

Клинико-генетические характеристики двух российских больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62* (OMIM: 604317)

Д. М. Гусева, Е. Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Дарья Михайловна Гусева guseva@med-gen.ru

Представлено описание клинико-генетических характеристик 2 российских больных с аутосомно-рецессивной первичной микроцефалией 2-го типа, обусловленной ранее описанными и вновь выявленными мутациями в гене *WDR62*. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы об отсутствии четких корреляций между типом и локализацией мутации и тяжестью клинических проявлений заболевания. Обсуждено возможное влияние мутации в гене *WDR62* на возникновение фибриллярной астроцитомы.

Ключевые слова: первичная микроцефалия, магнитно-резонансная томография головного мозга, пороки головного мозга, ген *WDR62*, клинический полиморфизм

Для цитирования: Гусева Д. М., Дадали Е. Л. Клинико-генетические характеристики двух российских больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62* (OMIM: 604317). *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3): 74–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-74-79



Clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal-recessive microcephaly type 2, due to mutations of the *WDR62* gene (OMIM: 604317)

D.M. Guseva, E.L. Dadali

Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

The article describes the clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal recessive primary microcephaly type 2, caused by previously described and newly identified mutations in the *WDR62* gene. The data obtained support the hypothesis that there are no clear correlations between the type and location of the mutation and the severity of clinical manifestations of the disease. There is discussed the possible influence of a mutation in the *WDR62* gene on the occurrence of a fibrillar astrocytoma.

Key words: primary microcephaly, MRI of the brain, brain defects, *WDR62* gene, clinical polymorphism

For citation: Guseva D.M., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal-recessive microcephaly type 2, due to mutations of the *WDR62* gene (OMIM: 604317). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3): 74–9. (In Russ.).

Введение

Микроцефалии (МЦ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся уменьшением объема мозга на более 2 стандартных отклонений от среднего значения, соответствующего возрасту и полу [1–3]. Выделяют первичные МЦ, при которых окружность головы уменьшена с рождения, и вторичные, формирующиеся в постнатальном периоде [4]. Все описанные к настоящему времени первичные МЦ наследуются аутосомно-рецессивно [5–6]. Их распространенность в большинстве популяций с низким уровнем инбридинга не превышает 1:250 тыс. человек и составляет

1:1000 в высокоинбредных популяциях [4]. Выявлено 25 генетических вариантов, для которых идентифицированы гены и изучены функции их белковых продуктов. Около половины генетических вариантов приходится на долю 5-го типа, обусловленного мутациями в гене *ASPM* [5]. Мутации в гене *WDR62* на хромосоме 19q13.12, ответственном за возникновение МЦ 2-го типа, обнаруживаются у 10 % больных, остальные генетические варианты описаны в единичных семьях [4]. Ген содержит 32 экзона и кодирует белок, состоящий из 1523 аминокислот [16]. Белковый продукт гена является центросомальным белком, который играет

важную роль в эмбриональном нейрогенезе, контролируя процесс митоза и формирование веретена деления клетки [7–8]. Первое описание 9 больных МЦ 2-го типа обоего пола в возрасте от 2 до 15 лет в сочетании с интеллектуальным дефицитом различной степени выраженности, родившихся от кровнородственных браков, представлено в 2010 г. [9]. Пациенты не имели двигательных расстройств. У 2 больных отмечены судорожные пароксизмы, купируемые приемом противосудорожных препаратов. Продемонстрирован полиморфизм клинических проявлений МЦ 2-го типа, однако корреляции с локализацией мутаций в гене не выявлено.

