Genes relacionados con microftalmia y anoftalmia hereditarias

Diana Matías-Pérez^{1,2}, Iván Antonio García-Montalvo¹ y Juan Carlos Zenteno^{3,4}

¹Unidad de Bioquímica e Inmunología ITO-UNAM; ²Centro de Investigación UNAM-UABJO. Oaxaca, Oax.; ³Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ⁴Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Ciudad de México. México

Resumen

Las malformaciones oculares congénitas son la segunda causa más común de ceguera infantil y se originan por alteraciones de los procesos normales de desarrollo ocular durante la etapa embrionaria. La etiología es variada, aunque las causas monogénicas tienen gran importancia debido al riesgo de recurrencia en la familia, lo que aumenta la prevalencia de dichas malformaciones en diversas poblaciones. Entre las anomalías congénitas oculares más graves se incluyen la microftalmia, que se define como un ojo de tamaño anormalmente pequeño, y la anoftalmia, definida por la ausencia de estructuras oculares. En este trabajo se hace una revisión del conocimiento actual de los diferentes genes asociados a formas hereditarias de microftalmia y anoftalmia en el humano.

PALABRAS CLAVE: Microftalmia. Anoftalmia. Desarrollo ocular. Malformación ocular congénita. Genes.

Abstract

Congenital eye malformations are the second most common cause of childhood blindness and are originated by disruption of the normal process of eye development during embryonic stage. Their etiology is variable, although monogenic causes are of great importance as they have a high risk of familial recurrence. Included among the most severe congenital eye abnormalities are microphthalmia, defined by an abnormally small eye, and anophthalmia, characterized by congenital absence of ocular structures. The current knowledge of the genes involved in human microphthalmia and anophthalmia in humans is revised in this work.

KEY WORDS: Microphthalmia. Anophthalmia. Eye development. Congenital eye malformation. Genes.

Malformaciones oculares congénitas

La alteración o la interrupción de alguno de los numerosos procesos implicados en el desarrollo temprano del ojo en el humano originan un amplio espectro de malformaciones oculares congénitas. Aunque las malformaciones oculares pueden ocurrir como parte de síndromes genéticos complejos, con frecuencia se observan de manera aislada indicando la disrupción de un proceso de desarrollo exclusivo del ojo^{1,2}. Por otra parte, el grado de discapacidad visual de estas

anomalías es variable y depende de la gravedad de la malformación. La etiología de estas malformaciones es compleja y puede incluir factores ambientales, genéticos o una combinación de ambos. Las causas ambientales pueden corresponder a agentes teratógenos químicos, biológicos o físicos, que interrumpen el desarrollo ocular normal³. Los factores genéticos asociados a malformaciones pueden ser de tres tipos: multifactoriales, cromosómicos y monogénicos. Se considera que la etiología más frecuente de las malformaciones oculares congénitas es la multifactorial, en la que la combinación

Correspondencia:

Juan Carlos Zenteno

Chimalpopoca, 14

Col. Obrera

C.P. 06800, Ciudad de México, México

E-mail: jczenteno@institutodeoftalmologia.org

Fecha de recepción: 10-05-2016

Fecha de aceptación: 03-06-2016

DOI://dx.doi.org/10.24875/GMM.17002604

Gac Med Mex. 2017;153:824-829

Contents available at PubMed

www.gacetamedicademexico.com

de numerosas variantes en diversos genes con factores de tipo ambiental es sinérgica para originar la malformación. Las alteraciones multifactoriales y cromosómicas, por lo general, tienen un bajo riesgo de heredarse en la descendencia. La etiología monogénica (también llamada mendeliana) hace referencia a enfermedades causadas por una mutación en un solo gen. En estos casos existe alto riesgo de repetición en los familiares de un afectado^{4,5}. Las malformaciones oculares de etiología monogénica se transmiten a la descendencia con patrones autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados al X recesivos o ligados al X dominantes. Dentro de las malformaciones oculares congénitas con mayor repercusión clínica se encuentran la microftalmia y la anoftalmia^{1,6}.

