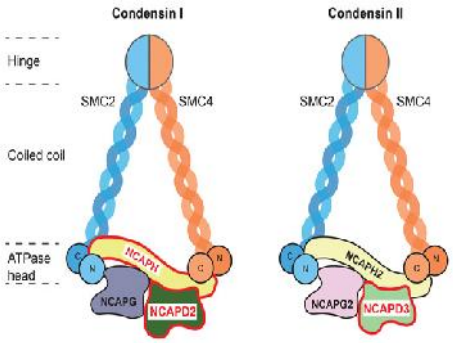
CIT(MCPH17): Basit و همکاران در سال ۲۰۱۶ لوکوس MCPH17 را با تکنیک نقشه‌برداری هموزیگوسیتی و با استفاده از مارکرهای SNP در ناحیه‌ای به طول ۱۶/۹ مگاباز در نواحی 12q24.11-q24.32 تعیین و با توالی‌یابی کل اگزوم، ژن CIT (Citron rho-interacting serin/thereonin kinase) را در موقعیت 12q24.23 شناسایی کردند. این ژن، دارای ۱۹۱۵۰۱ جفت باز طول و ۵۰ اگزون است. محصول پروتئینی آن یک پروتئیناز سرین/ترئونین کیناز با ۲۰۲۷ آمینواسید است و در سیتوکینز نقش دارد (۳۵). حذف این ژن در موش، باعث کاهش رشد، ایجاد آتاکسی و مرگ ناشی از تشنج در جنین موش می‌شود (۱۲۷).

WDFY3 (MCPH18): در سال ۲۰۱۶ Kadir و همکاران، با استفاده از تکنیک‌های آنالیز پیوستگی و توالی‌یابی کل اگزوم در اعضای مبتلا از یک خانواده که دارای بیماری MCPH از نوع اتوزومال غالب بودند؛ توانستند یک جهش بدمعنی (missense) هتروزیگوت در موقعیت کروموزومی 4q21.23 را در ژن WDFY3 پیدا کنند. این ژن ۲۹۶۸۵۵ جفت باز طول دارد و پروتئینی با ۳۵۲۶ آمینواسید کد می‌کند. حذف این ژن در مدل‌های حیوانی دروزوفیلا، در مقایسه با افراد طبیعی، حجم مغز ۶۰–۴۰ درصد کاهش می‌یابد. مگس‌های جهش‌یافته، فنوتیپ غیرمعمول چشم را نشان می‌دهند (۳۶).

COPB2 (MCPH19): DiStasio و همکاران در سال ۲۰۱۷ با استفاده از تکنیک‌های SNP ژنوتایپینگ و توالی‌یابی کل اگزوم، ژن COPB2 (Coatamer Protein complex subunit beta) را در ناحیه‌ای به طول ۱۶/۸مگا جفت باز و در موقعیت کروموزومی 3q23 شناسایی کردند. این ژن، زیرواحدی از کواتامر گلژی است که در مسیرهای برگشت‌کننده از دستگاه گلژی به شبکه اندوپلاسمی و در COP1 نقش دارد. حذف این ژن در مدل حیوانی موش، نشان داد که این ژن برای مراحل اولیه رشد و نمو جنین ضروری است و در جنین موش باعث مرگ می‌شود (۳۷).

KIF14 (MCPH20): در سال ۲۰۱۷ Moawia و همکاران با استفاده از تکنیک‌های آنالیز پیوستگی و توالی‌یابی کل اگزوم، ژن KIF14 (Kinesin Family Member 14) را به عنوان بیستمین عامل ایجادکننده بیماری MCPH تعیین کردند. ژن در موقعیت کروموزومی 1q32 قرار داشته؛ طول آن ۴۹۴۷bp و دارای ۳۰ اگزون بوده و پروتئینی با ۱۶۴۸ آمینواسید را کد می‌کند. ژن KIF14 چهاردهمین عضو خانواده کاینزین است که پروتئین‌های حرکتی را سنتز می‌کنند. این پروتئین‌ها در طول میکروتوبول حرکت می‌کنند و فعالیت ATPase دارند. این ژن در هم ردیفی و تجمع کروموزوم‌ها و همچنین سیتوکینز نقش دارد (۳۸). هومولوگ KIF14 در دروزوفیلا kip38B است. حذف این ژن در لارو دروزوفیلا، باعث پیشرفت غیرطبیعی چرخه سلول در سیستم عصبی مرکزی و تشکیل سلول‌های پلی‌پلوئیدی و نقص‌های مورفولوژیکی می‌شود (۱۲۸). حذف این ژن در موش، آتاکسی پیشرونده شدید، رعشه، ضعف عضله و مرگ در هفته سوم تولد را در پی دارد (۱۲۹).

NCAPH (MCPH23) / NCAPD3 (MCPH22) / NCAPD2 (MCPH21): Martin و همکاران در سال ۲۰۱۷، با استفاده از تکنیک توالی‌یابی کل اگزوم ، سه ژن با نام‌های NCAPD2، NCAPD3 و NCAPH را به عنوان عوامل بعدی ایجادکننده MCPH تعیین کردند. این ژن‌ها، جزئی از کمپلکس کاندنسین هستند (شکل ۳).