Целью работы является описание клинико-генетических характеристик 2 российских больных с аллельными вариантами МЦ 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62*.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 3 больных из 2 семей в возрасте 3 и 4 лет с МЦ 2-го типа, обратившихся в консультативно-поликлиническое отделение ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Диагноз первичной микроцефалии предполагался на основании анамнеза, особенностей клинических проявлений, данных генеалогического анамнеза и результатов инструментальных методов обследования. Для выявления пороков развития мозга анализировались результаты проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Идентификация генетического варианта проводилась на основании секвенирования экзома методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 пар оснований). Среднее покрытие полного экзома пациента составило $\times 98,5$, количество целевых областей с покрытием $\geq 10-93,16\%$, равномерность покрытия (uniformity Pct $> 0.2 * \text{mean}$) — $83,4\%$.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов использовали алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с помощью программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования PolyPhen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Все замены в гене *WDR62* обозначены по транскрипту NM_001083961.1.

Выявленные мутации были верифицированы методом прямого секвенирования по Сенгеру ДНК пациентов и их родителей на приборе ABI3130 genetic analyser.

Для подтверждения патогенности выявленных нуклеотидных замен также проводилось автоматическое секвенирование по Сенгеру с использованием ДНК родителей и пробандов.

Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию полученных результатов обследования.

Клинико-генетические характеристики пациентов

Пациентка А., 4 лет, единственный ребенок в семье от физиологически протекавшей 1-й беременности у здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. Родоразрешение проведено путем планового кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием плода. Масса тела при рождении — 3900 г, рост — 52 см, окружность головы — 33 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. С рождения отмечалась задержка темпов моторного и речевого развития, маленький прирост окружности головы. Наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: микроцефалия, последствия перинатального поражения центральной нервной системы. В 3 года говорила несколько слов, понимание обращенной речи отсутствовало. В этом же возрасте впервые возник судорожный пароксизм с адверсией глаз и поворотом головы вправо. В последующем судороги стали полиморфными и повторялись с частотой до 10 раз в сутки. Контроля судорожного синдрома удалось достичь комбинированной терапией депакином и трилепталом. При проведении компьютерной томографии головного мозга выявлено опухолевое образование в левой затылочной области, по поводу которого проведено оперативное вмешательство. При гистологическом исследовании ткани опухоли диагностирована фибриллярная астроцитома. В возрасте 3,5 года, несмотря на проводимую терапию, судороги возобновились и появились расстройства координации движений. При МРТ головного мозга, проведенной в этом возрасте, регистрировалась умеренная дисгирия сульфурного паттерна больших полушарий с элементами пахикирии, гипогенезии мозолистого тела и кисты пинеальной области, а также обнаружены признаки рецидива опухоли (рис. 1). После повторной резекции опухоли судороги не купировались.

При осмотре в возрасте 4 лет диагностирована микроцефалия, окружность головы составляла 44 см, отмечена выраженная задержка психоречевого развития. Отсутствовала экспрессивная речь, а также понимание обращенной речи. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Однако отмечалось нормальное моторное развитие. Очаговой неврологической симптоматики и дизморфических черт строения выявлено не было. При цитогенетическом исследовании обнаружен нормальный женский кариотип — 46,XX.

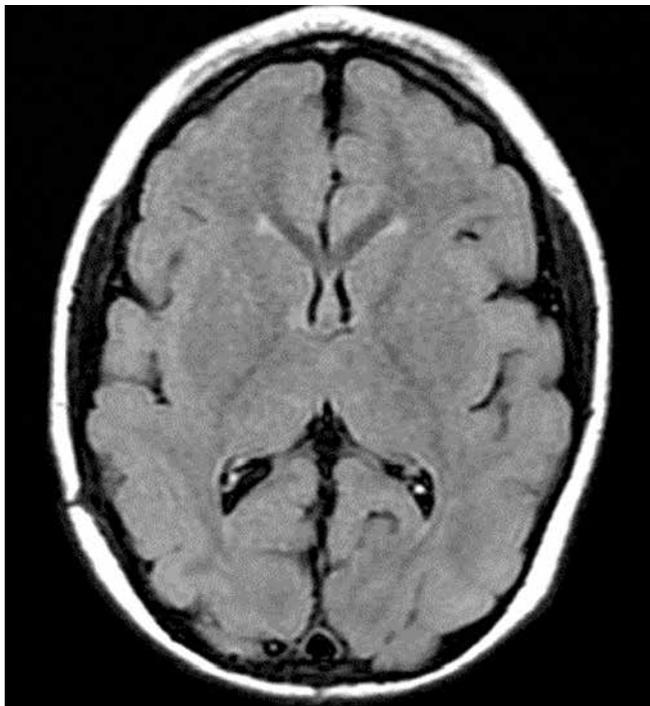


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента А.: умеренная дисгирия сулькарного паттерна больших полушарий с элементами пахигирии, гипогенезии мозолистого тела