Microftalmia

La microftalmia se define como un ojo con una longitud axial dos desviaciones estándar por debajo del promedio para la edad, medido por ultrasonido⁷. La microftalmia puede ocurrir de manera unilateral o bilateral, y en casos unilaterales generalmente el lado afectado de la cara está menos desarrollado y la órbita es pequeña¹ (Fig. 1).

La microftalmia puede asociarse a otras anomalías oculares y extraoculares congénitas. Algunos casos de microftalmia pueden estar asociados con un quiste ocular (microftalmia quística), que se cree que es el resultado de una falla en el cierre de la fisura óptica⁷⁻¹⁰.

Anoftalmia

La malformación ocular más grave es la anoftalmia, definida por la ausencia congénita del globo ocular con conservación de los anexos oculares (párpados y conductos lagrimales) (Fig. 2). En algunos casos es posible reconocer el tejido ocular solo desde el punto de vista histológico¹¹. En la anoftalmia primaria se suprime el desarrollo del prosencéfalo, dando como resultado la ausencia de uno o ambos ojos, mientras que en la anoftalmia secundaria el desarrollo del ojo se interrumpe al comienzo de la cuarta semana y se debe a una falla en la formación de la vesícula del cristalino^{12,13}.

Genes implicados en el desarrollo de microftalmia y anoftalmia

En los últimos años se han reconocido diversos genes cuyas mutaciones son causa de un amplio espectro de malformaciones oculares en el humano^{14,15}. Se ha

Figura 1. Paciente con microftalmia (cortesía del Dr. Óscar Francisco Chacón).

Figura 2. Paciente con anoftalmia (cortesía del Dr. Óscar Francisco Chacón).

determinado que las mutaciones en estos genes explican del 18 al 25% de los casos de microftalmia y anoftalmia. En las siguientes secciones se describen las características más importantes de tales genes (Tablas 1 y 2).

SOX2

SOX2, localizado en el cromosoma 3q26, es el gen más importante de este grupo, ya que se estima que sus mutaciones son causa de aproximadamente el 10 al 20% de los casos de anoftalmia y microftalmia bilateral^{16,17}. SOX2 codifica un factor de transcripción con una función primordial en el desarrollo embrionario en numerosos tejidos, incluyendo el ojo y el cerebro. Actúa de manera cooperativa con PAX6 para regular otros genes que promueven el desarrollo del cristalino^{16,18}, y se han descrito diversas mutaciones dominantes de este gen en sujetos con anoftalmia o microftalmia, incluyendo mutaciones puntuales y delecciones completas o parciales¹⁹. Una de las mutaciones más frecuentemente identificadas y que corresponde a una delección de 20 bases en el extremo 5' del gen fue descrita inicialmente en pacientes mexicanos con anoftalmia²⁰⁻²². Algunos pacientes con mutación en SOX2 presentan el llamado síndrome por deficiencia de SOX2, que además de malformaciones

Tabla 1. Genes relacionados con el desarrollo de microftalmia y anoftalmia

Malformación ocular	Genes relacionados
Microftalmia	<i>SOX2, SIX3, OTX2, RAX, CHX10, GDF6, FOXE3, GDF3, STRA6</i>
Anoftalmia	<i>ALDH1A3, ATOH7, RARB y PAX6</i>

Tabla 2. Localización de los genes implicados en la microftalmia y la anoftalmia

Gen	Locus (ubicación)	Fenotipo ocular humano
<i>SOX2</i>	3q26.3-q27	Anoftalmia/microftalmia
<i>OTX2</i>	14q22	Anoftalmia/microftalmia
<i>RAX</i>	18q21.3	Anoftalmia/microftalmia
<i>SIX3</i>	2p21	Anoftalmia/microftalmia
<i>STRA6</i>	15q24.1	Anoftalmia
<i>ALDH1A3</i>	15q26	Microftalmia
<i>ATOH7</i>	10q22.2	Microftalmia
<i>RARB</i>	3p24	Anoftalmia/microftalmia
<i>PAX6</i>	11p13	Anoftalmia/microftalmia
<i>CHX10</i>	14q24.3	Microftalmia
<i>GDF6</i>	8q22	Microftalmia
<i>FOXE3</i>	1p32	Microftalmia
<i>GDF3</i>	12p13	Microftalmia