شکل ۳ : ساختار کاندنسین I و کاندنسین II (۳۹)

کمپلکس پروتئینی کاندنسین در فشردگی کروموزوم در مرحله میتوز نقش دارد. در این فرایند، عمدتاً دو کمپلکس پروتئینی کاندنسین I و کاندنسین II کروموزوم‌های متافازی را کنار هم قرار می‌دهند. این دو کمپلکس ساختارهای مشابهی دارند؛ اما عملکردهای آنان متفاوت است. کاندنسین I در کوتاه شدن کروموزوم در مرحله پروفاز و کاندنسین II در فشردگی کروموزوم در مرحله متافاز نقش دارند. نام دیگر ژن NCAPD2، CAPD2 است. این پروتئین، زیرواحد کمپلکس پروتئینی کاندنسین I است. نام دیگر ژن NCAPD3، CAPD3 است. این پروتئین، زیرواحد کمپلکس پروتئینی کاندنسین II است. در طول اینترفاز در هسته قرار دارد. حذف این ژن در موش باعث ایجاد میکروسفالی تکاملی می‌شود و در طول آنافاز باعث جداشدن معیوب کروموزوم‌ها در پیش‌سازهای نورونی اپیکال می‌شود. در نتیجه تکثیر سلول‌های نورونی کاهش می‌یابد. قابل ذکر است که جهت‌گیری دوک‌های میتوزی طبیعی است. NCAPH قسمتی از زیرواحد کمپلکس پروتئینی کاندنسین I است (۳۹).

نتیجه‌گیری

میکروسفالی یک اختلال نادر عصبی تکاملی بوده که دارای تعداد زیادی علل زمینه‌ای است. آنالیز ژنتیکی افراد بیمار منجر به کشف ۲۳ ژن گردید که دلیل احتمالی این سندرم اولیه میتوزی است. آزمایشات اخیر در ژن‌های MCPH در مدل حیوانی، درب را برای محققان برای مطالعات بیشتر و پاتوفیزیولوژی و سبب‌شناسی این اختلال باز کرد. پیشرفت در تکنیک ژنوتیپینگ و تصویربرداری کمک زیادی به محققان در جهت کشف ژن‌ها و نیز ارتباط ژنوتیپینگ فنوتیپینگ فراهم می‌کند و نیز تجزیه و تحلیل جهش‌ها در بیماران در مناطق مختلف خاورمیانه به‌ویژه ایران و پاکستان، کمک شایان توجهی به مشاوران ژنتیک و نیز پیش بینی و بالا بردن سطح سلامت در خانواده‌های آنان می گردد. این مطالعه به درک بهتر فرایندهای تولید عصبی از سلول‌های بنیادی کمک زیادی می‌کند. پروژه‌های تحقیقاتی در حال اجرا در مورد ژن‌های مسبب میکروسفالی، ما را در درک اختلالات نوروپاتیک غیرپیشرونده هدایت می‌نماید. علاوه بر این، ژن‌های MCPH کاندید قوی برای مطالعه رشد و تکامل مغز هستند.

References

1. Naveed M, Kazmi SK, Amin M, Asif Z, Islam U, Shahid K, et al. Comprehensive review on the molecular genetics of autosomal recessive primary microcephaly (MCPH). Genet Res (Camb). 2018 Aug; 100: e7. doi: 10.1017/S0016672318000046

2. Takimoto M. D40/KNL1/CASC5 and autosomal recessive primary microcephaly. Congenit Anom (Kyoto). 2017 Nov; 57(6): 191-96. doi: 10.1111/cga.12252

3. Mochida GH, Walsh CA. Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. Arch Neurol. 2004 May; 61(5): 637-40. doi: 10.1001/archneur.61.5.637

4. Genin A, Desir J, Lambert N, Biervliet M, Van Der Aa N, Pierquin G, et al. Kinetochore KMN network gene CASC5 mutated in primary microcephaly. Hum Mol Genet. 2012 Dec; 21(24): 5306-17. doi: 10.1093/hmg/dds386

5. Pulvers JN, Journiac N, Arai Y, Nardelli J. MCPH1: a window into brain development and evolution. Front Cell Neurosci. 2015 Mar; 9: 92. doi: 10.3389/fncel.2015.00092

6. Oladnabi M, Musante L, Larti F, Hu H, Abedini SS, Wienker T, et al. New evidence for the role of calpain 10 in autosomal recessive intellectual disability: identification of two novel nonsense variants by exome sequencing in Iranian families. Arch Iran Med. 2015 Mar; 18(3): 179-84. doi: 0151803/AIM.008

7. Hu H, Kahrizi K, Musante L, Fattahi Z, Herwig R, Hosseini M, et al. Genetics of intellectual disability in consanguineous families.

Mol Psychiatry. 2019 Jul; 24(7): 1027-39. doi: 10.1038/s41380-017-0012-2

8. Kazeminasab S, Taskiran II, Fattahi Z, Bazazzadegan N, Hosseini M, Rahimi M, et al. CNKSR1 gene defect can cause syndromic autosomal recessive intellectual disability. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 Dec; 177(8): 691-99. doi: 10.1002/ajmg.b.32648

9. Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. Am J Hum Genet. 2005 May; 76(5): 717-28. doi: 10.1086/429930

10. Saki-Malehi A, Seddigh-Rad G, Sayyahi A, Mousavi-Far F, Veysi M, Rahim F. The pattern of inherited microcephaly and role of the consanguineous marriage: A study from Southwestern Iran. Ethiopian Journal of Health Development. 2017; 31(2): 119-23.

