

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

MICROCEPHALIES PRIMITIVES ASPM, WDR62 et CDK5RAP2

ARGUMENTAIRE - Décembre 2021

Centres de référence Anomalies du développement et
syndromes malformatifs
Filière AnDDI-Rares

Coordonnateur : Dr Sandrine PASSEMARD – CHU Robert Debré, Paris

Coordonnateur du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandrine Passemard, service de neurologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, APHP, Université de Paris, Paris Nord et :

Le Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île de France », (Filière AnDDI-Rares), coordonné par le Pr Alain Verloes, également coordonnateur européen de l'ERN ITHACA.

Le Centre de Référence « Déficiences intellectuelles de causes rares » (Filière DéfiScience), coordonné par le Dr David Germanaud.

Ce travail a été soutenu par Anne HUGON, Cheffe de projets ERN ITHACA & CR-AD Idf.

Ont participé à la rédaction du PNDS :

Groupe de rédaction multidisciplinaire

- Dr Lyse Ruaud, Généticienne, APHP, Robert Debré, Paris
- Anais Ernault, Neuropsychologue, APHP, Robert Debré, Paris
- Pr Alain Verloes, Généticien, APHP, Robert Debré, Paris
- Dr Séverine Drunat, Généticienne moléculaire, APHP, Robert Debré, Paris

Groupe de relecteurs

- Pr Stéphane Auvin, Neuropédiatre, APHP, Robert Debré, Paris
- Pr Mathieu Milh, Neuropédiatre, APHM Hôpital de la Timone - Marseille
- Dr Bertrand Isidor, Généticien, CHU de Nantes
- Dr Marie Vincent, Généticienne, CHU de Nantes
- Dr Salima Chehade, Généticienne, CHU de Strasbourg
- Pr Natacha Teissier, Chirurgienne ORL, APHP, Robert Debré, Paris
- Dr Anna Pressedo, Chirurgienne orthopédiste, APHP, Robert Debré, Paris
- Mme Kany Konté, Parent concerné relecteur

Déclaration d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les microcéphalies primitives ASPM, WDR62 et CDK5RAP2 ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière Anddi-rare <http://www.anddirares.org>

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Sommaire

Méthodes d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	4
Recherche documentaire	5
Revue systématique de la littérature.....	6
1. Revues générales sur les microcéphalies primitives.....	6
2. ASPM.....	6
3. WDR62.....	10
4. CDK5RAP2	12
Annexes.....	14
Annexe 1. Liste des participants.....	14
Annexe 2 : Références bibliographiques.....	15

Méthodes d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

Le PNDS sur les microcephalies primitives a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Ce PNDS repose sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible d'une part, et d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels multidisciplinaire et paramédical, sous la coordination du Dr Passemard (service de neurologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris, Centres de référence « Anomalies de développement et syndromes malformatifs d'Ile de France » et « Déficiences intellectuelles de causes rares »), experts et concernés par la microcéphalie primitive.

L'argumentaire de ce PNDS comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Les remarques et modifications issues des relectures ont été intégrées, permettant d'aboutir au document final. Le PNDS présenté est donc le fruit de ce travail collégial.

La rédaction de ce PNDS a été faite en étapes avec un groupe de travail et des relecteurs.

Etape 1 : feuille de route

Réunion présentielle coordonnateur et rédacteurs, identification des thématiques relevantes pour les médecins traitants et les familles, définition des règles de sélection des articles bibliographiques, répartition du travail

Etape 2 : recherche bibliographique

Recherche et discussions autour des articles selon les règles fixées à l'étape 1 en réunion présentielle

Etape 3 : rédaction

Rédaction de chaque sous partie en parallèle de l'argumentaire, échanges de la production par mail

Etape 4 : relecture du travail

Relecture interne par l'ensemble des rédacteurs

Relecture externe par les relecteurs professionnels de santé

Intégration des commentaires argumentés et corrections justifiées dans le PNDS par le groupe de travail multidisciplinaire

Etape 5 : finalisation du PNDS

Relecture par les filières

Recherche documentaire

Les microcéphalies primitives ou congénitales, autrefois appelés microcephalia vera, sont des microcéphalies congénitales caractérisées par une réduction de leur volume cérébral en dessous des normes pour l'âge et le sexe, mesuré par un périmètre crânien inférieur à -2DS à la naissance. La microcéphalie tend à se majorer avec l'âge et pouvait atteindre -10 -11 DS à l'âge adulte. Les comorbidités associées sont une déficience intellectuelle et une épilepsie. La cause génétique de ces microcéphalies primitives a été identifiée à partir des années 2000. Les mutations *ASPM*, *WDR62* et *CDK5RAP2* sont les plus fréquentes et font l'objet de ce PNDS.

Les articles sur la génétique des microcéphalies primitives *ASPM*, *WDR62* et *CDK5RAP2* ont été de plus en plus nombreux entre les années 2000 et 2021, rapportant surtout de nouvelles mutations initialement. Puis progressivement, ont été rapportés des série cliniques, en imagerie, et enfin plus récemment des articles précisant le degré d'autonomie des enfants / adultes et leur développement intellectuel.

Nous avons travaillé en multidisciplinarité au sein du groupe de rédaction afin de sélectionner l'ensemble des articles internationaux et français qui traitent de l'ensemble des approches cliniques, génétiques, en imagerie et neurodéveloppementales des microcéphalies primitives.

Aucune association n'est représentative de cette maladie rare.

Recherches bibliographiques

Entre 1998 et 2021 : 335 articles traitant des « microcéphalies primitives *ASPM*, *WDR62*, ou *CDK5RAP2* », référencés Pubmed

Sources	Bases de données : Pubmed, Cochrane, Clinical trials
Périodes de recherche	1998-2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	Primary microcephaly, Microcephaly, MCPH, <i>ASPM</i> , <i>WDR2</i> , <i>CDK5RAP2</i> , mutation

Les articles ont été classés par type de microcéphalie primitive (*ASPM*, *WDR62* ou *CDK5RAP2*) sélectionnés selon leur date de publication, le journal éditeur, l'équipe ou les équipes auteurs. Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon 6 chapitres (ou champs) proches des chapitres du PNDS. Les tableaux ci-dessous présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires ou notifications de leurs apports principaux.