oculares incluye discapacidad intelectual, anomalías neurológicas, dismorfias faciales, retraso del crecimiento posnatal, anomalías esofágicas y criptorquidia^{23,24}.

OTX2

El gen *OTX2*, localizado en 14q22, codifica un factor de transcripción necesario para el desarrollo embrionario de las estructuras cefálicas en los vertebrados²¹. Se han descrito diversas mutaciones dominantes en este gen en pacientes con anoftalmia o microftalmia asociadas a malformaciones del sistema nervioso central y discapacidad intelectual²⁵⁻²⁸, aunque también se han identificado casos con displasia retiniana²⁹. Aproximadamente el 3% de los casos de anoftalmia/microftalmia bilateral se deben a mutaciones en *OTX2*¹⁴.

RAX

RAX, localizado en 18q21.32, es otro gen esencial para el desarrollo ocular, posiblemente por su función

en el establecimiento y la proliferación de células progenitoras de la retina³⁰. En torno al 2% de los sujetos con anoftalmia o microftalmia portan mutaciones en *RAX*^{31,32}. A diferencia de los genes antes mencionados, las mutaciones en el gen *RAX* siguen un patrón de herencia autosómico recesivo.

SIX3

El gen *SIX3* está localizado en 2p21 y es crucial en el desarrollo embrionario, ya que interviene en la formación del cerebro anterior y del ojo. Codifica una proteína con función de factor de transcripción que se une a secuencias específicas de DNA y reprime la actividad del gen *Wnt1*, evento que garantiza el desarrollo normal del cerebro en los mamíferos³³. Mediante el bloqueo de la actividad del gen *Wnt1*, *SIX3* es capaz de prevenir la expansión anormal de la parte posterior del cerebro en la zona del cerebro anterior. Durante el desarrollo de la retina, *SIX3* ha demostrado tener una función clave en la activación de *PAX6* para promover el desarrollo del cristalino^{34,35}. Además, *SIX3* desempeña un papel estratégico en la activación de *SOX2*³⁶. Las mutaciones en *SIX3* causan también malformaciones cerebrales graves, como la holoprosencefalia tipo 2 (HPE2)³⁷. En la HPE2, el cerebro no puede separarse en dos hemisferios durante el desarrollo embrionario temprano, lo que lleva a malformaciones oculares (incluyendo ciclopía) y anomalías faciales graves³⁸. Las mutaciones en el gen *SIX3* siguen un patrón de herencia autosómico recesivo.

STRA6

STRA6 (gen estimulado por ácido retinoico) codifica una proteína del mismo nombre que funciona como un receptor celular para captar y transportar retinol a tejidos específicos, principalmente al ojo^{39,40}. *STRA6* se encuentra ubicado en el cromosoma 15q24.1 y sus mutaciones originan anoftalmia, defectos cardíacos, hipoplasia pulmonar y hernia diafragmática^{41,42}, lo que indica la importancia de este gen en el desarrollo embrionario normal.

ALDH1A3

ALDH1A3 codifica la isoforma A3 de la enzima aldehído deshidrogenasa 1, que se encuentra involucrada en la síntesis de ácido retinoico a través de la oxidación de retinaldehído, y por lo tanto tiene una

función primordial durante el desarrollo temprano del ojo⁴³. El gen *ALDH1A3* se encuentra ubicado en el cromosoma 15q26.3 y recientemente se ha demostrado que sus mutaciones son causa de microftalmia y anoftalmia de herencia autosómica recesiva^{44,45}.