11. Darvish H, Esmaeeli-Nieh S, Monajemi GB, Mohseni M, Ghasemi-Firouzabadi S, Abedini SS, et al. A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly. J Med Genet. 2010 Dec; 47(12): 823-8. doi: 10.1136/jmg.2009.076398

12. Zaqout S, Morris-Rosendahl D, Kaindl AM. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): An Update. Neuropediatrics. 2017 Jun; 48(3): 135-42. doi: 10.1055/s-0037-1601448

13. Akbariazar E, Ebrahimpour M, Akbari S, Arzhanghi S, Abedini SS, Najmabadi H, et al. A Novel Deletion Mutation in ASPM Gene in an Iranian Family with Autosomal Recessive Primary Microcephaly. Iran J Child Neurol. 2013; 7(2): 23-30.

14. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2009 Sep; 73(11): 887-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b783f7

15. Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun; 6: 39. doi: 10.1186/1750-1172-6-39

16. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain. 2012 May; 135(Pt 5): 1348-69. doi: 10.1093/brain/aws019

17. Arroyo M, Kuriyama R, Trimborn M, Keifenheim D, Canuelo A, Sanchez A, et al. MCPH1, mutated in primary microcephaly, is required for efficient chromosome alignment during mitosis. Scientific Reports. 2017; 7: 13019. doi: 10.1038/s41598-017-12793-7

18. Faheem M, Naseer MI, Rasool M, Chaudhary AG, Kumosani TA, Ilyas AM, et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. BMC Medical Genomics. 2015; 8(1): S4. https://doi.org/10.1186/1755-8794-8-S1-S4

19. Jackson AP, McHale DP, Campbell DA, Jafri H, Rashid Y, Mannan J, et al. Primary autosomal recessive microcephaly (MCPH1) maps to chromosome 8p22-pter. Am J Hum Genet. 1998 Aug; 63(2): 541-6. doi: 10.1086/301966

20. Bilguvar K, Ozturk AK, Louvi A, Kwan KY, Choi M, Tatli B, et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. Nature. 2010 Sep; 467(7312): 207-10. doi: 10.1038/nature09327

21. Moynihan L, Jackson AP, Roberts E, Karbani G, Lewis I, Corry P, et al. A third novel locus for primary autosomal recessive microcephaly maps to chromosome 9q34. Am J Hum Genet. 2000 Feb; 66(2): 724-27. doi: 10.1086/302777

22. Jamieson CR, Govaerts C, Abramowicz MJ. Primary autosomal recessive microcephaly: homozygosity mapping of MCPH4 to chromosome 15. Am J Hum Genet. 1999 Nov; 65(5): 1465-69. doi: 10.1086/302640

23. Jamieson CR, Fryns JP, Jacobs J, Matthijs G, Abramowicz MJ. Primary autosomal recessive microcephaly: MCPH5 maps to 1q25-q32. Am J Hum Genet. 2000 Dec; 67(6): 1575-77. doi: 10.1086/316909

24. Leal GF, Roberts E, Silva EO, Costa SM, Hampshire DJ, Woods CG. A novel locus for autosomal recessive primary microcephaly (MCPH6) maps to 13q12.2. J Med Genet. 2003 Jul; 40(7): 540-42. doi: 10.1136/jmg.40.7.540

25. Kumar A, Girimaji SC, Duvvari MR, Blanton SH. Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly. Am J Hum Genet. 2009 Feb; 84(2): 286-90. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.01.017

26. Hussain MS, Baig SM, Neumann S, Nurnberg G, Farooq M, Ahmad I, et al. A truncating mutation of CEP135 causes primary microcephaly and disturbed centrosomal function. Am J Hum Genet. 2012 May; 90(5): 871-78. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.016

27. Guernsey DL, Jiang H, Hussin J, Arnold M, Bouyakdan K, Perry S, et al. Mutations in centrosomal protein CEP152 in primary microcephaly families linked to MCPH4. Am J Hum Genet. 2010 Jul; 87(1): 40-51. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.06.003

28. Yang YJ, Baltus AE, Mathew RS, Murphy EA, Evrony GD, Gonzalez DM, et al. Microcephaly gene links trithorax and REST/NRSF to control neural stem cell proliferation and differentiation. Cell. 2012 Nov; 151(5): 1097-112. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.043

29. Awad S, Al-Dosari MS, Al-Yacoub N, Colak D, Salih MA, Alkuraya FS, et al. Mutation in PHC1 implicates chromatin remodeling in primary microcephaly pathogenesis. Hum Mol Genet. 2013 Jun; 22(11): 2200-13. doi: 10.1093/hmg/ddt072

30. Hussain MS, Baig SM, Neumann S, Peche VS, Szczepanski S, Nurnberg G, et al. CDK6 associates with the centrosome during mitosis and is mutated in a large Pakistani family with primary microcephaly. Hum Mol Genet. 2013 Dec; 22(25): 5199-214. doi: 10.1093/hmg/ddt374

31. Mirzaa GM, Vitre B, Carpenter G, Abramowicz I, Gleeson JG, Paciorkowski AR, et al. Mutations in CENPE define a novel kinetochore-centromeric mechanism for microcephalic primordial dwarfism. Hum Genet. 2014 Aug; 133(8): 1023-39. doi: 10.1007/s00439-014-1443-3