Revue systématique de la littérature

1. Revues générales sur les microcéphalies primitives

Thèmes	Articles, chapitres de livre	Commentaires
Description initiale des microcéphalies primitives	(Lyzer, 1993) (Cowie, 1960)	Premières descriptions cliniques des microcéphalies primitives présumées d'origine génétique avant l'identification des premiers gènes responsables.
	(Opitz and Holt, 1990)	Revue générale et historique sur les microcephalies primitives
	(Jean Aicardi, 1998)	Description clinique des microcéphalies primitives, appelées alors microcephalia vera (microcéphalie vraie) pour les formes les moins sévères, que l'on appelle actuellement microcephalies primitives autosomiques récessives
Revue de synthèse les plus récentes	(Jayaraman, Bae and Walsh, 2018)	Revue la plus complète et la plus récente sur la génétique des microcéphalies primitives, le rôle des gènes impliqués et les mécanismes qui sous-tendent les microcéphalies génétiques
	(Woods and Parker, 2013), (Passemar, Kaindl and Verloes, 2013)	Revue clinique récente sur la conduite à tenir devant une microcéphalie

2. ASPM

Thèmes	Articles	Commentaires
Diagnostic, prise en charge	(Verloes, Drunat and Passemar, 2020)	Cette revue définit les critères diagnostiques, les signes cliniques et en imagerie et établit la prise en charge pour les patients avec microcéphalie primitive ASPM
Génétique	(Pattison <i>et al.</i> , 2000)	Identification du locus MCPH5
	(Bond <i>et al.</i> , 2002)	Publication princeps sur l'identification du gène <i>ASPM</i> . Cet article apporte la description clinique des premiers patients issus de 4 familles Pakistanaïses porteurs de variants homozygotes perte de fonction. Il montre également que

		<ul style="list-style-type: none"> i) <i>ASPM</i> est exprimé dans la zone ventriculaire du cerveau en développement pendant la neurogénèse chez la souris ii) La séquence d'<i>ASPM</i> contient des motifs IQ répétés dont le nombre augmente entre la drosophile (21), la souris (61) et l'homme (81)
	(Bond <i>et al.</i> , 2003)	Description de la première série de patients (51 patients 23 familles originaires du Pakistan, Yémen, Arabie Saoudite, Jordanie et Hollande) avec mutations perte de fonction dans <i>ASPM</i> conduisant à une protéine tronquée. Le PC des individus entre 4 et 35 ans était entre -5 et -11 DS. Les individus de 19 avaient une déficience intellectuelle (DI) légère à modérée ; les 4 dernières, une DI sévère.
	(Pichon <i>et al.</i> , 2004)	Microcéphalie primitive <i>ASPM</i> causée par une translocation réciproque avec i) un point de cassure dans l'exon 17 d' <i>ASPM</i> transmis par un des 2 parents et un variant hétérozygote dans <i>ASPM</i> transmis par l'autre parent.
	(Kumar <i>et al.</i> , 2004; Gul <i>et al.</i> , 2006, 2007; Muhammad <i>et al.</i> , 2009; Saadi <i>et al.</i> , 2009; Darvish <i>et al.</i> , 2010; Kousar <i>et al.</i> , 2010; Akbariazar <i>et al.</i> , 2013; Hu <i>et al.</i> , 2014; Abdel-Hamid <i>et al.</i> , 2016b, 2016a; Hashmi <i>et al.</i> , 2016; Ahmad <i>et al.</i> , 2017; Bhargav <i>et al.</i> , 2017; Khan <i>et al.</i> , 2017, 2018, 2021; Naseer <i>et al.</i> , 2017; Wang <i>et al.</i> , 2017; Okamoto <i>et al.</i> , 2018; Bazgir <i>et al.</i> , 2019; Rasool <i>et al.</i> , 2020; Batool, Irshad and Mahmood, 2021; Hussain <i>et al.</i> , 2021; Makhdoom <i>et al.</i> , 2021; Mahmood, Ahmad and Hassan, no date)	Nouveaux variants, peu de description phénotypique. Prévalence de la microcéphalie primitive augmentée au Pakistan avec un effet fondateur.
	(Tan <i>et al.</i> , 2014)	<i>ASPM</i> est aussi le gène le plus fréquemment muté dans les familles avec microcéphalie primitive au Moyen Orient, Afrique, Amérique du Sud, etc

Description de la maladie	(Nicholas <i>et al.</i> , 2009)	ASPM est la première cause de microcéphalie primitive et est identifiée chez 40% des familles, apparentées ou non.
	(Passemaid <i>et al.</i> , 2009)	Première description du phénotype neurologique, cognitif et en imagerie des patients avec microcéphalie primitive ASPM
	(Shen <i>et al.</i> , 2005)	Les auteurs rapportent les 2 premiers patients atteints de microcéphalie primitive et épilepsie focale sans malformation corticale associée, ayant démarré à l'âge de 30 et 32 mois, contrôlés par Carbamazépine.
	(Desir, Abramowicz and Tunca, 2006)	Premier diagnostic de microcéphalie primitive ASPM d'expression anténatale
	(Letard <i>et al.</i> , 2018)	Etude prospective caractérisant l'examen neurologique, l'imagerie et les capacités cognitives de 47 patients européens avec microcéphalie primitive ASPM.
	(Marakhonov <i>et al.</i> , 2018)	Premiers patients de la république Karachay Cherkess rapportés avec une petite taille (142-144 cm) mais aussi une scoliose
	(Duerinckx <i>et al.</i> , 2021)	Evaluation de la fréquence de l'épilepsie dans une cohorte de patients avec microcéphalie primitive WDR62
Imagerie	(Desir <i>et al.</i> , 2008)	Première description d'une simplification gyrale dans la microcéphalie primitive ASPM
	(Germanaud <i>et al.</i> , 2014)	La gyration est simplifiée dans les microcéphalies ASPM
	(Nakamura <i>et al.</i> , 2015)	Pachygyrie antérieure chez un enfant de 8 ans avec microcéphalie primitive ASPM et crises toniques
	(Passemaid <i>et al.</i> , 2016)	Première caractérisation de la microcéphalie primitive ASPM à partir de l'analyse en imagerie structurale de 7 patients : réduction de 50% du volume cérébral affectant principalement le néocortex cérébral et la substance blanche sous corticale mais préservant le volume des hippocampes
Cognition et comportement	(Passemaid <i>et al.</i> , 2016)	Première corrélation anatomo-fonctionnelle dans la microcéphalie primitive ASPM : déficience intellectuelle légère à modérée avec une préservation de la mémoire à long terme et donc capacités d'apprentissage
Rôle d'ASPM	(Evans <i>et al.</i> , 2004; Kouprina <i>et al.</i> , 2004; Ponting, 2006)	ASPM a fortement évolué entre les primates et les grands singes et entre les grands singes et l'Homo sapiens, suggérant qu'il soit un acteur clé de l'expansion du cortex cérébral humain.