ATOH7

El gen *ATOH7* (homólogo de atonal 7) codifica una proteína de tipo hélice-bucle-hélice (*helix-loop-helix*) y tiene un papel importante en la diferenciación de subconjuntos de células ganglionares de la retina⁴⁶. *ATOH7* se encuentra ubicado en 10q21.3⁴⁷ y recientemente se han identificado mutaciones en pacientes con microftalmia y otras anomalías del desarrollo ocular, como persistencia del vítreo primario hiperplásico^{48,49}.

RARB

El gen del receptor del ácido retinoico beta (*RARB*) es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas tiroideas y esteroideas. La proteína *RARB* se une al ácido retinoico, que actúa como intermediario de la señalización celular en procesos de morfogénesis embrionaria, crecimiento celular y diferenciación ocular⁵⁰. Recientemente, utilizando un abordaje de secuenciación de exoma completo, se identificaron diversas mutaciones en este gen en sujetos con microftalmia unilateral o bilateral⁵¹.

PAX6

PAX6 es conocido como un «gen maestro» del desarrollo ocular, ya que interviene en etapas tempranas y finales de la morfogénesis ocular, la diferenciación neural y la configuración de conexiones sinápticas^{52,53}. *PAX6* se encuentra ubicado en el cromosoma 11p13^{54,55} y se expresa ampliamente en la vesícula óptica, el cristalino, la retina y la córnea durante el desarrollo ocular⁵⁶⁻⁵⁸. Típicamente, las mutaciones de *PAX6* originan aniridia bilateral^{59,60}, aunque ciertas mutaciones también se han asociado con un espectro más amplio de defectos oculares y cerebrales⁶⁰. Se han identificado casos de anoftalmia con mutaciones en *PAX6*⁶⁰⁻⁶².

VSX2

Este gen, también conocido como *CHX10*, se localiza en 14q24 y codifica una proteína que permite la proliferación de células precursoras neurorretinianas⁶³.

El fenotipo ocular asociado a mutaciones en *VSX2* es heterogéneo, ya que se han descrito casos de microftalmia, coloboma o cataratas⁶⁴⁻⁶⁶. Aproximadamente el 2% de los sujetos con microftalmia presentan mutaciones recesivas en *VSX2*⁶⁴. Sin embargo, en un estudio reciente en 50 sujetos mexicanos con anoftalmia o microftalmia no se identificó ninguna mutación en este gen³², indicando variaciones étnicas en las frecuencias mutacionales de los genes asociados a malformaciones oculares.

GDF6

GDF6, localizado en 8q22, codifica un miembro de la familia de proteínas morfogenéticas de hueso y es causa de hasta un 8% de los casos de malformaciones oculares congénitas, en particular microftalmia y coloboma^{32,67}. Además de las malformaciones oculares, algunos pacientes con mutaciones dominantes en este gen presentan alteraciones esqueléticas y polidactilia, lo que indica la importancia del gen *GDF6* en diversos aspectos del desarrollo embrionario temprano⁶⁸.

FOXE3

El gen *FOXE3*, localizado en 1p32, codifica un factor de transcripción específico del desarrollo ocular altamente conservado en la filogenia. Mutaciones en *FOXE3* originan un espectro amplio de malformaciones oculares que incluyen anomalías del segmento anterior, afaquia congénita, esclerocórnea, cataratas y microftalmia⁶⁹⁻⁷². En un estudio reciente, aproximadamente el 25% de los sujetos con microftalmia presentaron mutaciones recesivas en *FOXE3*⁷¹. Un aspecto interesante de este gen es que sus mutaciones heterocigotas (dominantes) también se han asociado a anomalías oculares, como colobomas coriorretinianos y de iris, anomalía de Peters y cataratas de aparición temprana. En un análisis de 236 sujetos con anomalías oculares del desarrollo se identificaron dos nuevas mutaciones heterocigotas de *FOXE3* que segregaban de manera dominante en dos familias diferentes⁷³. Mediante un análisis con hibridación *in situ* en embriones humanos se demostró que la expresión de *FOXE3* es exclusiva del ojo, principalmente en el segmento anterior, lo que sugiere que los fenotipos extralenticulares causados por mutaciones en *FOXE3* son probablemente secundarios a la formación de cristalinos anormales^{15,72}.