32. Khan MA, Rupp VM, Orpinell M, Hussain MS, Altmuller J, Steinmetz MO, et al. A missense mutation in the PISA domain of HsSAS-6 causes autosomal recessive primary microcephaly in a large consanguineous Pakistani family. Hum Mol Genet. 2014 Nov; 23(22): 5940-49. doi: 10.1093/hmg/ddu318

33. Alakbarzade V, Hameed A, Quek DQ, Chioza BA, Baple EL, Cazenave-Gassiot A, et al. A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A causes a non-lethal microcephaly syndrome. Nat Genet. 2015 Jul; 47(7): 814-17. doi: 10.1038/ng.3313

34. Yamamoto S, Jaiswal M, Charng WL, Gambin T, Karaca E, Mirzaa G, et al. A drosophila genetic resource of mutants to study mechanisms underlying human genetic diseases. Cell. 2014 Sep; 159(1): 200-14. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.002

35. Basit S, Al-Harbi KM, Alhijji SA, Albalawi AM, Alharby E, Eldardear A, et al. CIT, a gene involved in neurogenic cytokinesis, is mutated in human primary microcephaly. Hum Genet. 2016 Oct; 135(10): 1199-207. doi: 10.1007/s00439-016-1724-0

36. Kadir R, Harel T, Markus B, Perez Y, Bakhrat A, Cohen I, et al. ALFY-Controlled DVL3 Autophagy Regulates Wnt Signaling, Determining Human Brain Size. PLoS Genet. 2016 Mar; 12(3): e1005919. doi: 10.1371/journal.pgen.1005919

37. DiStasio A, Driver A, Sund K, Donlin M, Muraleedharan RM, Pooya S, et al. Copb2 is essential for embryogenesis and hypomorphic mutations cause human microcephaly. Hum Mol Genet. 2017 Dec; 26(24): 4836-48. doi: 10.1093/hmg/ddx362

38. Moawia A, Shaheen R, Rasool S, Waseem SS, Ewida N, Budde B, et al. Mutations of KIF14 cause primary microcephaly

by impairing cytokinesis. Ann Neurol. 2017 Oct; 82(4): 562-77. doi: 10.1002/ana.25044

39. Martin CA, Murray JE, Carroll P, Leitch A, Mackenzie KJ, Halachev M, et al. Mutations in genes encoding condensin complex proteins cause microcephaly through decatenation failure at mitosis. Genes Dev. 2016 Oct; 30(19): 2158-72.

40. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. Arch Dis Child. 2013 Sep; 98(9): 707-13. doi: 10.1136/archdischild-2012-302882

41. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. Children (Basel). 2017 Jun; 4(6). pii: E47. doi: 10.3390/children4060047

42. Park JS, Lee MK, Rosales JL, Lee KY. Primary microcephaly 3 (MCPH3): revisiting two critical mutations. Cell Cycle. 2011; 10(8): 1331-33. https://doi.org/10.4161/cc.10.8.15358

43. Barr AR, Kilmartin JV, Gergely F. CDK5RAP2 functions in centrosome to spindle pole attachment and DNA damage response. J Cell Biol. 2010 Apr; 189(1): 23-39. doi: 10.1083/jcb.200912163

44. Trimborn M, Richter R, Sternberg N, Gavvovidis I, Schindler D, Jackson AP, et al. The first missense alteration in the MCPH1 gene causes autosomal recessive microcephaly with an extremely mild cellular and clinical phenotype. Hum Mutat. 2005 Nov; 26(5): 496. doi: 10.1002/humu.9382

45. Ghani-Kakhki M, Robinson PN, Morlot S, Mitter D, Trimborn M, Albrecht B, et al. Two Missense Mutations in the Primary Autosomal Recessive Microcephaly Gene MCPH1 Disrupt the Function of the Highly Conserved N-Terminal BRCT Domain of Microcephalin. Mol Syndromol. 2012 Jun; 3(1): 6-13. doi: 10.1159/000338975

46. Farooq M, Baig S, Tommerup N, Kjaer KW. Craniosynostosis-microcephaly with chromosomal breakage and other abnormalities is caused by a truncating MCPH1 mutation and is allelic to premature chromosomal condensation syndrome and primary autosomal recessive microcephaly type 1. Am J Med Genet A. 2010 Feb; 152A(2): 495-97. doi: 10.1002/ajmg.a.33234

47. Wang JK, Li Y, Su B. A common SNP of MCPH1 is associated with cranial volume variation in Chinese population. Hum Mol Genet. 2008 May; 17(9): 1329-35. doi: 10.1093/hmg/ddn021

48. Sajid Hussain M, Marriam Bakhtiar S, Farooq M, Anjum I, Janzen E, Reza Toliat M, et al. Genetic heterogeneity in Pakistani microcephaly families. Clin Genet. 2013 May; 83(5): 446-51. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01932.x

49. Trimborn M, Bell SM, Felix C, Rashid Y, Jafri H, Griffiths PD, et al. Mutations in microcephalin cause aberrant regulation of chromosome condensation. Am J Hum Genet. 2004 Aug; 75(2): 261-66. doi: 10.1086/422855

50. Girirajan S, Dennis MY, Baker C, Malig M, Coe BP, Campbell CD, et al. Refinement and discovery of new hotspots of copy-number variation associated with autism spectrum disorder. Am J Hum Genet. 2013 Feb; 92(2): 221-37. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.12.016