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of brain of the patient A.: the moderate dysgyria of the sulcaric pattern of the cerebral hemispheres with elements of pachygyria, hypogenesis of the corpus callosum

Для уточнения диагноза проведено секвенирование клинического экзона. Выявлена ранее описанная патогенная гомозиготная мутация (с.2863_2867delACAG) в экзоне 23 гена *WDR62*, приводящая к сдвигу рамки считывания начиная с 955-го кодона и появлению сайта преждевременной терминации трансляции (р.Asp955AlafsTer112, NM_001083961.1). При валидации мутации методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру у родителей пробанда мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз аутосомно-рецессивной МЦ 2-го типа.

Наличие этой мутации в гомозиготном состоянии описала С. J. Poulton и соавт. у мальчика 13 лет с МЦ, задержкой психомоторного развития, эпилепсией и спастическим тетрапарезом. Ребенок мог сидеть без поддержки, но не ходил [10]. Экспрессивная речь отсутствовала, но ребенок мог общаться жестами. При проведении МРТ головного мозга обнаружено истончение мозолистого тела и коры. Наличие этой мутации в компунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-заменой с.313G>A было описано Н. G. Farag и соавт. в 2013 г. у немецкой пациентки в возрасте 24 лет, у которой отмечались МЦ, умственная отсталость и судорожный синдром, возникший в 16-летнем возрасте, его удалось купировать назначением карбамазепина [11]. Женщина общалась несколькими простыми фразами, не могла писать, читать и считать. Отмечались незначительные дизморфические

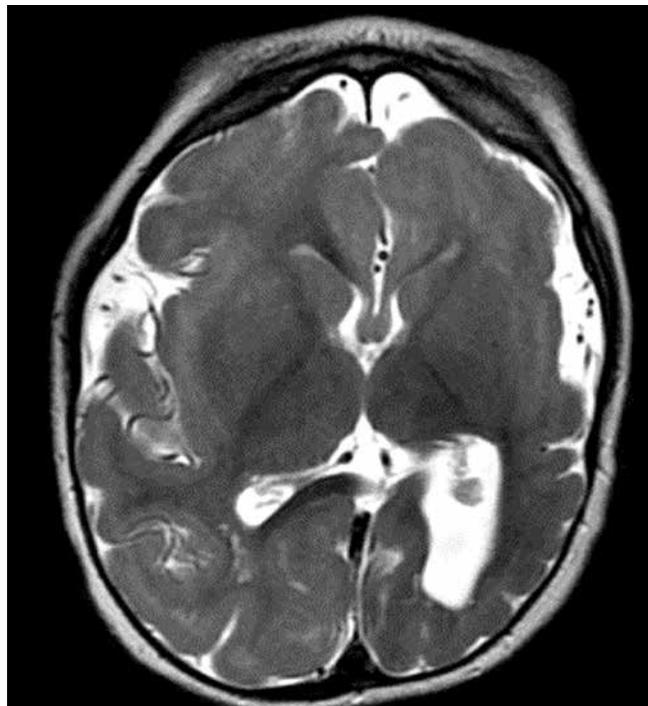


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Б.: диффузная полимикрогирия больших полушарий, справа с элементами лиссенцефалии, микроцефалия, истончение мозолистого тела

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of brain of the patient B.: diffuse polymicrogyria of the cerebral hemispheres, on the right with elements of lissencephaly, microcephaly, thinning of the corpus callosum

черты в виде скошенного лба, микрогнатии, ротированных назад низкорасположенных ушных раковин.