GDF3

GDF3 es un gen localizado en 12p13.1 que codifica una proteína perteneciente a la familia de proteínas morfogenéticas de hueso, las cuales participan en una amplia variedad de procesos durante el desarrollo embrionario⁷³. En un grupo de 33 pacientes con malformaciones oculares se identificaron cuatro casos con mutaciones dominantes en *GDF3* y un espectro amplio de malformaciones oculares, que variaron desde coloboma de iris hasta microftalmia bilateral⁷⁴. De manera interesante, se encontró evidencia de la falta de penetrancia de algunas de estas mutaciones^{15,74}. Se ha estimado que *GDF3* está mutado en aproximadamente el 2% de los pacientes con el espectro de microftalmia-anoftalmia-coloboma, y por lo tanto debe incluirse como uno de los genes a analizar en los sujetos con malformaciones oculares congénitas.

Consideraciones finales

En los últimos años se han reconocido diversos genes cuyas mutaciones originan un amplio espectro de malformaciones oculares en el humano. Subsecuentemente, los estudios funcionales, de expresión y en modelos animales han confirmado la participación de estos genes en las vías del desarrollo ocular normal^{75,76}. La disponibilidad de nuevas tecnologías, como la secuenciación del genoma completo y la secuenciación de exoma completo, han aumentado de manera notable la capacidad de identificar nuevos genes relacionados con este tipo de anomalías hereditarias. Además de determinar la causa específica de la malformación, información de mucho valor para el paciente y la familia, uno de los objetivos de los estudios genéticos en los pacientes con malformaciones oculares es la estimación de la frecuencia de mutación de cada gen en grupos étnicos específicos. Esta información es de gran relevancia para una mejor planeación de la genotipificación en los casos nuevos, para una mejor comprensión de la fisiopatogenia de estas malformaciones y para un adecuado asesoramiento genético en las familias de los afectados.

Contribuciones de los autores

IAGM y DMP participaron en el concepto del estudio, el diseño, la redacción y la revisión crítica del manuscrito. JCZ participó en el diseño y la revisión crítica del manuscrito.