51. Ozgen HM, van Daalen E, Bolton PF, Maloney VK, Huang S, Cresswell L, et al. Copy number changes of the microcephalin 1 gene (MCPH1) in patients with autism spectrum disorders. Clin Genet. 2009 Oct; 76(4): 348-56. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01254.x

52. Jackson AP, Eastwood H, Bell SM, Adu J, Toomes C, Carr IM, et al. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. Am J Hum Genet. 2002 Jul; 71(1): 136-42. doi: 10.1086/341283

53. Nicholas AK, Khurshid M, Desir J, Carvalho OP, Cox JJ, Thornton G, et al. WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly. Nat Genet. 2010 Nov; 42(11): 1010-14. doi: 10.1038/ng.682

54. Memon MM, Raza SI, Basit S, Kousar R, Ahmad W, Ansar M. A novel WDR62 mutation causes primary microcephaly in a akistani family. Mol Biol Rep. 2013 Jan; 40(1): 591-95. doi: 10.1007/s11033-012-2097-7

55. Bhat V, Girimaji SC, Mohan G, Arvinda HR, Singhmar P, Duvvari MR, et al. Mutations in WDR62, encoding a centrosomal and nuclear protein, in Indian primary microcephaly families with cortical malformations. Clin Genet. 2011 Dec; 80(6): 532-40. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01686.x

56. Bacino CA, Arriola LA, Wiszniewska J, Bonnen PE. WDR62 missense mutation in a consanguineous family with primary microcephaly. Am J Med Genet A. 2012 Mar; 158A(3): 622-25. doi: 10.1002/ajmg.a.34417

57. Kousar R, Hassan MJ, Khan B, Basit S, Mahmood S, Mir A, et al. Mutations in WDR62 gene in Pakistani families with autosomal recessive primary microcephaly. BMC Neurol. 2011 Oct; 11: 119. doi: 10.1186/1471-2377-11-119

58. Murdock DR, Clark GD, Bainbridge MN, Newsham I, Wu YQ, Muzny DM, et al. Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in WDR62 in siblings with recurrent polymicrogyria. Am J Med Genet A. 2011 Sep; 155A(9): 2071-77. doi: 10.1002/ajmg.a.34165

59. Yu TW, Mochida GH, Tischfield DJ, Sgaier SK, Flores-Sarnat L, Sergi CM, et al. Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. Nature Genetics. 2010; 42(11): 1015-20.

60. Bond J, Roberts E, Springell K, Lizarraga SB, Scott S, Higgins J, et al. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. Nat Genet. 2005 Apr; 37(4): 353-55. doi: 10.1038/ng1539

61. Pagnamenta AT, Murray JE, Yoon G, Sadighi Akha E, Harrison V, Bicknell LS, et al. A novel nonsense CDK5RAP2 mutation in a Somali child with primary microcephaly and sensorineural hearing loss. Am J Med Genet A. 2012 Oct; 158A(10): 2577-82. doi: 10.1002/ajmg.a.35558

62. Issa L, Mueller K, Seufert K, Kraemer N, Rosenkotter H, Ninnemann O, et al. Clinical and cellular features in patients with primary autosomal recessive microcephaly and a novel CDK5RAP2 mutation. Orphanet J Rare Dis. 2013 Apr; 8: 59. doi: 10.1186/1750-1172-8-59

63. Tan CA, Topper S, Ward Melver C, Stein J, Reeder A, Arndt K, et al. The first case of CDK5RAP2-related primary microcephaly in a non-consanguineous patient identified by next generation sequencing. Brain Dev. 2014 Apr; 36(4): 351-55. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.001

64. Szczepanski S, Hussain MS, Sur I, Altmuller J, Thiele H, Abdullah U, et al. A novel homozygous splicing mutation of CASC5 causes primary microcephaly in a large Pakistani family. Hum Genet. 2016 Feb; 135(2): 157-70. doi: 10.1007/s00439-015-1619-5

65. Zarate YA, Kaylor JA, Bosanko K, Lau S, Vargas J, Gao H. First clinical report of an infant with microcephaly and CASC5 mutations. Am J Med Genet A. 2016 Aug; 170(8): 2215-18. doi: 10.1002/ajmg.a.37726

66. Saadi A, Verny F, Siquier-Pernet K, Bole-Feysot C, Nitschke P, Munnich A, et al. Refining the phenotype associated with CASC5 mutation. Neurogenetics. 2016 Jan; 17(1): 71-8. doi: 10.1007/s10048-015-0468-7

67. Nicholas AK, Swanson EA, Cox JJ, Karbani G, Malik S, Springell K, et al. The molecular landscape of ASPM mutations in primary microcephaly. J Med Genet. 2009 Apr; 46(4): 249-53. doi: 10.1136/jmg.2008.062380

68. Bond J, Scott S, Hampshire DJ, Springell K, Corry P, Abramowicz MJ, et al. Protein-truncating mutations in ASPM cause variable reduction in brain size. Am J Hum Genet. 2003 Nov; 73(5): 1170-77. doi: 10.1086/379085

69. Kousar R, Nawaz H, Khurshid M, Ali G, Khan SU, Mir H, et al. Mutation analysis of the ASPM gene in 18 Pakistani families

with autosomal recessive primary microcephaly. J Child Neurol. 2010 Jun; 25(6): 715-20. doi: 10.1177/0883073809346850