Пациент Б., мальчик, 3 лет 10 мес, родился в неродственном браке, от 4-й беременности, протекавшей физиологически. При проведении ультразвукового исследования плода на 32-й неделе беременности выявлены признаки микроцефалии. Роды срочные, масса тела при рождении – 3350 г, длина – 51 см, окружность головы – 30 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Раннее моторное и психоречевое развитие протекало с задержкой. Ребенок научился самостоятельно садиться к 1 году 2 мес, ходить с поддержкой начал в 3,5 года. Экспрессивная речь не сформировалась, понимание обращенной речи отсутствовало.

Дебют фокальных судорог во сне в возрасте 3 лет 3 мес. При проведении ночной электроэнцефалографии, видеомониторинга выявлена эпилептиформная активность в лобно-центральных областях. При МРТ головного мозга обнаружена диффузная полимикрогирия больших полушарий, справа с элементами лиссенцефалии, и истончение мозолистого тела (рис. 2).

При осмотре в 3 года 10 мес диагностирована микроцефалия. Окружность головы – 43 см, умеренно выраженные стигмы дизэмбриогенеза: эпикант, скошенный лоб, макротия, арковидное нёбо, укорочение левой ноги. Навыки опрятности сформированы не полностью. При неврологическом осмотре диагностированы псевдобульбарный

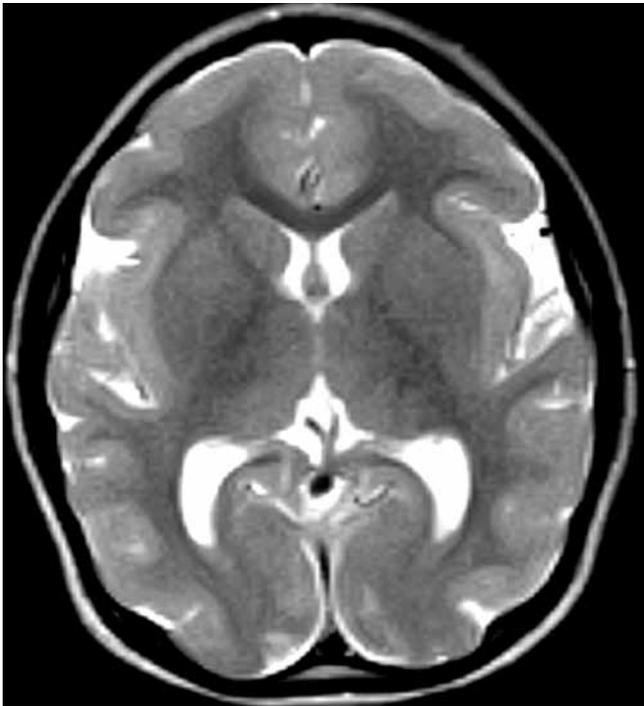


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга сибса про-
банда Б.: пахигирия

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of brain of patient's B sibling: pa-
chygyria

парез и умеренное повышение сухожильных рефлексов с ног. Ребенок передвигался только с поддержкой, походка на широкой базе с элементами астазии-абазии.

У пробанда есть старший сибс 5 лет, у которого по медицинским документам констатирована аналогичная клиническая картина, микроцефалия (окружность головы – 43,5 см) и пахигирия при проведении МРТ головного мозга (рис. 3).

При секвенировании клинического экзона выявлены 2 мутации в гене *WDR62* в компаунд-гетерозиготном состоянии – мутация сайта сплайсинга (с.1043+3A>G, NM_001083961.1), выявленная впервые и ранее описанная патогенная мутация с.1821dupT, р.Arg608fs, NM_001083961.1 в экзоне 14. Дупликация 1 нуклеотида в положении 1821 была описана L.M. McDonnell и соавт. в гомозиготном состоянии у 4 сибсов, рожденных от родителей, проживающих в высокоинбридной области Канады [12]. Авторы наблюдали 2 сестер и 2 братьев в возрасте 53, 55, 56 и 59 лет с первичной МЦ и умственной отсталостью. У 2 больных мужского пола отмечены также симптомы нижнего спастического парепареза, периодический энурез, энкопрез и эписиндром. При проведении МРТ головного мозга у 2 обследованных пациентов патологических изменений структуры головного мозга выявлено не было.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени описано несколько десятков моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся первичной МЦ. Для некоторых заболева-