Bibliografía

1. Reis LM, Semina EV. Conserved genetic pathways associated with microphthalmia, anophthalmia, and coloboma. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105:96-113.
2. Adams DJ, Clark DA. Common genetic and epigenetic syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:411-26.
3. Lagutin OV, Zhu CC, Kobayashi D, et al. *SIX3* repression of Wnt signaling in the anterior neuroectoderm is essential for vertebrate forebrain development. *Genes Dev*. 2003;17:368-79.
4. Källén B, Robert E, Harris J. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1009-16.
5. Mihelec M, StHeaps L, Flaherty M, et al. Chromosomal rearrangements and novel genes in disorders of eye development, cataract and glaucoma. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11:412-21.
6. Diomande IA, Toure A, Koffi KV, et al. Anophthalmia and serious microphthalmia: a summary of the problems associated with antenatal diagnosis and therapeutic refunding in Sub-Saharan Africa. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:287-90.
7. Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, et al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: investigation of genetic aetiology. *J Med Genet*. 2002;39:16-22.
8. Schittkowski M, Hingst V, Knaape A, et al. Orbital volume in congenital clinical anophthalmos. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;221:898-903.
9. Fitzpatrick DR, Van Heyningen V. Developmental eye disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:348-53.
10. Dolk H, Busby A, Armstrong BG, et al. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-94. *BMJ*. 1998;317:905-10.
11. Navas-Aparicio MC, Hernández-Carmona SJ. Anoftalmia y microftalmia: descripción, diagnóstico y conducta de tratamiento. Revisión bibliográfica. *Rev Mex Oftalmol*. 2008;82:205-9.
12. Albermaz VS, Castillo M, Hudgins PA, et al. Imaging findings in patients with clinical anophthalmos. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:555-61.
13. Bardakjian TM, Schneider A. The genetics of anophthalmia and microphthalmia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22:309-13.
14. Bakrania P, Robinson DO, Bunyan DJ, et al. SOX2 anophthalmia syndrome: 12 new cases demonstrating broader phenotype and high frequency of large gene deletions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1471-6.
15. García-Montalvo IA, Zenteno JC. Genetic basis of severe congenital eye defects. *Rev Mex Oftalmol*. 2013;87:64-9.
16. Schneider A, Bardakjian T, Reis LM, et al. Novel SOX2 mutations and genotype-phenotype correlation in anophthalmia and microphthalmia. *Am J Med Genet A*. 2009;149:2706-15.
17. Chassaing N, Causse A, Vigouroux A, et al. Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia/microphthalmia. *Clin Genet*. 2014;86:326-34.
18. Inoue M, Kamachi Y, Matsunami H, et al. PAX6 and SOX2-dependent regulation of the Sox2 enhancer N-3 involved in embryonic visual system development. *Genes Cells*. 2007;12:1049-61.
19. Fantes J, Ragge NK, Lynch S, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nat Genet*. 2003;33:461-3.
20. Zenteno JC, Gascon-Guzman G, Tovilla-Canales JL. Bilateral anophthalmia and brain malformations caused by a 20-bp deletion in the SOX2 gene. *Clin Genet*. 2005;68:564-6.
21. Zenteno JC, Pérez-Cano HJ, Aguinaga M. Anophthalmia-esophageal atresia syndrome caused by an SOX2 gene deletion in monozygotic twin brothers with markedly discordant phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1899-903.
22. Reis LM, Tyler RC, Schneider A, et al. Examination of SOX2 in variable ocular conditions identifies a recurrent deletion in microphthalmia and lack of mutations in other phenotypes. *Mol Vis*. 2010;28:768-73.
23. Ragge NK, Lorenz B, Schneider A, et al. SOX2 anophthalmia syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;135:1-7.
24. Williamson KA, Hever AM, Rainger J, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. *Hum Mol Genet*. 2006;15:1413-22.
25. Ragge NK, Brown AG, Poloschek CM, et al. Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations. *Am J Hum Genet*. 2005;76:1008-22.
26. Wyatt A, Bakrania P, Bunyan DJ, et al. Novel heterozygous OTX2 mutations and whole gene deletions in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *Hum Mutat*. 2008;29:278-83.
27. Schilter KF, Schneider A, Bardakjian T, et al. OTX2 microphthalmia syndrome: four novel mutations and delineation of a phenotype. *Clin Genet*. 2011;79:158-68.
28. Henderson RH, Williamson KA, Kennedy JS, et al. A rare de novo non-sense mutation in OTX2 causes early onset retinal dystrophy and pituitary dysfunction. *Mol Vis*. 2009;15:2442-7.
29. Bailey TJ, El-Hodiri H, Zhang L, et al. Regulation of vertebrate eye development by Rx genes. *Int J Dev Biol*. 2004;48:761-70.
30. Voronina VA, Kozhemyakina EA, O'Kernick CM, et al. Mutations in the human RAX homeobox gene in a patient with anophthalmia and sclerocornea. *Hum Mol Genet*. 2004;13:315-22.