70. Passemard S, Titomanlio L, Elmaleh M, Afenjar A, Alessandri JL, Andria G, et al. Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations. Neurology. 2009 Sep; 73(12): 962-69. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b8799a

71. Muhammad F, Mahmood Baig S, Hansen L, Sajid Hussain M, Anjum Inayat I, Aslam M, et al. Compound heterozygous ASPM mutations in Pakistani MCPH families. Am J Med Genet A. 2009 May; 149A(5): 926-30. doi: 10.1002/ajmg.a.32749

72. Halsall S, Nicholas AK, Thornton G, Martin H, Geoffrey Woods C. Critical consequences of finding three pathogenic mutations in an individual with recessive disease. J Med Genet. 2010 Nov; 47(11): 769-70. doi: 10.1136/jmg.2010.079277

73. Kumar A, Blanton SH, Babu M, Markandaya M, Girimaji SC. Genetic analysis of primary microcephaly in Indian families: novel ASPM mutations. Clin Genet. 2004 Oct; 66(4): 341-48. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00304.x

74. Papari E, Bastami M, Farhadi A, Abedini SS, Hosseini M, Bahman I, et al. Investigation of primary microcephaly in Bushehr province of Iran: novel STIL and ASPM mutations. Clin Genet. 2013 May; 83(5): 488-90. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01949.x

75. Gul A, Tariq M, Khan MN, Hassan MJ, Ali G, Ahmad W. Novel protein-truncating mutations in the ASPM gene in families with autosomal recessive primary microcephaly. J Neurogenet. 2007 Jul-Sep; 21(3): 153-63. doi: 10.1080/01677060701508594

76. Shen J, Eyaid W, Mochida GH, Al-Moayyad F, Bodell A, Woods CG, et al. ASPM mutations identified in patients with primary microcephaly and seizures. J Med Genet. 2005 Sep; 42(9): 725-29. doi: 10.1136/jmg.2004.027706

77. Al-Gazali L, Ali BR. Mutations of a country: a mutation review of single gene disorders in the United Arab Emirates (UAE). Hum Mutat. 2010 May; 31(5): 505-20. doi: 10.1002/humu.21232

78. Bond J, Roberts E, Mochida GH, Hampshire DJ, Scott S, Askham JM, et al. ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. Nat Genet. 2002 Oct; 32(2): 316-20. doi: 10.1038/ng995

79. Ariani F, Mari F, Amitrano S, Di Marco C, Artuso R, Scala E, et al. Exome sequencing overrides formal genetics: ASPM mutations in a case study of apparent X-linked microcephalic intellectual deficit. Clin Genet. 2013 Mar; 83(3): 288-90. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01901.x

80. Desir J, Cassart M, David P, Van Bogaert P, Abramowicz M. Primary microcephaly with ASPM mutation shows simplified cortical gyration with antero-posterior gradient pre- and post-natally. Am J Med Genet A. 2008 Jun; 146A(11): 1439-43. doi: 10.1002/ajmg.a.32312

81. Gul A, Hassan MJ, Mahmood S, Chen W, Rahmani S, Naseer MI, et al. Genetic studies of autosomal recessive primary microcephaly in 33 Pakistani families: Novel sequence variants in ASPM gene. Neurogenetics. 2006 May; 7(2): 105-10. doi: 10.1007/s10048-006-0042-4

82. Pichon B, Vankerckhove S, Bourrouillou G, Duprez L, Abramowicz MJ. A translocation breakpoint disrupts the ASPM gene in a patient with primary microcephaly. Eur J Hum Genet. 2004 May; 12(5): 419-21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201169

83. Al-Dosari MS, Shaheen R, Colak D, Alkuraya FS. Novel CENPJ mutation causes Seckel syndrome. J Med Genet. 2010 Jun; 47(6): 411-14. doi: 10.1136/jmg.2009.076646

84. Gul A, Hassan MJ, Hussain S, Raza SI, Chishti MS, Ahmad W. A novel deletion mutation in CENPJ gene in a Pakistani family with autosomal recessive primary microcephaly. J Hum Genet. 2006; 51(9): 760-4. doi: 10.1007/s10038-006-0017-1

85. Kakar N, Ahmad J, Morris-Rosendahl DJ, Altmuller J, Friedrich K, Barbi G, et al. STIL mutation causes autosomal recessive microcephalic lobar holoprosencephaly. Hum Genet. 2015 Jan; 134(1): 45-51. doi: 10.1007/s00439-014-1487-4

86. Farooq M, Fatima A, Mang Y, Hansen L, Kjaer KW, Baig SM, et al. A novel splice site mutation in CEP135 is associated with primary microcephaly in a Pakistani family. J Hum Genet. 2016 Mar; 61(3): 271-73. doi: 10.1038/jhg.2015.138

87. Kalay E, Yigit G, Aslan Y, Brown KE, Pohl E, Bicknell LS, et al. CEP152 is a genome maintenance protein disrupted in Seckel syndrome. Nat Genet. 2011 Jan; 43(1): 23-26. doi: 10.1038/ng.725

88. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. Nature. 2012; 485(7397): 237-41.

89. Sato R, Takanashi J, Tsuyusaki Y, Kato M, Saitsu H, Matsumoto N, et al. Association Between Invisible Basal Ganglia and ZNF335 Mutations: A Case Report. Pediatrics. 2016 Sep; 138(3). pii: e20160897. doi: 10.1542/peds.2016-0897

90. Kumar A, Purohit R. Computational screening and molecular dynamics simulation of disease associated nsSNPs in CENP-E. Mutat Res. 2012 Oct-Nov; 738-39: 28-37. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.08.005

91. Guemez-Gamboa A, Nguyen LN, Yang H, Zaki MS, Kara M, Ben-Omran T, et al. Inactivating mutations in MFSD2A, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome. Nat Genet. 2015 Jul; 47(7): 809-13. doi: 10.1038/ng.3311

92. Li H, Bielas SL, Zaki MS, Ismail S, Farfara D, Um K, et al. Biallelic Mutations in Citron Kinase Link Mitotic Cytokinesis to Human Primary Microcephaly. Am J Hum Genet. 2016 Aug; 99(2): 501-10. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.004

93. Harding BN, Moccia A, Drunat S, Soukarieh O, Tubeuf H, Chitty LS, et al. Mutations in Citron Kinase Cause Recessive Microlissencephaly with Multinucleated Neurons. Am J Hum Genet. 2016 Aug; 99(2): 511-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.003

94. Shaheen R, Hashem A, Abdel-Salam GM, Al-Fadhli F, Ewida N, Alkuraya FS. Mutations in CIT, encoding citron rho-interacting serine/threonine kinase, cause severe primary microcephaly in humans. Hum Genet. 2016 Oct; 135(10): 1191-97. doi: 10.1007/s00439-016-1722-2

95. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. Neuron. 2012 Apr; 74(2): 285-99. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.009

96. Zhang G, Lischetti T, Nilsson J. A minimal number of MELT repeats supports all the functions of KNL1 in chromosome segregation. J Cell Sci. 2014 Feb; 127(Pt 4): 871-84. doi: 10.1242/jcs.139725

97. Morris-Rosendahl DJ, Kaindl AM. What next-generation sequencing (NGS) technology has enabled us to learn about primary autosomal recessive microcephaly (MCPH). Mol Cell Probes. 2015 Oct; 29(5): 271-81. doi: 10.1016/j.mcp.2015.05.015

98. Abdel-Hamid MS, Ismail MF, Darwish HA, Effat LK, Zaki MS, Abdel-Salam GM. Molecular and phenotypic spectrum of ASPM-related primary microcephaly: Identification of eight novel mutations. Am J Med Genet A. 2016 Aug; 170(8): 2133-40. doi: 10.1002/ajmg.a.37724

99. Li R, Sun L, Fang A, Li P, Wu Q, Wang X. Recapitulating cortical development with organoid culture in vitro and modeling abnormal spindle-like (ASPM related primary) microcephaly disease. Protein Cell. 2017 Nov; 8(11): 823-33. doi: 10.1007/s13238-017-0479-2

100. Hagemann C, Anacker J, Gerngras S, Kuhnel S, Said HM, Patel R, et al. Expression analysis of the autosomal recessive primary microcephaly genes MCPH1 (microcephalin) and MCPH5 (ASPM, abnormal spindle-like, microcephaly associated) in human malignant gliomas. Oncol Rep. 2008 Aug; 20(2): 301-8.

101. Khan MA, Windpassinger C, Ali MZ, Zubair M, Gul H, Abbas S, et al. Molecular genetic analysis of consanguineous families with primary microcephaly identified pathogenic variants in the ASPM gene. J Genet. 2017 Jun; 96(2): 383-87.

102. Cox J, Jackson AP, Bond J, Woods CG. What primary microcephaly can tell us about brain growth. Trends Mol Med. 2006 Aug; 12(8): 358-66. 10.1016/j.molmed.2006.06.006

103. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? Trends Genet. 2009 Nov; 25(11): 501-10. doi: 10.1016/j.tig.2009.09.011

104. Kumar A, Rajendran V, Sethumadhavan R, Purohit R. In silico prediction of a disease-associated STIL mutant and its affect on the recruitment of centromere protein J (CENPJ). FEBS Open Bio. 2012 Sep; 2: 285-93. doi: 10.1016/j.fob.2012.09.003

105. Kaindl AM, Passemard S, Kumar P, Kraemer N, Issa L, Zwirner A, et al. Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. Prog Neurobiol. 2010 Mar; 90(3): 363-83. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.11.002

106. Ohta T, Essner R, Ryu JH, Palazzo RE, Uetake Y, Kuriyama R. Characterization of Cep135, a novel coiled-coil centrosomal protein involved in microtubule organization in mammalian cells. J Cell Biol. 2002 Jan; 156(1): 87-99. doi: 10.1083/jcb.200108088

107. Uetake Y, Terada Y, Matuliene J, Kuriyama R. Interaction of Cep135 with a p50 dynactin subunit in mammalian centrosomes. Cell Motil Cytoskeleton. 2004 May; 58(1): 53-66. doi: 10.1002/cm.10175

108. Kim K, Lee S, Chang J, Rhee K. A novel function of CEP135 as a platform protein of C-NAP1 for its centriolar localization. Exp Cell Res. 2008 Dec; 314(20): 3692-700. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.09.016

109. Sha YW, Xu X, Mei LB, Li P, Su ZY, He XQ, et al. A homozygous CEP135 mutation is associated with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF). Gene. 2017 Oct; 633: 48-53. doi: 10.1016/j.gene.2017.08.033

110. Singh P, Ramdas Nair A, Cabernard C. The centriolar protein Bld10/Cep135 is required to establish centrosome asymmetry in Drosophila neuroblasts. Curr Biol. 2014 Jul; 24(13): 1548-55. doi: 10.1016/j.cub.2014.05.050

111. Kraatz S, Guichard P, Obbineni JM, Olieric N, Hatzopoulos GN, Hilbert M, et al. The Human Centriolar Protein CEP135 Contains a Two-Stranded Coiled-Coil Domain Critical for Microtubule Binding. Structure. 2016 Aug; 24(8): 1358-71. doi: 10.1016/j.str.2016.06.011

112. Mottier-Pavie V, Megraw TL. Drosophila bld10 is a centriolar protein that regulates centriole, basal body, and motile cilium assembly. Mol Biol Cell. 2009 May; 20(10): 2605-14. doi: 10.1091/mbc.E08-11-1115

113. Hatch EM, Kulukian A, Holland AJ, Cleveland DW, Stearns T. Cep152 interacts with Plk4 and is required for centriole duplication. J Cell Biol. 2010 Nov; 191(4): 721-29. doi: 10.1083/jcb.201006049

114. Malumbres M, Sotillo R, Santamaria D, Galan J, Cerezo A, Ortega S, et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. Cell. 2004 Aug; 118(4): 493-504. doi: 10.1016/j.cell.2004.08.002

115. Abrieu A, Kahana JA, Wood KW, Cleveland DW. CENP-E as an essential component of the mitotic checkpoint in vitro. Cell. 2000 Sep; 102(6): 817-26. doi: 10.1016/s0092-8674(00)00070-2

116. Yao X, Abrieu A, Zheng Y, Sullivan KF, Cleveland DW. CENP-E forms a link between attachment of spindle microtubules to kinetochores and the mitotic checkpoint. Nat Cell Biol. 2000 Aug; 2(8): 484-91. doi: 10.1038/35019518

117. Putkey FR, Cramer T, Morphew MK, Silk AD, Johnson RS, McIntosh JR, et al. Unstable kinetochore-microtubule capture and chromosomal instability following deletion of CENP-E. Dev Cell. 2002 Sep; 3(3): 351-65.

118. Kitagawa D, Vakonakis I, Olieric N, Hilbert M, Keller D, Olieric V, et al. Structural basis of the 9-fold symmetry of centrioles. Cell. 2011 Feb; 144(3): 364-75. doi: 10.1016/j.cell.2011.01.008

119. Rodrigues-Martins A, Bettencourt-Dias M, Riparbelli M, Ferreira C, Ferreira I, Callaini G, et al. DSAS-6 organizes a tube-like centriole precursor, and its absence suggests modularity in centriole assembly. Curr Biol. 2007 Sep; 17(17): 1465-72. doi: 10.1016/j.cub.2007.07.034

120. van Breugel M, Hirono M, Andreeva A, Yanagisawa HA, Yamaguchi S, Nakazawa Y, et al. Structures of SAS-6 suggest its organization in centrioles. Science. 2011 Mar; 331(6021): 1196-99. doi: 10.1126/science.1199325

121. Wollnik B. A common mechanism for microcephaly. Nat Genet. 2010 Nov; 42(11): 923-24. doi: 10.1038/ng1110-923

122. Nakazawa Y, Hiraki M, Kamiya R, Hirono M. SAS-6 is a cartwheel protein that establishes the 9-fold symmetry of the centriole. Curr Biol. 2007 Dec; 17(24): 2169-74. doi: 10.1016/j.cub.2007.11.046

123. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, et al. The human genome browser at UCSC. Genome Res. 2002 Jun; 12(6): 996-1006. doi: 10.1101/gr.229102

124. Reiling JH, Clish CB, Carette JE, Varadarajan M, Brummelkamp TR, Sabatini DM. A haploid genetic screen identifies the major facilitator domain containing 2A (MFSD2A) transporter as a key mediator in the response to tunicamycin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul; 108(29): 11756-65. doi: 10.1073/pnas.1018098108

125. Nguyen LN, Ma D, Shui G, Wong P, Cazenave-Gassiot A, Zhang X, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. Nature. 2014 May; 509(7501): 503-6. doi: 10.1038/nature13241

126. Asencio C, Davidson IF, Santarella-Mellwig R, Ly-Hartig TB, Mall M, Wallenfang MR, et al. Coordination of kinase and phosphatase activities by Lem4 enables nuclear envelope reassembly during mitosis. Cell. 2012 Jul; 150(1): 122-35. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.043

127. Di Cunto F, Imarisio S, Hirsch E, Broccoli V, Bulfone A, Migheli A, et al. Defective neurogenesis in citron kinase knockout mice by altered cytokinesis and massive apoptosis. Neuron. 2000 Oct; 28(1): 115-27.

128. Ohkura H, Torok T, Tick G, Hoheisel J, Kiss I, Glover DM. Mutation of a gene for a Drosophila kinesin-like protein, Klp38B, leads to failure of cytokinesis. J Cell Sci. 1997 Apr; 110 (Pt 8): 945-54.

129. Fujikura K, Setsu T, Tanigaki K, Abe T, Kiyonari H, Terashima T, et al. Kif14 mutation causes severe brain malformation and hypomyelination. PLoS One. 2013; 8(1): e53490. doi: 10.1371/journal.pone.0053490