	(Kouprina <i>et al.</i> , 2005)	ASPM était exprimé de façon ubiquitaire, aux pôles du fuseau mitotique, dans un grand nombre de tissus foetaux et adultes, et est surexprimé dans certains cancers.
	(Fish <i>et al.</i> , 2006)	En utilisant un ARN d'interférence pour réprimer ASPM dans le neuroépithélium de souris, ces auteurs ont montré qu'ASPM contrôlait la croissance cérébrale chez la souris. En l'absence d'ASPM l'orientation du fuseau mitotique était altérée et induisait davantage de divisions asymétriques prolifératives que de divisions symétriques neurogéniques.
	(Paramasivam, Chang and LoTurco, 2007)	ASPM est localisé à l'anneau de cytokinèse en télophase
	(Higgins <i>et al.</i> , 2010)	ASPM est une protéine associée aux extrémités (-) des microtubules et recrutée à la matrice péri-centriolaire au pôle du fuseau en mitose. Les auteurs ont montré que le variant intronique homozygote IVS25+1G>T (splice) porté par un patient atteint de microcéphalie réduit drastiquement l'expression d'ASPM au pôle du fuseau en mitose dans les fibroblastes du patient en culture.
	(Pulvers <i>et al.</i> , 2010)	Premier modèle murin invalidé pour ASPM, induisant microcéphalie et réduction de la fertilité
	(Rujano <i>et al.</i> , 2013)	Chez la drosophile, le modèle invalidé pour Asp, l'homologue d'ASPM induit une désorganisation du neuroépithélium
	(Fujimori <i>et al.</i> , 2014; Capecchi and Pozner, 2015)	Autres modèles murins invalidés pour ASPM montrant qu'ASPM est essentiel pour la prolifération et la différenciation des progéniteurs neuraux pendant la neurogénèse
	(Gai <i>et al.</i> , 2016)	ASPM contrôle l'orientation du fuseau mitotique des progéniteurs neuraux avec CITK en régulant la dynamique des microtubules astraux
	(Li <i>et al.</i> , 2017)	Premier organoïde cérébral généré à partir de fibroblastes d'un patient avec mutation ASPM
	(Jiang <i>et al.</i> , 2017)	ASPM et Katanin contrôlent le désassemblage des microtubules aux pôles du fuseau
	(Jayaraman <i>et al.</i> , 2016)	ASPM localise au centriole et interagit avec WDR62
	(Johnson <i>et al.</i> , 2018)	Premier modèle invalidé pour ASPM chez le furet montrant le rôle crucial d'ASPM dans l'expansion du cortex

3. WDR62

Thèmes	Articles	Commentaires
Diagnostic, prise en charge	Verloes et al 2022 (sous presse)	Cette revue définit les critères diagnostiques, les signes cliniques et en imagerie et établit la prise en charge pour les patients avec microcéphalie primitive WDR62
Génétique	(Roberts <i>et al.</i> , 1999)	Identification du locus MCPH2 en 19q13.1-13.2 dans 2 familles consanguines Pakistanaises
	(Nicholas <i>et al.</i> , 2010)	Identification du gène chez 11 patients, localisation de la protéine au pôle du fuseau mitotique dans les précurseurs neuronaux
	(Bilgüvar <i>et al.</i> , 2010)	Identification du gène chez 9 patients, description des anomalies cérébrales, localisation nucléaire de WDR62 dans les progéniteurs corticaux durant la neurogénèse
	(Yu <i>et al.</i> , 2010)	Description de 6 familles, localisation de la protéine au niveau des centrosomes
	(Farag <i>et al.</i> , 2013)	Description clinique d'une nouvelle famille avec nouveaux variants WDR62 et études cellulaires dans les cellules lymphoblastiques d'une patiente montrant des défauts des pôles mitotiques
	(Kousar <i>et al.</i> , 2010; Bacino <i>et al.</i> , 2012; Sajid Hussain <i>et al.</i> , 2013; Rupp <i>et al.</i> , 2014; Bastaki <i>et al.</i> , 2016; Naseer <i>et al.</i> , 2017, 2019; Wang <i>et al.</i> , 2017; Cherkaoui Jaouad <i>et al.</i> , 2018; Kvarnung <i>et al.</i> , 2018; McSherry <i>et al.</i> , 2018; Rasool <i>et al.</i> , 2020)	Identification de nouvelles familles et description de nouveaux variants, peu de description phénotypique. WDR62 est la 2 ^{ème} cause la plus fréquente de microcéphalie primitive.
Description de la maladie	(Poulton <i>et al.</i> , 2014)	Description de 6 nouveaux patients au phénotype variable. Identification d'un variant additionnel dans un autre gène chez un des patients suggérant le rôle d'autres facteurs dans la sévérité du phénotype.

	(Nardello <i>et al.</i> , 2018)	Identification d'un nouveau variant chez un patient au phénotype sévère, avec variant dans un autre gène candidat. Tableau de revue des données de la littérature.
	(Duerinckx <i>et al.</i> , 2021)	Evaluation de la fréquence de l'épilepsie dans une cohorte de patients avec microcéphalie primitive WDR62
Imagerie	(Murdock <i>et al.</i> , 2011)	1 ^{er} variant hétérozygote composite dans une famille européenne avec polymicrogyrie
	(McDonnell <i>et al.</i> , 2014)	Description clinique et de la neuroimagerie de 4 nouveaux patients
	(Memon <i>et al.</i> , 2013)	Description d'une famille avec malformations du développement cortical sévères
	(Zombor <i>et al.</i> , 2019)	Nouveau variant dans une famille avec malformation du développement cortical, revue de la littérature des malformations corticales associées à WDR62
Cognition et comportement	(Bhat <i>et al.</i> , 2011)	Description de 2 nouveaux variants dans 2 familles indiennes. Quotient de socialisation. Localisation centrosomale de WDR62 durant le cycle cellulaire.
	(Yi <i>et al.</i> , 2019)	Description clinique d'une patiente avec évaluation de ses capacités intellectuelles, revue clinique des patients rapportés dans la littérature
	(Ruaud <i>et al.</i> , 2021)	Evaluation neurologique, neuropsychologique et en imagerie d'une cohorte de 17 patients européens avec microcéphalie primitive WDR62, revue de la littérature
Rôle de WDR62	(Chen <i>et al.</i> , 2014)	Souris invalidée pour Wdr62 : petit cerveau, réduction du nombre de progéniteurs neuronaux. Le fuseau mitotique de ces progéniteurs est instable et induit une mort cellulaire
	(Jayaraman <i>et al.</i> , 2016)	WDR62 s'exprime fortement au niveau du cerveau en développement, plus particulièrement au niveau des zones ventriculaires et sub-ventriculaires pendant la neurogénèse comme ASPM