31. Lequeux L, Rio M, Vigouroux A, et al. Confirmation of RAX gene involvement in human anophthalmia. *Clin Genet*. 2008;74:392-5.
32. González-Rodríguez J, Pelcastre EL, Tovilla-Canales JL, et al. Mutational screening of CHX10, GDF6, OTX2, RAX and SOX2 genes in 50 unrelated microphthalmia-anophthalmia-coloboma (MAC) spectrum cases. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1100-4.
33. Samuel A, Rubinstein AM, Azar TT, et al. Six3 regulates optic nerve development via multiple mechanisms. *Sci Rep*. 2016;6:1-14.
34. Anand D, Lachke SA. Systems biology of lens development: a paradigm for disease gene discovery in the eye. *Exp Eye Res*. 2016;S0014-4835(16):30040-9.
35. Avdonin PP, Markitanto IV, Zinov'eva RD, et al. Expression of regulatory genes Pax6, Otx2, Six3, and FGF2 during newt retina regeneration. *Izv Akad Nauk Ser Biol*. 2008;4:414-21.
36. Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab*. 2011;104:448-56.
37. Granadino B, Gallardo ME, López-Rios J, et al. Genomic cloning, structure, expression pattern, and chromosomal location of the human SIX3 gene. *Genomics*. 1999;55:100-5.
38. Wallis DE, Roessler E, Hehr U, et al. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet*. 1999;22:196-8.
39. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science*. 2007;315:820-5.
40. West B, Bove KE, Slavotinek AM. Two novel STRA6 mutations in a patient with anophthalmia and diaphragmatic eventration. *Am J Med Genet*. 2009;149A:539-42.
41. Slavotinek AM, García ST, Chandratillake G, et al. Exome sequencing in 32 patients with anophthalmia/microphthalmia and developmental eye defects. *Clin Genet*. 2015;88:468-73.
42. Segel R, Levy-Lahad E, Pasutto F, et al. Pulmonary hypoplasia-diaphragmatic hernia-anophthalmia-cardiac defect (PDAC) syndrome due to STRA6 mutations – what are the minimal criteria? *Am J Med Genet A*. 2009;149:2457-63.
43. Petrosino JM, Disilvestro D, Ziouzenkova O. Aldehyde dehydrogenase 1A1: friend or foe to female metabolism? *Nutrients*. 2014;6:950-73.
44. Fares-Taie L, Gerber S, Chassaing N. ALDH1A3 mutations cause recessive anophthalmia and microphthalmia. *Am J Hum Genet*. 2013;92:265-70.
45. Grün F, Hirose Y, Kawauchi S, et al. Aldehyde dehydrogenase 6, a cytosolic retinaldehyde dehydrogenase prominently expressed in sensory neuro-epithelia during development. *J Biol Chem*. 2000;275:41210-8.
46. Huang C, Chan JA, Schuurmans C. Proneural bHLH genes in development and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2014;110:75-127.
47. Brown N. Ganglion cell development: early steps/fate. *The retina and its disorders*. Elsevier; 2010. p. 235-40.
48. Khan K, Logan C, McKibbin M, et al. Next generation sequencing identifies mutations in Atonal homolog 7 (ATOH7) in families with global eye developmental defects. *Hum Mol Gen*. 2012;21:776-83.
49. Prasov L, Masud T, Khaliq S, et al. ATOH7 mutations cause autosomal recessive persistent hyperplasia of the primary vitreous. *Hum Mol Genet*. 2012;21:3681-94.
50. Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of microphthalmia, anophthalmia and coloboma. *Eur J Med Genet*. 2014;57:369-80.
51. Srouf M, Chitayat D, Caron V, et al. Recessive and dominant mutations in retinoic acid receptor beta in cases with microphthalmia and diaphragmatic hernia. *Am J Hum Genet*. 2013;93:765-72.
52. Shaham O, Menuchin Y, Farhy C, et al. Pax6: a multi-level regulator of ocular development. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:351-76.
53. Erlik T, Hartenstein V, McInnes RR, et al. Eye evolution at high resolution: the neuron as a unit of homology. *Dev Biol*. 2009;332:70-9.
54. Okladnova O, Syagailo YV, Mössner R, et al. Regulation of PAX6 gene transcription: alternate promoter usage in human brain. *Mol Brain Res*. 1998;60:177-92.
55. Williams SC, Altmann CR, Chow RL, et al. A highly conserved lens transcriptional control element from the PAX6 gene. *Mech Dev*. 1998;73:225-9.
56. Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet*. 1992;1:328-32.
57. Cvekl A, McGreal R, Liu W. Lens development and crystallin gene expression. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:129-67.
58. Cvekl A, Ashery-Padan R. The cellular and molecular mechanisms of vertebrate lens development. *Development*. 2014;141:4432-47.
59. Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet*. 1994;7:463-71.
60. Hever AM, Williamson KA, van Heyningen V. Developmental malformations of the eye: the role of PAX6, SOX2 and OTX2. *Clin Genet*. 2006;69:459-70.
61. Deml B, Reis LM, Lemyre E, et al. Novel mutations in PAX6, OTX2 and NDP in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:535-41.
62. Mauri L, Franzoni A, Scarcello M, et al. SOX2, OTX2 and PAX6 analysis in subjects with anophthalmia and microphthalmia. *Eur J Med Genet*. 2015;58:66-70.
63. Livne-Bar I, Pacal M, Cheung M, et al. CHX10 is required to block photoreceptor differentiation but is dispensable for progenitor proliferation in the postnatal retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:4988-93.
64. Ferda Percin E, Ploder LA, Yu JJ, et al. Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10. *Nat Genet*. 2000;25:397-401.
65. Bar-Yosef U, Abuelaish I, Harel T, et al. CHX10 mutations cause non-syndromic microphthalmia/anophthalmia in Arab and Jewish kindreds. *Hum Genet*. 2004;115:302-9.
66. Iseri SU, Wyatt AW, Nürnberg G, et al. Use of genome-wide SNP homozygosity mapping in small pedigrees to identify new mutations in VSX2 causing recessive microphthalmia and a semidominant inner retinal dystrophy. *Hum Genet*. 2010;128:51-60.
67. Asai-Coakwell M, French CR, Ye M, et al. Incomplete penetrance and phenotypic variability characterize GDF6-attributable oculo-skeletal phenotypes. *Hum Mol Genet*. 2009;18:1110-21.
68. Tassabehji M, Fang ZM, Hilton EN, et al. Mutations in GDF6 are associated with vertebral segmentation defects in Klippel-Feil syndrome. *Hum Mutat*. 2008;29:1017-27.
69. Iseri SU, Osborne RJ, Farrall M, et al. Seeing clearly: the dominant and recessive nature of FOXE3 in eye developmental anomalies. *Hum Mutat*. 2009;30:1378-86.
70. Reis L, Tyler R, Schneider A, et al. FOXE3 plays a significant role in autosomal recessive microphthalmia. *Am J Med Genet A*. 2010;152:582-90.
71. Ali M, Buentello-Volante B, McKibbin M, et al. Homozygous FOXE3 mutations cause non-syndromic, bilateral, total sclerocornea, aphakia, microphthalmia and optic disc coloboma. *Mol Vis*. 2010;16:1162-8.
72. Sibel I, Osborne R, Farrall M. Seeing clearly: the dominant and recessive nature of FOXE3 in eye developmental anomalies. *Hum Mutat*. 2008;30:1-9.
73. Levine AJ, Brivanlou AH. GDF3, a BMP inhibitor, regulates cell fate in stem cells and early embryos. *Development*. 2006;133:209-16.
74. Ye M, Berry-Wynne KM, Asai-Coakwell M, et al. Mutation of the bone morphogenetic protein GDF3 causes ocular and skeletal anomalies. *Hum Mol Genet*. 2010;19:287-98.
75. Cheng YC, Huang YC, Yeh TH, et al. Deltex1 is inhibited by the Notch-Hairy/E(Spl) signaling pathway and induces neuronal and glial differentiation. *Neural Dev*. 2015;10:1-15.
76. Zizioli D, Tiso N, Guglielmi A, et al. Knock-down of pantothenate kinase 2 severely affects the development of the nervous and vascular system in zebrafish, providing new insights into PKAN disease. *Neurobiol Dis*. 2016;85:35-48.