ний характерны изолированные пороки мозга, при других отмечается их сочетание с пороками других органов и систем. Первичная МЦ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *WDR62*, – один из распространенных вариантов изолированных аутосомно-рецессивных МЦ, на долю которой приходится около 10 % всех заболеваний этой группы [13–14]. К настоящему времени описано 57 мутаций в гене *WDR62* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии, подавляющая часть которых является миссенс-заменами. Большинство гомозиготных мутаций зарегистрировано у больных, рожденных от кровнородственных браков из Саудовской Аравии, Индии, Мексики, Турции, Ирана и Пакистана [13].

Клинические проявления заболевания, обнаруживаемые у большинства пациентов, характеризуются уменьшением размеров черепа, задержкой психоречевого развития, спастическими геми- и тетрапарезами и полиморфными пороками развития мозга различной степени выраженности. У части больных возникали судорожные пароксизмы и отмечалось гиперактивное или агрессивное поведение. Показано существование значимого полиморфизма клинических проявлений МЦ 2-го типа в виде различной степени интеллектуального дефицита, наличия или отсутствия очаговой неврологической симптоматики и различного спектра и степени выраженности пороков развития головного мозга. К настоящему времени не получено четких данных о существовании корреляции между локализацией и типом мутации в гене и особенностями фенотипа. Высказано предположение о том, что миссенс-мутации приводят к возникновению нерезко выраженного нарушения процесса нейрогенеза и отсутствию значимых пороков развития мозга, в то время как нонсенс-мутации обуславливают выраженное нарушение архитектуры коры головного мозга и появление грубых пороков его развития [16]. Однако результаты более поздних исследований не подтверждают этого предположения [9–10, 17]. Кроме того, показано, что наличие одной и той же мутации в гене *WDR62* может привести к возникновению разных по тяжести клинических проявлений первичной МЦ, что может быть обусловлено модифицирующим действием как средовых, так и генетических факторов [7–10]. В качестве модифицирующих экзогенных факторов рассматриваются гестационный диабет и гипоксия плода, а в качестве генетических – полиморфизмы в других генах, ответственных за возникновение аутосомно-рецессивных первичных МЦ, продукты которых участвуют в осуществлении митоза предшественников нейронов, например в гене *TBCD* [18].

У наблюдаемых нами пациентов с различными типами и локализацией мутаций также не было выявлено значимых различий в спектре и тяжести клинических симптомов. У обоих больных отмечались выраженная задержка темпов психоречевого развития, судорожный синдром и полиморфные пороки развития коры

головного мозга. Представляет интерес анализ особенности клинических проявлений у наблюдаемой нами пациентки с ранее описанной патогенной гомозиготной мутацией с.2863_2867delACAG в гене *WDR62* с сочетанием первичной МЦ 2-го типа и фибриллярной астроцитомы. Девочка перенесла 2 операции по поводу удаления опухоли, однако выраженной очаговой неврологической симптоматики у нее не отмечено, даже несмотря на некупируемый судорожный синдром. Известно, что белковый продукт гена регулирует множество этапов нейrogenеза в эмбриональном периоде и является триггером пролиферации и миграции предшественников нейронов [15]. Учитывая значимую роль белкового продукта гена *WDR62* в формировании не только нейронов, но и глиальной ткани, можно предположить, что нарушение его функций может оказывать влияние на патогенез возникновения опухолей головного мозга. Интересно отметить, что наличие медуллобластомы было описано С.А. Martin и соавт. в 2016 г. у взрослого пациента с наличием мутации в гене *NCAPD2*, ответственного за возникновение первичной МЦ 21-го типа. Показано, что продукты этого гена и гена *WDR62* выполняют сходные функции, играя важную роль в обеспечении митоза в клетках — предшественниках нейронов [19].