	(Miyamoto <i>et al.</i> , 2017)	Identification de variants hétérozygotes composites chez 2 frères japonais. Reproduction de la mutation par Crispr/cas9 pour un des variants sur lignées cellulaires humaines montrant des anomalies du fuseau mitotique et une interaction de WDR62 avec la kinase PLK1
	(Sgourdou <i>et al.</i> , 2017)	Souris mutantes avec microcéphalie et anomalie de différenciation neuronale
	(Zhang <i>et al.</i> , 2019)	Réduction du nombre de progéniteurs neuronaux dans les organoïdes cérébraux invalidés pour <i>WDR62</i>

4. CDK5RAP2

Thèmes	Articles	Commentaires
Génétique	(Moynihan <i>et al.</i> , 2000)	Identification du locus MCPH3
	(Bond <i>et al.</i> , 2005)	Publication princeps sur l'identification du gène CDK5RAP2. Cet article apporte la description clinique des 6 premiers patients issus de 2 familles Pakistanaïses porteurs de variants homozygotes perte de fonction. Il montre également que CDK5RAP2 est exprimé dans la zone ventriculaire du cerveau en développement pendant la neurogénèse chez la souris
	(Jouan <i>et al.</i> , 2016)	Description d'une agénésie calleuse isolée sans microcéphalie chez 3 individus de la même famille porteurs de 2 variants faux-sens
	(Alfares <i>et al.</i> , 2018)	Tableau clinique très sévère non expliqué par les variants faux sens homozygotes détectés par NGS non prouvés comme pathogènes chez 3 individus d'une même famille consanguine
	(Hassan <i>et al.</i> , 2007; Tan <i>et al.</i> , 2014; Li <i>et al.</i> , 2015; Pagnamenta <i>et al.</i> , 2016; Abdullah <i>et al.</i> , 2017; Sukumaran <i>et al.</i> , 2017; Rasool <i>et al.</i> , 2020)	Nouveaux variants, peu de description phénotypique. Prévalence de la microcéphalie primitive augmentée au Pakistan avec un effet fondateur.

Description de la maladie	(Pagnamenta <i>et al.</i> , 2012)	Première description de surdité neurosensorielle chez un patient originaire de Somalie
	(Issa, Mueller, <i>et al.</i> , 2013)	Description de 2 frères originaire d'Italie avec microcéphalie primitive CDK5RAP2, déficience intellectuelle légère, anomalies de pigmentation cutanée, simplification gyrale et dysgénésie du corps calleux
	(Yigit <i>et al.</i> , 2015)	Description de 2 sœurs et 1 frère entre 2.5 et 10 ans avec microcéphalie primitive (PC -4à -6 DS) et petite taille (-3.2 à -5 DS) faisant suspecter un syndrome de Seckel (nanisme microcéphalique), mais tous les critères cliniques ne sont pas réunis pour affirmer ce diagnostic
Imagerie, Cognition et comportement	(Nasser <i>et al.</i> , 2020)	Description approfondie neurologique, neurosensorielle, cognitive et en imagerie de 7 enfants avec microcéphalie primitive CDK5RAP2 mettant en évidence un phénotype caractéristique : <ul style="list-style-type: none"> - Malformation de la cochlée chez tous les patients responsable de surdité progressive pour 4 - Microphtalmie et dépôts rétiens de lipofushine - Adhésion interhypothalamique chez tous les patients
Rôle de CDK5RAP2	(Fong <i>et al.</i> , 2008)	CDK5RAP2 est une protéine de la matrice péricentriolaire qui interagit avec la gamma tubuline au centrosome
	fong kw 2009	CDK5RAP2 participe à la dynamique des microtubules au centrosome
	(Lizarraga <i>et al.</i> , 2010)	Premier mutant murin pour CDK5RAP2 obtenu après irradiation qui montre que CDK5RAP2 est crucial pour la prolifération et la survie des progéniteurs neurax
	(Issa, Kraemer, <i>et al.</i> , 2013)	Première analyse de l'expression de CDK5RAP2 dans le cerveau de souris et humain pendant la neurogénèse
	(Lancaster <i>et al.</i> , 2013)	Modélisation de la microcéphalie primitive CDK5RAP2 grâce à la reprogrammation des fibroblastes des patients en cellules pluripotentes induites différenciés en organoïdes cérébraux

Annexes

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandrine Passemard, service de neurologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré et centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile de France, coordonné par le Pr Alain Verloes, et centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares coordonné par le Dr David Germanaud.

Ont participé à l'élaboration du PNDP :

Rédacteurs

- Dr Lyse Ruaud, génétique clinique, Robert Debré, Paris
- Pr Alain Verloes, génétique clinique, Robert Debré, Paris
- Dr Séverine Drunat, génétique moléculaire, Robert Debré, Paris

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques : 15 Juin 2021, 2 septembre 2021, 30 novembre 2021

Relecteurs

- Pr Stéphane Auvin (neuropédiatre)
- Pr Mathieu Muhl (neuropédiatre)
- Dr Bertrand Isidor (généticien)
- Dr Marie Vincent (généticien)
- Dr Salima El Chehadeh (généticien)
- Pr Natacha Teissier (médecin ORL)
- Dr Anna Pressedo (orthopédiste)
- Mme Kany Konté, Parent concerné relecteur

Annexe 2 : Références bibliographiques

- Abdel-Hamid, M.S. *et al.* (2016a) 'Co-Occurrence of Primary Microcephaly Caused by a Novel Homozygous Aspm Mutation Along with X-Linked Ichthyosis in the Same Patient', *Genet Couns*, 27(1), pp. 25–33.
- Abdel-Hamid, M.S. *et al.* (2016b) 'Molecular and phenotypic spectrum of ASPM-related primary microcephaly: Identification of eight novel mutations', *Am J Med Genet A*, 170(8), pp. 2133–40. doi:10.1002/ajmg.a.37724.
- Abdullah, U. *et al.* (2017) 'A novel mutation in CDK5RAP2 gene causes primary microcephaly with speech impairment and sparse eyebrows in a consanguineous Pakistani family', *Eur J Med Genet*, 60(12), pp. 627–630. doi:S1769-7212(17)30221-5 [pii] 10.1016/j.ejmg.2017.07.017.
- Ahmad, I. *et al.* (2017) 'Genetic heterogeneity in Pakistani microcephaly families revisited', *Clin Genet*, 92(1), pp. 62–68. doi:10.1111/cge.12955.
- Akbariazar, E. *et al.* (2013) 'A Novel Deletion Mutation in ASPM Gene in an Iranian Family with Autosomal Recessive Primary Microcephaly', *Iran J Child Neurol*, 7(2), pp. 23–30.
- Alfares, A. *et al.* (2018) 'A new association between CDK5RAP2 microcephaly and congenital cataracts', *Ann Hum Genet*, 82(3), pp. 165–170. doi:10.1111/ahg.12232.
- Bacino, C.A. *et al.* (2012) 'WDR62 missense mutation in a consanguineous family with primary microcephaly', *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158A(3), pp. 622–625. doi:10.1002/ajmg.a.34417.
- Bastaki, F. *et al.* (2016) 'Novel splice-site mutation in WDR62 revealed by whole-exome sequencing in a Sudanese family with primary microcephaly', *Congenital Anomalies*, 56(3), pp. 135–137. doi:10.1111/cga.12144.
- Batool, T., Irshad, S. and Mahmood, K. (2021) 'Novel Pathogenic Mutation Mapping of ASPM Gene in Consanguineous Pakistani Families with Primary Microcephaly', *Brazilian Journal of Biology = Revista Brasileira De Biologia*, 83, p. e246040. doi:10.1590/1519-6984.246040.
- Bazgir, A. *et al.* (2019) 'A Novel Frameshift Mutation in Abnormal Spindle-Like Microcephaly (ASPM) Gene in an Iranian Patient with Primary Microcephaly: A Case Report', *Iranian Journal of Public Health*, 48(11), pp. 2074–2078.
- Bhargav, D.S. *et al.* (2017) 'Whole exome sequencing identifies a novel homozygous frameshift mutation in the ASPM gene, which causes microcephaly 5, primary, autosomal recessive', *F1000Research*, 6, p. 2163. doi:10.12688/f1000research.12102.1.
- Bhat, V. *et al.* (2011) 'Mutations in WDR62, encoding a centrosomal and nuclear protein, in Indian primary microcephaly families with cortical malformations', *Clinical Genetics*, 80(6), pp. 532–540. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01686.x.
- Bilgüvar, K. *et al.* (2010) 'Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations', *Nature*, 467(7312), pp. 207–210. doi:10.1038/nature09327.
- Bond, J. *et al.* (2002) 'ASPM is a major determinant of cerebral cortical size', *Nat Genet*, 32(2), pp. 316–20.
- Bond, J. *et al.* (2003) 'Protein-truncating mutations in ASPM cause variable reduction in brain size', *Am J Hum Genet*, 73(5), pp. 1170–7.
- Bond, J. *et al.* (2005) 'A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size', *Nat Genet*, 37(4), pp. 353–5.

- Capecchi, M.R. and Pozner, A. (2015) 'ASPM regulates symmetric stem cell division by tuning Cyclin E ubiquitination', *Nat Commun*, 6, p. 8763. doi:ncomms9763 [pii] 10.1038/ncomms9763.
- Chen, J.-F. *et al.* (2014) 'Microcephaly disease gene Wdr62 regulates mitotic progression of embryonic neural stem cells and brain size', *Nature Communications*, 5, p. 3885. doi:10.1038/ncomms4885.
- Cherkaoui Jaouad, I. *et al.* (2018) 'A novel non sense mutation in WDR62 causes autosomal recessive primary microcephaly: a case report', *BMC medical genetics*, 19(1), p. 118. doi:10.1186/s12881-018-0625-6.
- Cowie, V. (1960) 'The genetics and sub-classification of microcephaly', *J Ment Defic Res*, 4, pp. 42–7.
- Darvish, H. *et al.* (2010) 'A clinical and molecular genetic study of 112 Iranian families with primary microcephaly', *J Med Genet*, 47(12), pp. 823–8. doi:jmg.2009.076398 [pii] 10.1136/jmg.2009.076398.
- Desir, J. *et al.* (2008) 'Primary microcephaly with ASPM mutation shows simplified cortical gyration with antero-posterior gradient pre- and post-natally', *Am J Med Genet A*, 146A(11), pp. 1439–43.
- Desir, J., Abramowicz, M. and Tunca, Y. (2006) 'Novel mutations in prenatal diagnosis of primary microcephaly', *Prenat Diagn*, 26(10), p. 989. doi:10.1002/pd.1536.
- Duerinckx, S. *et al.* (2021) 'Phenotypes and genotypes in non-consanguineous and consanguineous primary microcephaly: High incidence of epilepsy', *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, p. e1768. doi:10.1002/mgg3.1768.
- Evans, P.D. *et al.* (2004) 'Adaptive evolution of ASPM, a major determinant of cerebral cortical size in humans', *Hum Mol Genet*, 13(5), pp. 489–94.
- Farag, H.G. *et al.* (2013) 'Abnormal centrosome and spindle morphology in a patient with autosomal recessive primary microcephaly type 2 due to compound heterozygous WDR62 gene mutation', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, p. 178. doi:10.1186/1750-1172-8-178.
- Fish, J.L. *et al.* (2006) 'Aspm specifically maintains symmetric proliferative divisions of neuroepithelial cells', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(27), pp. 10438–43.
- Fong, K.W. *et al.* (2008) 'CDK5RAP2 Is a Pericentriolar Protein That Functions in Centrosomal Attachment of the γ -Tubulin Ring Complex', *Mol Biol Cell*, 19(1), pp. 115–25.
- Fujimori, A. *et al.* (2014) 'Disruption of Aspm causes microcephaly with abnormal neuronal differentiation', *Brain Dev* [Preprint]. doi:S0387-7604(13)00296-9 [pii] 10.1016/j.braindev.2013.10.006.
- Gai, M. *et al.* (2016) 'ASPM and CITK regulate spindle orientation by affecting the dynamics of astral microtubules', *EMBO Rep*, 17(10), pp. 1396–1409. doi:embr.201541823 [pii] 10.15252/embr.201541823.
- Germanaud, D. *et al.* (2014) 'Simplified gyral pattern in severe developmental microcephalies? New insights from allometric modeling for spatial and spectral analysis of gyrification', *NeuroImage*, 102 Pt 2, pp. 317–331. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.07.057.
- Gul, A. *et al.* (2006) 'A novel deletion mutation in CENPJ gene in a Pakistani family with autosomal recessive primary microcephaly', *J Hum Genet*, 51(9), pp. 760–4.
- Gul, A. *et al.* (2007) 'Novel protein-truncating mutations in the ASPM gene in families with autosomal recessive primary microcephaly', *J Neurogenet*, 21(3), pp. 153–63.
- Hashmi, J.A. *et al.* (2016) 'A novel splice-site mutation in the ASPM gene underlies autosomal recessive primary microcephaly', *Ann Saudi Med*, 36(6), pp. 391–396. doi:10.5144/0256-4947.2016.391.

- Hassan, M.J. *et al.* (2007) 'Previously described sequence variant in CDK5RAP2 gene in a Pakistani family with autosomal recessive primary microcephaly', *BMC Med Genet*, 8, p. 58.
- Higgins, J. *et al.* (2010) 'Human ASPM participates in spindle organisation, spindle orientation and cytokinesis', *BMC Cell Biol*, 11, p. 85. doi:1471-2121-11-85 [pii] 10.1186/1471-2121-11-85.
- Hu, H. *et al.* (2014) 'Previously reported new type of autosomal recessive primary microcephaly is caused by compound heterozygous ASPM gene mutations', *Cell Cycle*, 13(10), pp. 1650–1. doi:28706 [pii] 10.4161/cc.28706.
- Hussain, S. *et al.* (2021) 'Mutation screening of multiple Pakistani MCPH families revealed novel and recurrent protein-truncating mutations of ASPM', *Biotechnology and Applied Biochemistry* [Preprint]. doi:10.1002/bab.2286.
- Issa, L., Kraemer, N., *et al.* (2013) 'CDK5RAP2 expression during murine and human brain development correlates with pathology in primary autosomal recessive microcephaly', *Cereb Cortex*, 23(9), pp. 2245–60. doi:bhs212 [pii] 10.1093/cercor/bhs212.
- Issa, L., Mueller, K., *et al.* (2013) 'Clinical and cellular features in patients with primary autosomal recessive microcephaly and a novel CDK5RAP2 mutation', *Orphanet J Rare Dis*, 8, p. 59. doi:1750-1172-8-59 [pii] 10.1186/1750-1172-8-59.
- Jayaraman, D. *et al.* (2016) 'Microcephaly Proteins Wdr62 and Aspm Define a Mother Centriole Complex Regulating Centriole Biogenesis, Apical Complex, and Cell Fate', *Neuron*, 92(4), pp. 813–828. doi:S0896-6273(16)30698-5 [pii] 10.1016/j.neuron.2016.09.056.
- Jayaraman, D., Bae, B.I. and Walsh, C.A. (2018) 'The Genetics of Primary Microcephaly', *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 19, pp. 177–200. doi:10.1146/annurev-genom-083117-021441.
- Jean Aicardi (1998) 'Malformations of the central nervous system in childhood', in *Diseases of the nervous system in childhood*. London: Mac Keith press, pp. p90-91.
- Jiang, K. *et al.* (2017) 'Microtubule minus-end regulation at spindle poles by an ASPM-katanin complex', *Nature Cell Biology*, 19(5), pp. 480–492. doi:10.1038/ncb3511.
- Johnson, M.B. *et al.* (2018) 'Aspm knockout ferret reveals an evolutionary mechanism governing cerebral cortical size', *Nature*, 556(7701), pp. 370–375. doi:10.1038/s41586-018-0035-0.
- Jouan, L. *et al.* (2016) 'Exome sequencing identifies recessive CDK5RAP2 variants in patients with isolated agenesis of corpus callosum', *Eur J Hum Genet*, 24(4), pp. 607–10. doi:ejhg2015156 [pii] 10.1038/ejhg.2015.156.
- Khan, A. *et al.* (2018) 'Identification of a Novel Nonsense ASPM Mutation in a Large Consanguineous Pakistani Family Using Targeted Next-Generation Sequencing', *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 22(3), pp. 159–164. doi:10.1089/gtmb.2017.0229.
- Khan, M.A. *et al.* (2017) '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(22), pp. 5940–9. doi:ddu318 [pii] 10.1093/hmg/ddu318.
- Khan, N.M. *et al.* (2021) 'Updates on Clinical and Genetic Heterogeneity of ASPM in 12 Autosomal Recessive Primary Microcephaly Families in Pakistani Population', *Frontiers in Pediatrics*, 9, p. 695133. doi:10.3389/fped.2021.695133.
- Kouprina, N. *et al.* (2004) 'Accelerated evolution of the ASPM gene controlling brain size begins prior to human brain expansion', *PLoS Biol*, 2(5), p. E126.
- Kouprina, N. *et al.* (2005) 'The microcephaly ASPM gene is expressed in proliferating tissues and encodes for a mitotic spindle protein', *Hum Mol Genet*, 14(15), pp. 2155–65.

- Kousar, R. *et al.* (2010) 'Mutation analysis of the ASPM gene in 18 Pakistani families with autosomal recessive primary microcephaly', *J Child Neurol*, 25(6), pp. 715–20. doi:0883073809346850 [pii] 10.1177/0883073809346850.
- Kumar, A. *et al.* (2004) 'Genetic analysis of primary microcephaly in Indian families: novel ASPM mutations', *Clin Genet*, 66(4), pp. 341–8.
- Kvarnung, M. *et al.* (2018) 'Genomic screening in rare disorders: New mutations and phenotypes, highlighting ALG14 as a novel cause of severe intellectual disability', *Clinical Genetics*, 94(6), pp. 528–537. doi:10.1111/cge.13448.
- Lancaster, M.A. *et al.* (2013) 'Cerebral organoids model human brain development and microcephaly', *Nature*, 501(7467), pp. 373–9. doi:nature12517 [pii] 10.1038/nature12517.
- Letard, P. *et al.* (2018) 'Autosomal recessive primary microcephaly due to ASPM mutations: An update', *Hum Mutat* [Preprint]. doi:10.1002/humu.23381.
- Li, M.H. *et al.* (2015) 'Compound heterozygote CDK5RAP2 mutations in a Guatemalan/Honduran child with autosomal recessive primary microcephaly, failure to thrive and speech delay', *Am J Med Genet A*, 167(6), pp. 1414–7. doi:10.1002/ajmg.a.36975.
- Li, R. *et al.* (2017) 'Recapitulating cortical development with organoid culture in vitro and modeling abnormal spindle-like (ASPM related primary) microcephaly disease', *Protein & Cell*, 8(11), pp. 823–833. doi:10.1007/s13238-017-0479-2.
- Lizarraga, S.B. *et al.* (2010) 'Cdk5rap2 regulates centrosome function and chromosome segregation in neuronal progenitors', *Development*, 137(11), pp. 1907–17. doi:137/11/1907 [pii] 10.1242/dev.040410.
- Lyzer, R.B. (1993) 'Genetics and neurology, ed 2. By Sarah Bunday Edinbargh, Churchill Livingstone, 1992 459 pp, illustrated, \$125.00', *Annals of Neurology*, 34(1), pp. 118–118. doi:10.1002/ana.410340129.
- Mahmood, S., Ahmad, W. and Hassan, M.J. (no date) 'Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum', *Orphanet J Rare Dis*, 6, p. 39. doi:1750-1172-6-39 [pii] 10.1186/1750-1172-6-39.
- Makhdoom, E.U.H. *et al.* (2021) 'Modifier Genes in Microcephaly: A Report on WDR62, CEP63, RAD50 and PCNT Variants Exacerbating Disease Caused by Biallelic Mutations of ASPM and CENPJ', *Genes*, 12(5), p. 731. doi:10.3390/genes12050731.
- Marakhonov, A.V. *et al.* (2018) 'Primary microcephaly case from the Karachay-Cherkess Republic poses an additional support for microcephaly and Seckel syndrome spectrum disorders', *BMC medical genomics*, 11(Suppl 1), p. 8. doi:10.1186/s12920-018-0326-1.
- McDonnell, L.M. *et al.* (2014) 'The utility of exome sequencing for genetic diagnosis in a familial microcephaly epilepsy syndrome', *BMC neurology*, 14, p. 22. doi:10.1186/1471-2377-14-22.
- McSherry, M. *et al.* (2018) 'Identification of candidate gene FAM183A and novel pathogenic variants in known genes: High genetic heterogeneity for autosomal recessive intellectual disability', *PLoS One*, 13(11), p. e0208324. doi:10.1371/journal.pone.0208324.
- Memon, M.M. *et al.* (2013) 'A novel WDR62 mutation causes primary microcephaly in a Pakistani family', *Molecular Biology Reports*, 40(1), pp. 591–595. doi:10.1007/s11033-012-2097-7.
- Miyamoto, T. *et al.* (2017) 'PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation', *Human Molecular Genetics*, 26(22), pp. 4429–4440. doi:10.1093/hmg/ddx330.
- Moynihan, L. *et al.* (2000) 'A third novel locus for primary autosomal recessive microcephaly maps to chromosome 9q34', *Am J Hum Genet*, 66(2), pp. 724–7.

- Muhammad, F. *et al.* (2009) 'Compound heterozygous ASPM mutations in Pakistani MCPH families', *Am J Med Genet A*, 149A(5), pp. 926–930.
- Murdock, D.R. *et al.* (2011) 'Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in WDR62 in siblings with recurrent polymicrogyria', *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(9), pp. 2071–2077. doi:10.1002/ajmg.a.34165.
- Nakamura, K. *et al.* (2015) 'Primary microcephaly with anterior predominant pachygyria caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM', *Pediatr Neurol*, 52(5), pp. e7-8. doi:S0887-8994(15)00054-5 [pii] 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.019.
- Nardello, R. *et al.* (2018) 'A novel mutation of WDR62 gene associated with severe phenotype including infantile spasm, microcephaly, and intellectual disability', *Brain & Development*, 40(1), pp. 58–64. doi:10.1016/j.braindev.2017.07.003.
- Naseer, M.I. *et al.* (2017) 'A novel WDR62 mutation causes primary microcephaly in a large consanguineous Saudi family', *Annals of Saudi Medicine*, 37(2), pp. 148–153. doi:10.5144/0256-4947.2017.148.
- Naseer, M.I. *et al.* (2019) 'Novel compound heterozygous mutations in WDR62 gene leading to developmental delay and Primary Microcephaly in Saudi Family', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(3), pp. 764–770. doi:10.12669/pjms.35.3.36.
- Nasser, H. *et al.* (2020) 'CDK5RAP2 primary microcephaly is associated with hypothalamic, retinal and cochlear developmental defects', *Journal of Medical Genetics*, 57(6), pp. 389–399. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106474.
- Nicholas, A.K. *et al.* (2009) 'The molecular landscape of ASPM mutations in primary microcephaly', *J Med Genet*, 46(4), pp. 249–53.
- Nicholas, A.K. *et al.* (2010) 'WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly', *Nat Genet*, 42(11), pp. 1010–4.
- Okamoto, N. *et al.* (2018) 'Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM', *Human Genome Variation*, 5, p. 18015. doi:10.1038/hgv.2018.15.
- Opitz, J.M. and Holt, M.C. (1990) 'Microcephaly: general considerations and aids to nosology', *J Craniofac Genet Dev Biol*, 10(2), pp. 175–204.
- Pagnamenta, A.T. *et al.* (2012) 'A novel nonsense CDK5RAP2 mutation in a Somali child with primary microcephaly and sensorineural hearing loss', *Am J Med Genet A*, 158A(10), pp. 2577–82. doi:10.1002/ajmg.a.35558.
- Pagnamenta, A.T. *et al.* (2016) 'Activation of an exonic splice-donor site in exon 30 of CDK5RAP2 in a patient with severe microcephaly and pigmentary abnormalities', *Clinical Case Reports*, 4(10), pp. 952–956. doi:10.1002/ccr3.663.
- Paramasivam, M., Chang, Y.J. and LoTurco, J.J. (2007) 'ASPM and citron kinase co-localize to the midbody ring during cytokinesis', *Cell Cycle*, 6(13), pp. 1605–12.
- Passemar, S. *et al.* (2009) 'Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations', *Neurology*, 73(12), pp. 962–9.
- Passemar, S. *et al.* (2016) 'Abnormal spindle-like microcephaly-associated (ASPM) mutations strongly disrupt neocortical structure but spare the hippocampus and long-term memory', *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 74, pp. 158–176. doi:10.1016/j.cortex.2015.10.010.

- Passemar, S., Kaindl, A.M. and Verloes, A. (2013) 'Microcephaly', *Handb Clin Neurol*, 111, pp. 129–41. doi:B978-0-444-52891-9.00013-0 [pii] 10.1016/B978-0-444-52891-9.00013-0.
- Pattison, L. *et al.* (2000) 'A fifth locus for primary autosomal recessive microcephaly maps to chromosome 1q31', *Am J Hum Genet*, 67(6), pp. 1578–80.
- Pichon, B. *et al.* (2004) 'A translocation breakpoint disrupts the ASPM gene in a patient with primary microcephaly', *Eur J Hum Genet*, 12(5), pp. 419–21.
- Ponting, C.P. (2006) 'A novel domain suggests a ciliary function for ASPM, a brain size determining gene', *Bioinformatics*, 22(9), pp. 1031–5. doi:bt1022 [pii] 10.1093/bioinformatics/btl022.
- Poulton, C.J. *et al.* (2014) 'Severe presentation of WDR62 mutation: is there a role for modifying genetic factors?', *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(9), pp. 2161–2171. doi:10.1002/ajmg.a.36611.
- Pulvers, J.N. *et al.* (2010) 'Mutations in mouse *Aspm* (abnormal spindle-like microcephaly associated) cause not only microcephaly but also major defects in the germline', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(38), pp. 16595–600. doi:1010494107 [pii] 10.1073/pnas.1010494107.
- Rasool, S. *et al.* (2020) 'An update of pathogenic variants in ASPM, WDR62, CDK5RAP2, STIL, CENPJ, and CEP135 underlying autosomal recessive primary microcephaly in 32 consanguineous families from Pakistan', *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, p. e1408. doi:10.1002/mgg3.1408.
- Roberts, E. *et al.* (1999) 'The second locus for autosomal recessive primary microcephaly (MCPH2) maps to chromosome 19q13.1-13.2', *Eur J Hum Genet*, 7(7), pp. 815–20.
- Ruaud, L. *et al.* (2021) 'Neurological outcome in WDR62 primary microcephaly', *Developmental Medicine & Child Neurology*, p. dmcn.15060. doi:10.1111/dmcn.15060.
- Rujano, M.A. *et al.* (2013) 'The microcephaly protein Asp regulates neuroepithelium morphogenesis by controlling the spatial distribution of myosin II', *Nature Cell Biology*, 15(11), pp. 1294–1306. doi:10.1038/ncb2858.
- Rupp, V. *et al.* (2014) 'A novel single base pair duplication in WDR62 causes primary microcephaly', *BMC medical genetics*, 15, p. 107. doi:10.1186/s12881-014-0107-4.
- Saadi, A. *et al.* (2009) 'Compound heterozygous ASPM mutations associated with microcephaly and simplified cortical gyration in a consanguineous Algerian family', *Eur J Med Genet*, 52(4), pp. 180–4. doi:S1769-7212(09)00031-7 [pii] 10.1016/j.ejmg.2009.03.013.
- Sajid Hussain, M. *et al.* (2013) 'Genetic heterogeneity in Pakistani microcephaly families', *Clin Genet*, 83(5), pp. 446–51. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01932.x.
- Sgourdou, P. *et al.* (2017) 'Disruptions in asymmetric centrosome inheritance and WDR62-Aurora kinase B interactions in primary microcephaly', *Scientific Reports*, 7, p. 43708. doi:10.1038/srep43708.
- Shen, J. *et al.* (2005) 'ASPM mutations identified in patients with primary microcephaly and seizures', *J Med Genet*, 42(9), pp. 725–9.
- Sukumaran, S.K. *et al.* (2017) 'CDK5RAP2 interaction with components of the Hippo signaling pathway may play a role in primary microcephaly', *Mol Genet Genomics*, 292(2), pp. 365–383. doi:10.1007/s00438-016-1277-x 10.1007/s00438-016-1277-x [pii].
- Tan, C.A. *et al.* (2014) 'Analysis of ASPM in an ethnically diverse cohort of 400 patient samples: perspectives of the molecular diagnostic laboratory', *Clin Genet*, 85(4), pp. 353–8. doi:10.1111/cge.12172.

Verloes, A., Drunat, S. and Passemard, S. (1993) 'ASPM Primary Microcephaly', in Adam, M.P. et al. (eds) *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555474/> (Accessed: 15 April 2021).

Wang, R. *et al.* (2017) 'Molecular analysis of 23 Pakistani families with autosomal recessive primary microcephaly using targeted next-generation sequencing', *J Hum Genet*, 62(2), pp. 299–304. doi:jhg2016128 [pii] 10.1038/jhg.2016.128.

Woods, C.G. and Parker, A. (2013) 'Investigating microcephaly', *Arch Dis Child*, 98(9), pp. 707–13. doi:archdischild-2012-302882 [pii] 10.1136/archdischild-2012-302882.

Yi, Y.G. *et al.* (2019) 'Two Novel Mutations (c.883-4_890del and c.1684C>G) of WDR62 Gene Associated With Autosomal Recessive Primary Microcephaly: A Case Report', *Frontiers in Pediatrics*, 7, p. 457. doi:10.3389/fped.2019.00457.

Yigit, G. *et al.* (2015) 'Mutations in CDK5RAP2 cause Seckel syndrome', *Mol Genet Genomic Med*, 3(5), pp. 467–80. doi:10.1002/mgg3.158.

Yu, T.W. *et al.* (2010) 'Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture', *Nature Genetics*, 42(11), pp. 1015–1020. doi:10.1038/ng.683.

Zhang, W. *et al.* (2019) 'Modeling microcephaly with cerebral organoids reveals a WDR62-CEP170-KIF2A pathway promoting cilium disassembly in neural progenitors', *Nature Communications*, 10(1), p. 2612. doi:10.1038/s41467-019-10497-2.

Zombor, M. *et al.* (2019) 'A novel WDR62 missense mutation in microcephaly with abnormal cortical architecture and review of the literature', *Journal of Applied Genetics*, 60(2), pp. 151–162. doi:10.1007/s13353-019-00486-y.