Наличие полиморфизма клинических проявлений и спектра пороков развития головного мозга приобретает актуальность проведения дифференциальной диагностики первичных микроцефалий с другими моногенными заболеваниями, сопровождающимися пороками мозга, интеллектуальным дефицитом, эпизиндромом и очаговой неврологической симптоматикой. Так, описан синдром врожденной МЦ, гипоплазии моста и мозжечка (ОМIM: 300749), микроцефалии с лиссэнцефалией (ОМIM: 616212), микроцефалии, корковой слепоты и судорог (ОМIM: 616632) и несколько десятков других моногенных заболеваний. Выявлены

также 3 заболевания группы дистрогликанопатий, при которых врожденная микроцефалия, сопровождающаяся пороками развития мозга и глаз, сочетается с диффузной мышечной гипотонией и повышением уровня креатинфосфокиназы, что обуславливает необходимость проводить дифференциальную диагностику с наследственными нервно-мышечными заболеваниями [22].

Заключение

Первичная МЦ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *WDR62*, — один из 25 генетических вариантов аутосомно-рецессивных микроцефалий. Основными клиническими проявлениями заболевания выступают уменьшение размеров черепа и объема головного мозга и интеллектуальный дефицит различной степени выраженности. У части больных отмечено возникновение судорог, умеренно выраженной очаговой неврологической симптоматики и различных пороков развития головного мозга. На основании анализа данных литературы и клинико-генетических характеристик наблюдаемых нами больных сделано заключение об отсутствии четких корреляций между типом и локализацией мутаций в гене и спектром и тяжестью клинических проявлений. Наличие у 1 больной с мутацией в гене *WDR62* и типичными клиническими проявлениями первичной МЦ, фибриллярной астроцитомы позволяет высказать предположение о возможной роли белкового продукта гена в онкогенезе.

Учитывая наличие большого количества заболеваний, сопровождающихся врожденной микроцефалией, отсутствие четких фенотипических признаков, позволяющих проводить их дифференциальную диагностику на клиническом уровне, а также значительные размеры генов, ответственных за их возникновение, можем рекомендовать в качестве наиболее эффективного метода их диагностики секвенирование экзона нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Faheem M., Naseer M.I., Rasool M. et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Med Genomics* 2015;8(1):S4. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S1-S4. PMID: 25951892.
2. Jaouad C., Zrhidri A., Jdiouiet W. et al. A novel non sense mutation in *WDR62* causes autosomal recessive primary microcephaly: a case report. *BMC Medical Genetics* 2018;19:118. DOI: 10.1186/s12881-018-0625-6. PMID: 30021525.
3. Passemar S., Kaindl A.M., Verloes A. et al. Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013;111:129–41. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00013-0. PMID: 23622158.
4. Naseer M.I., Rasool M., Sogaty S. et al. A novel *WDR62* mutation causes primary microcephaly in a large consanguineous Saudi family. *Ann Saudi Med* 2017;37(2):148–53. DOI: 10.5144/0256-4947.2017.148. PMID: 28377545.
5. Létard P., Drunat S., Vial Y. et al. Autosomal recessive primary microcephaly due to *ASPM* mutations: An update. *Hum Mutat* 2018;39(3):319–32. DOI: 10.1002/humu.23381. PMID: 29243349.
6. Mahmood S., Ahmad W., Hassan M. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *J Orphanet J Rare Dis* 2011;6:39. DOI: 10.1186/1750-1172-6-39. PMID: 21668957.
7. Shohayeb B., Lim N.R., Ho U. et al. The role of *WD40-repeat protein 62* (*MCPH2*) in brain growth: diverse molecular and cellular mechanisms required for cortical development. *Mol Neurobiol* 2017;1:1–6. DOI: 10.1007/s12035-017-0778-x. PMID: 28940170.
8. Zhou P., Ding X., Zeng Q. et al. A case report of microcephaly and refractory West syndrome associated with *WDR62* mutation. *Acta Epileptologica* 2020;2:1–6. DOI: 10.1186/s42494-020-00012-2.

9. Bilguvar K., Ozturk A.K., Louvi A. et al. Whole-exome sequencing identifies recessive *WDR62* mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010; 467:207–10. DOI: 10.1038/nature.09327. PMID: 20729831.
10. Poulton C.J., Schot R., Sufert K. et al. Severe presentation of *WDR62* mutation: is there a role for modifying genetic factors? *Am J Med Genet A* 2014; 164A:2161–71. DOI: 10.1002/ajmg.a.36611. PMID: 24842779.
11. Farag H.G., Froehler S., Oexle K. et al. Abnormal centrosome and spindle morphology in a patient with autosomal recessive primary microcephaly type 2 due to compound heterozygous *WDR62* gene mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 14:8:178. PMID: 24228726.
12. McDonnell L.M., Warman Chardon J., Schwartztruber J. et al. The utility of exome sequencing for genetic diagnosis in a familial microcephaly epilepsy syndrome. *BMC Neurol* 2014; 14:22. DOI: 10.1186/1471-2377-14-22. PMID: 24479948.
13. Zombor M., Kalmár T., Nagy N. et al. A novel *WDR62* missense mutation in microcephaly with abnormal cortical architecture and review of the literature. *J Appl Genet* 2019; 60(2):151–62. DOI: 10.1007/s13353-019-00486-y. PMID: 30706430.
14. Morris-Rosendahl D.J., Kaindl A.M. What next-generation sequencing (NGS) technology has enabled us to learn about primary autosomal recessive microcephaly (MCPH). *Mol Cell Probes* 2010; 29(5): 271–81. DOI: 10.1016/j.mcp.2015.05.015. PMID: 26050940.
15. Chen J., Zhan Y., Wilde J. et al. Microcephaly disease gene *Wdr62* regulates mitotic progression of embryonic neural stem cells and brain size. *Nature Communications* 2014; 5(3885):1–13. DOI: 10.1038/ncomms4885. PMID: 24875059.
16. Nicholas A.K., Khurshid M., Désir J., Woods C.G. *WDR62* is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly. *Nat Genet* 2010; 42(11):1010–4. DOI: 10.1038/ng.682. PMID: 20890279.
17. Yu T.W., Mochida G.H., Tischfield D.J. et al. Mutations in *WDR62*, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. *Nat Genet* 2010; 42(11):1015–20. DOI: 10.1038/ng.683. PMID: 20890278.
18. Murdock D.R., Clark G.D., Bainbridge M.N. Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in *WDR62* in siblings with recurrent polymicrogyria. *Am J Med Genet A*; 155A(9):2071–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.34165. PMID: 21834044.
19. Martin C.A., Murray J.E., Carroll P. et al. Mutations in genes encoding condensin complex proteins cause microcephaly through decatenation failure at mitosis. *Genes Dev* 2016; 30(19): 2158–72. DOI: 10.1101/gad.286351.116. PMID: 27737959.
20. Najm J., Horn D., Wimplinger I. et al. Mutations of *CASK* cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nature Genet* 2008; 40:1065–7. DOI: 10.1038/ng.194. PMID: 19165920.
21. Al-Maawali A., Barry B.J., Rajab A. et al. Novel loss-of-function variants in *DIAPH1* associated with syndromic microcephaly, blindness, and early onset seizures. *Am J Med Genet* 2016; 170:435–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.37422. PMID: 26463574.
22. Godfrey C., Clement E., Mein R. et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007; 130:2725–35. DOI: 10.1093/brain/awm212. PMID: 17878207.

Вклад авторов

Д.М. Гусева: сбор клинико-генетических данных больных, написание текста статьи;
Е.Л. Дадали: корректура текста статьи для отправления его в печать, обсуждение полученных данных.

Authors' contributions

D.M. Guseva: collecting clinical and genetic data of patients, writing the text of the article;
E.L. Dadali: correcting the text of the article to send it to the press, discussing the data received.

ORCID авторов / ORCID authors'

Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ.
Financing. The article was written without sponsorship within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia.