

神经嵴发育异常相关眼病

李晶, 马忠旭

引用: 李晶, 马忠旭. 神经嵴发育异常相关眼病. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 53-57.

基金项目: 国家自然科学基金(No.82000949); 天津市自然科学基金(No.20JCQNJC01860)

作者单位: (300020) 中国天津市, 天津医科大学眼科临床学院 南开大学附属眼科医院 天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室

作者简介: 李晶, 毕业于中国医科大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 白内障、先天性眼发育。

通讯作者: 马忠旭, 毕业于中国医科大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 晶状体疾病. mazhongxu@hotmail.com

收稿日期: 2023-05-08 修回日期: 2023-11-23

摘要

神经嵴是一个动态的胚胎干细胞群体, 在眼部发育中起着关键作用。神经嵴与周围的神经外胚层、表面外胚层和中胚层相互作用, 发育成眼球及其附属器的多种组织结构, 包括角膜基质及内皮、小梁网、虹膜基质、睫状肌、玻璃体和脉络膜血管、Müller细胞等。眼部神经嵴细胞迁移和发育异常会引起一系列复杂的眼部疾病, 包括影响眼前段的疾病, 如 Axenfeld-Rieger 综合征、Peters 异常、无虹膜、原发性先天性青光眼和指甲-髌骨综合征, 以及影响眼后段的缺陷性疾病, 如 CHARGE 综合征和鳃-眼-面综合征, 此外还有一些罕见的神经嵴疾病的眼部异常, 如 Waardenburg 综合征、Treacher-Collins 综合征和 Char 综合征等。在这里我们将神经嵴细胞发育异常导致的眼部相关疾病做一综述, 探讨与神经嵴迁移和发育相关的基因, 以及这些基因的突变和缺陷如何导致眼部疾病。

关键词: 神经嵴; 神经嵴发育异常相关眼病; 基因突变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.10

Eye diseases associated with developmental abnormality of neural crest

Li Jing, Ma Zhongxu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82000949); National Natural Science Foundation of Tianjin (No.20JCQNJC01860)

Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University; Nankai University Affiliated Eye Hospital; Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China

Correspondence to: Ma Zhongxu. Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University; Nankai University Affiliated Eye Hospital; Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute;

Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China. mazhongxu@hotmail.com

Received: 2023-05-08 Accepted: 2023-11-23

Abstract

• The neural crest represents a dynamic population of embryonic stem cells, playing a pivotal role in the development of the eye. Through interactions with the surrounding neuroectoderm, superficial ectoderm and mesoderm, the neural crest contributes to the formation of numerous ocular structures, encompassing the corneal stroma and endothelium, trabecular meshwork, iris stroma, ciliary muscle, vitreous and choroidal vessels, and Müller cells. Aberrant migration and development of neural crest cells within the eye can instigate a complex series of ocular diseases. Such diseases include anterior segment like Axenfeld - Rieger syndrome, Peters anomaly, aniridia, primary congenital glaucoma, and Nail-Patella syndrome. Defects that impact the posterior segment may lead to CHARGE syndrome and Branchio-oculo-facial syndrome. Further, rare neurocristopathies such as Waardenburg syndrome, Treacher - Collins syndrome, and Char syndrome can also present with ocular abnormalities. In this review, we explore the ocular diseases that arise from abnormal neural crest cell development, and delve into the related genes involved in neural crest migration and development. We further discuss how mutations and defects in these genes can precipitate ocular diseases.

• KEYWORDS: neural crest; eye diseases associated with developmental abnormality of neural crest; gene mutation

Citation: Li J, Ma ZX. Eye diseases associated with developmental abnormality of neural crest. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(1): 53-57.

0 引言

神经嵴细胞是一种具有迁移性的多潜能的胚胎干细胞, 被称为“胚胎的探险者”, 它可以迁移至胚胎的各个部位分化成多种不同种类的细胞并发挥功能。神经嵴发育异常会引起很多种综合征和出生缺陷^[1]。1974年, Bolande^[2]提出了神经嵴疾病(neurocristopathies)的概念和名称, 用来描述源自神经嵴的细胞在发育、迁移和分化方面的畸变引起的一系列疾病, 这些神经嵴疾病的表现中也包括眼部的异常表型, 如角膜、虹膜、睫状体和视网膜的发育异常^[3]。

在眼的发育早期, 来自间脑神经褶皱的神经嵴细胞跨越前脑泡聚集于视泡的底部, 同时, 中脑神经嵴细胞向双

侧面突起迁移到达鼻外侧和上下颌芽,后脑来源的神经嵴细胞迁移至第一鳃弓,并沿表面外胚层到达眼的外后侧和外腹侧,这些神经嵴细胞不断迁移聚集在眼部区域,围绕在视泡和视柄周围。随后,在视泡后部神经嵴细胞与视泡的外层上皮细胞接触,分化成排列在脉络膜血管上的周细胞和色素细胞。在视泡的前段,神经嵴细胞迁移至表面外胚层(即角膜上皮)和晶状体泡之间,分化为角膜基质及内皮、小梁网、虹膜基质和睫状肌。在眼周区域,神经嵴细胞沿表面外胚层迁移并发育为上、下眼睑^[3-5]。尽管在人类、禽类和哺乳动物眼中的神经嵴命运基本一致,但神经嵴细胞进入眼部的模式因物种而异^[6]。

在眼发育过程中神经嵴细胞迁移和发育异常会引起一系列复杂的眼部疾病,不仅会导致神经嵴衍生结构的原发性眼部缺陷,而且还会导致包括视网膜在内的非神经嵴衍生结构的次级眼部缺陷^[7]。在这里我们将这一系列先天性眼疾以及伴有眼部发育缺陷的综合征统称为神经嵴发育异常相关眼病。神经嵴发育异常相关眼病的预后均为低视力或致盲,且目前缺乏有效的治疗方法。因此,探究神经嵴细胞在眼部的迁移和发育机制具有至关重要的意义。在这篇综述中,我们将重点讨论神经嵴细胞发育异常导致的眼部相关疾病,以及与发育有关的基因。

1 神经嵴发育异常相关眼病

神经嵴发育异常相关眼病的发病机制仍不十分清楚,神经嵴的发育包括神经板边缘的诱导、神经嵴特化、神经嵴迁移和神经嵴分化,每一个过程都是由多种基因和信号通路调控,基因突变和异常信号传导都有可能导致眼部发育缺陷,参与调控眼部神经嵴细胞迁移和分化的信号分子以及这些信号分子如何协同工作仍需要进一步的研究。翻译后修饰和表观遗传调控在神经嵴发育的许多方面也起着非常关键的作用,尤其是在特定的空间和时间控制不同基因的表达^[8]。

1.1 Axenfeld-Rieger 综合征 Axenfeld-Rieger 综合征(Axenfeld-Rieger syndrome, ARS)是一种常染色体显性遗传的疾病,主要表现为眼前节发育异常,同时也存在全身症状,包括心血管流出道畸形、颅面和牙齿缺陷、脐部异常、垂体异常伴有内分泌异常症状等^[9-11]。眼部异常主要以虹膜、角膜和房角组织缺陷为特点,通常双眼受累,双眼表现可不对称,50%的 ARS 患者也表现出青光眼的特征,通常在成年期出现眼压升高^[12]。

约40%的 ARS 患者是由于 FOXC1 基因、PITX2 基因或 PITX2 非编码区基因突变引起,其余患者的病因不明^[9]。根据临床表现和致病基因的不同,将 ARS 分为3型,1型患者通常表现为眼部和全身表型,牙齿和面部异常是本组最常见的全身特征,由4q25染色体上同源框基因 PITX2(601542)的杂合突变引起。2型患者通常表现为少牙、小牙和牙齿过早脱落,上颌发育不全和脐部缺损在2型中较少见,有报道表明染色体13q14(601499)突变可引起2型 ARS,但致病基因尚未确定。3型患者可表现为眼部和全身表型,典型表现为眼部异常,特别是眼前节发育不良,由6p25染色体上 FOXC1 基因突变引起(601090)^[9,13]。迄今为止,在 ARS 患者中已鉴定出54个 FOXC1 突变以及87个 PITX2 突变点。小鼠、鸡和斑马鱼的动物模型中 PITX2 或 FOXC1 基因的缺失会影响神经

嵴细胞的迁移,从而引起细胞凋亡,杂合子 PITX2 小鼠表现出类似于人类 ARS 的前节异常^[12]。FOXC2 神经嵴细胞条件敲除会出现小眼球、虹膜畸形、角膜血管化和白斑等表型。FOXC1 和 FOXC2 双条件敲除小鼠中 PITX2 表达降低,表明 FOXC1 和 FOXC2 并非诱导眼周间质中 PITX2 表达所必需的,但在眼发育过程中维持 PITX2 的表达^[14]。**1.2 Peters 异常** Peters 异常是一种先天性眼前节发育异常的疾病,主要表现为角膜中央白斑、角膜虹膜黏连、前房浅、角膜后胚胎环、角膜晶状体黏连、白内障等^[15-16],50%-70%的患者可出现青光眼,40%的患者伴发小眼球。80%的患者通常双眼发病,大多数是散发病例,也有一些常染色体显性及隐性遗传的报道^[16]。散发的 Peters 异常分为两型,Ⅰ型以角膜白斑伴有虹膜角膜黏连为特征,Ⅱ型是以角膜白斑伴有白内障或晶状体角膜黏连为特征。Peters 综合征附加症状包括唇腭裂、身材矮小、听力异常和智力迟滞等。

目前 Peters 异常的病因尚不明确,有学说认为是孕期宫内感染,也有报道证实 PITX3(10q25)基因、FOXE3(1p32)基因、PAX6(11p13)基因、PITX2(4q25)基因、FOXC1(6p25)基因、CYP1B1(2p22-p21)基因、HCCS(Xp22)基因和 B3GALTL(13q12.3)基因突变与 Peters 异常发病相关^[16],这些基因在胚胎眼发育早期表达于不同眼组织,在眼发育中起着不可或缺的作用,但这些基因也参与其他几种类型的眼前节发育异常疾病。

1.3 先天性无虹膜 先天性无虹膜是一种以不同程度的虹膜发育不全或再生障碍为主要特征的全眼疾病,影响角膜、前房角、虹膜、晶状体、视网膜和视神经。大多数患者出现黄斑发育不全和眼球震颤,少部分患者有视神经发育不全。先天性无虹膜的继发性眼部并发症很常见,包括白内障、无虹膜性角膜病和青光眼等,这些症状往往出现在儿童或青少年时期,通常会致相当严重的视力障碍。部分患者会出现眼外的症状,包括嗅觉减退或缺失和听觉问题^[17-19]。先天性无虹膜是一种常染色体显性遗传疾病,约2/3的病例是家族性的,1/3是散发的^[17]。约90%的先天性无虹膜病例是由于 PAX6 基因的突变,PAX6 基因位于11号染色体(11p13)的短臂上,在胚眼发育早期 PAX6 表达在表面外胚层和神经外胚层来源的组织中,调控下游 BMP4、TGF2 和 FOXC1 等多个基因的表达,进而影响眼部细胞和组织的发育^[18]。PAX6 杂合子的突变小鼠表现出不同程度的眼部缺陷,尤其在眼前节。此外,Pax6^{Sey/+}小鼠眼部发育过程中一直伴有神经嵴细胞的异常分布。

1.4 原发性先天性青光眼 原发性先天性青光眼(primary congenital glaucoma, PCG)是由于小梁网和前房角发育异常导致房水不能充分排出从而导致青光眼,患儿除表现为青光眼的典型症状外,还可出现溢泪、畏光、眼睑痉挛和眼球增大^[20-22]。PCG 的致病因素主要包括环境和遗传两个方面,环境因素包括病毒和寄生虫感染以及母亲在怀孕期间使用药物等,PCG 患者也常有家族发病史和家族聚集性,多数表现为常染色体隐性遗传。CYP1B1(2p21)基因突变与 PCG 的发病密切相关,目前在 PCG 患者中已鉴定出超过150个突变位点,CYP1B1 基因敲除小鼠眼组织切片中小梁网和 Schlemm 管的发育缺陷与 PCG 患者相似^[23]。一些 PCG 患者中还发现了 MYOC(1q24.3-q25.2)

基因突变,MYOC在多种不同类型的眼组织中表达,包括小梁网、巩膜、睫状体和视网膜,该基因的大多数突变位于第三外显子,MYOC基因的突变可能导致小梁网和睫状体的结构改变,阻碍房水的流动,从而引起眼压升高。少数PCG患者中检测到FOXC1(6p25.3)基因的突变,FOXC1基因突变的患者常常伴有ARS相关的病变特征。染色体14q24位点的LTBP2基因的纯合子突变也可导致PCG家族遗传眼病。另外,ANGTP1(8q23.1)基因、COL1A1(17q21.33)基因和TEK(9p21.2)基因突变也与PCG发病相关,可能是通过调控Angpt/tek信号通路参与PCG的发生,因此,许多与Angpt/tek信号通路相关的基因也可能参与了PCG的发生^[21]。

1.5 指甲-髌骨综合征 指甲-髌骨综合征(nail-patella syndrome, NPS)是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,典型的NPS表现为指甲发育不良、髌骨发育不良和髌骨外生^[24-25]。除了皮肤和骨骼异常,NPS还可能累及眼部和肾脏系统,眼部主要表现为高眼压和开角型青光眼,也可出现小角膜、角膜巩膜化、先天性白内障、虹膜突和虹膜内缘的四叶草样色素沉着,部分病例出现高褶虹膜综合征和闭角型青光眼。NPS是由位于染色体9q34上的LMX1B基因的功能缺失引起的,LMX1B表达于多种组织,特别是眼周间质及其衍生物,包括虹膜、睫状体和小梁网。在神经嵴细胞中条件敲除LMX1B的小鼠表现出眼前节发育异常,包括小眼球、虹膜发育不良、前房浅、角膜血管化、角膜内皮发育不良和晶状体异常,以及小梁网的蛋白质标记物肌纤蛋白的表达减少^[25]。

1.6 CHARGE 综合征 CHARGE综合征是一种复杂的常染色体显性遗传综合征,发病率估计为1/15000-1/8500,多数病例为单发的,它有广泛的表型谱,可能危害几乎所有的身体器官和感觉系统,包括眼部缺损、心脏缺陷、后鼻孔闭锁、生长发育迟缓、生殖器发育不全和耳部异常等,眼部缺损主要表现为视网膜、脉络膜以及视神经的缺损,同时也观察到虹膜和眼睑的缺损。CHD7基因变异是引起CHARGE综合征的主要原因,CHD7基因位于8号染色体q12区,在调控神经嵴细胞功能中起着至关重要的作用,CHD7能够激活SOX9、TWIST和SNAIL/2,从而调控神经嵴细胞的迁移。条件敲除外胚层和内胚层衍生物中的CHD7,小鼠出现出生后呼吸窘迫和死亡,眼、鼻甲和颌骨发育不良,上颌骨和鼻上皮发育不良,气管环减少。非洲爪蟾CHD7突变体中出现异常的神经嵴细胞迁移^[26]。

1.7 鳃-眼-面综合征 鳃-眼-面综合征(branchio-oculo-facial syndrome, BOFS)是一种罕见的常染色体显性遗传病,主要影响第一和第二咽弓的发育^[27-28]。表现为3个特征:鳃裂皮肤缺损、眼部畸形和颅面畸形,眼部特征具有高度多样性,包括小眼球、无眼球、视网膜及脉络膜缺损、虹膜缺损、白内障、上睑下垂和斜视,也可出现全身症状,包括毛发、牙齿和指甲的畸形、产前和产后生长受限、先天性心脏病、肾畸形和颧骨畸形,而发育迟缓或精神异常则不常见。转录因子Ap2-alpha(TFAP2A,6p34.3)是已知的BOFS的致病基因,TFAP2A基因突变的个体也可以仅表现为眼部发育异常,不伴有鳃和颅面缺损。迄今为止,在BOFS患者中已鉴定出了44个TFAP2A突变位点,包括29个错义突变、1个无义突变、1个剪接突变、2个调控突变、

5个小缺失/插入突变、1个小缺失突变和5个大段缺失。致病突变大多集中于TFAP2A的高度保守DNA结合结构域,90%的病例是由于TFAP2A基因的第4和第5外显子编码发生错义突变。TFAP2A是维甲酸(retinoic acid, RA)的下游基因直接调控眼的形态发育,包括晶状体发育和视裂的闭合。小鼠和斑马鱼的TFAP2A基因缺失会引起不同程度的眼部表型^[7]。

1.8 Waardenburg 综合征 Waardenburg综合征(WS)是一种罕见的神经嵴疾病,主要表现为听觉障碍和各种类型的色素异常,包括皮肤、毛发、眼、耳、颅面区域、泌尿生殖道和肠黏膜异常,也可出现中枢神经系统症状^[29-30]。患有WS的个体眼部表现为虹膜异色症和内眦间距过宽,某些病例中还出现上睑下垂、连眉、视网膜色素减退、脉络膜色素减退、高眼压和斜视。WS可分为4型,1型为PAX3基因突变引起,临床表现为先天性耳聋(感音神经性)、内眦反位(眼内眦角外侧移位)、神经管缺损、腭裂以及皮肤和毛发片状脱色素。2型WS与MITF(15%)、SOX10(16%)和较少见的SNAIL2基因突变有关,两眼的内眦是正常的,但有一些其他特征类似于1型。3型WS是1型的极端表现伴有上肢异常。4型WS大多是由SOX10(45%-55%)基因突变引起的,20%-30%是由于EDN3和EDNRB基因突变,少数由于SNAIL2基因突变,通常是常染色体隐性遗传,以无神经节性巨结肠为特征,一些4型WS患者可出现神经系统症状^[29]。

1.9 Treacher-Collins 综合征 Treacher-Collins综合征(Treacher-Collins syndrome, TCS)是一种罕见的颅面发育障碍,TCS以颅面畸形为特征,包括双侧颧骨和下颌骨发育不全,以及与双侧感觉神经性耳聋相关的外耳或中耳畸形,眼部缺陷包括眼睑缺损、眼睑裂向下倾斜和眼睑内侧区域的睫毛缩短。部分病例还出现腭裂、后鼻孔闭锁、呼吸困难、进食困难、心脏畸形和发育迟缓^[31-32]。到目前为止,已知有3个基因参与TCS:糖蜜核糖体生物发生因子1(treacle ribosome biogenesis factor 1, TCOF1)、RNA聚合酶I亚基C(RNA polymerase I subunit C, POLR1C)和RNA聚合酶I亚基D(RNA polymerase I subunit D, POLR1D)。迄今为止,在TCS患者中已鉴定出了200多个不同的TCOF1基因突变位点,由TCOF1基因突变引起的病例占80%-85%,而由POLR1C基因和POLR1D基因突变致病的不到10%。TCS患者颅面畸形是由于神经上皮祖细胞的广泛凋亡和随后神经嵴细胞的异常迁移导致的,核仁应激、核糖体生物发生减少和细胞凋亡可能是造成神经嵴细胞异常迁移的原因^[32]。

1.10 Char 综合征 Char综合征是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,表现为动脉导管持续开放、第五指异常(通常是中节指骨发育不全或不发育)、以及典型的面部特征,包括颧骨扁平、鼻梁平坦、鼻尖扁平而宽大、上睑下垂、睑裂下斜、人中短、三角形嘴和厚嘴唇,一些病例中也出现多乳头、牙齿发育不全、颅缝早闭和多指畸形的症状。Char综合征与转录因子AP-2β(transcription factor AP-2β, TFAP2B)基因突变有关,TFAP2B在胚胎发育过程中的神经嵴细胞中表达并调节多种下游基因,包括BMP2、BMP4、ARK2、内皮素1、一些钙和钾离子通道和缺氧诱导的转录因子。目前已在Char综合征患者中鉴定出

了14个TFAP2B突变位点,大多数致病的TFAP2B基因突变是编码区的错义突变^[33-34]。条件性敲除AP-2 β 基因,小鼠出现眼前节发育缺陷,包括角膜内皮缺失、角膜血管化、虹膜角膜黏连、睫状体和小梁网发育异常^[35],然而尚未有报道Char综合征患者出现上述眼部缺陷。

1.11 其他神经嵴细胞相关眼病 RA是维生素A的活性衍生物,是一种重要的调控形态发生的信号分子,在胚胎发育中起着关键性的调节作用^[36]。胚胎发育过程中RA水平的失调与多种先天性异常有关,包括颅面、听觉和眼部缺陷,这些异常是由于颅神经嵴受到破坏而导致的。胎儿维生素A缺乏通常与唇裂、腭裂和小眼球有关。然而,孕期母体摄入过多的维生素A,或者更常见的是接触RA类似物,如异维甲酸,会引起颅面畸形,包括小耳畸形、大耳畸形、腭裂、唇裂、小颌畸形和面中部发育不全。产前酒精暴露造成的头部和眼部缺陷可能与RA信号的减少有关,患儿表现为上唇薄、睑裂短、人中平滑(鼻子和上唇之间没有凹槽)、低鼻梁、小颌畸形和小眼畸形,严重病例还可出现唇裂和腭裂。外源性RA能够部分拯救酒精对斑马鱼胚胎的影响。

原始玻璃体持续增生症(persistent hyperplastic primary vitreous, PHPV)是一种潜在的致盲性儿童疾病,是最常见的先天性眼畸形综合征之一。PHPV通常单眼发病,但也有报道双眼发病的病例。PHPV的病理机制是由于胚胎原始玻璃体退化失败,玻璃体腔内纤维血管性组织持续增生从而引起视网膜皱褶和牵拉性视网膜脱离^[37-38]。推测PHPV的发病机制可能是由于胚胎眼裂闭合期间过多的神经嵴细胞在眼组织内异常迁移和发育导致的,但是眼裂闭合和PHPV之间的关系还有待确定。目前已报道了ATOH7基因和LRP5基因突变引起PHPV的病例,另外,原癌基因SKI、肿瘤抑制基因ARF、p53、Frizzled-5、ANG-2、BAX、BAK、FZD4、Ephrin-B2、Ephrin-A5和Neogenin也可能与PHPV的发病有关,上述基因敲除的小鼠模型中均出现了PHPV的表型^[37,39-40]。

2 总结

目前的药物及手术均不能有效地治疗神经嵴发育异常相关眼病,孕期检查筛查突变基因以及研制新的靶向药物是防治神经嵴发育异常相关眼病的重点。因此数十年来科研工作者不断开发新的细胞技术和分子技术来探索神经嵴细胞迁移和调控的具体机制。动物模型的应用,特别是老鼠、鸡和斑马鱼,已经提高了我们对神经嵴发育的认识,特别是先天性眼疾的发病机制。近年来,研究人员通过组织工程的方法使用不同来源的细胞逆分化为神经嵴祖细胞^[41-42],为源自神经嵴的组织再生治疗提供了新的希望。

参考文献

[1] Canales Coutiño B, Mayor R. Neural crest mechanosensors: seeing old proteins in a new light. *Dev Cell*, 2022,57(15):1792-1801.
[2] Bolande RP. Neurocristopathy: its growth and development in 20 years. *Pediatr Pathol Lab Med*, 1997,17(1):1-25.
[3] Weigele J, Bohnsack BL. Genetics underlying the interactions between neural crest cells and eye development. *J Dev Biol*, 2020,8(4):26.
[4] Williams AL, Bohnsack BL. The ocular neural crest: specification, migration, and then what? *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:595896.

[5] Bryan CD, Casey MA, Pfeiffer RL, et al. Optic cup morphogenesis requires neural crest - mediated basement membrane assembly. *Development*, 2020,147(4):dev181420.
[6] Takamiya M, Stegmaier J, Kobitski AY, et al. Pax6 organizes the anterior eye segment by guiding two distinct neural crest waves. *PLoS Genet*, 2020,16(6):e1008774.
[7] Akula M, Park JW, West-Mays JA. Relationship between neural crest cell specification and rare ocular diseases. *J Neurosci Res*, 2019,97(1):7-15.
[8] Prasad MS, Charney RM, García-Castro MI. Specification and formation of the neural crest: perspectives on lineage segregation. *Genesis*, 2019,57(1):e23276.
[9] Seifi M, Walter MA. Axenfeld-rieger syndrome. *Clin Genet*, 2018,93(6):1123-1130.
[10] Chrystal PW, Walter MA. Aniridia and Axenfeld - Rieger Syndrome: clinical presentations, molecular genetics and current/emerging therapies. *Exp Eye Res*, 2019,189:107815.
[11] Kase S, Chin S, Hamanaka T, et al. Histological observation of trabecular meshwork in a patient with Axenfeld-Rieger syndrome—a new theory for the mechanism of ectropion uvea in congenital glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(7):1167-1169.
[12] Michels K, Bohnsack BL. Ophthalmological manifestations of axenfeld-rieger syndrome: current perspectives. *Clin Ophthalmol*, 2023,17:819-828.
[13] Agarwal P, Jain K, Sandesh S, et al. Axenfeld-rieger syndrome: rare case presentation and overview. *J Maxillofac Oral Surg*, 2020,19(3):364-369.
[14] Seo S, Chen LS, Liu WZ, et al. Foxc1 and Foxc2 in the neural crest are required for ocular anterior segment development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(3):1368-1377.
[15] Li Y, Zhang J, Dai YQ, et al. Novel mutations in COL6A3 that associated with Peters' anomaly caused abnormal intracellular protein retention and decreased cellular resistance to oxidative stress. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:531986.
[16] Ma AS, Grigg JR, Jamieson RV. Phenotype-genotype correlations and emerging pathways in ocular anterior segment dysgenesis. *Hum Genet*, 2019,138(8-9):899-915.
[17] Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia - simple things become complicated. *J Appl Genet*, 2018,59(2):151-159.
[18] Tibrewal S, Ratna R, Gour A, et al. Clinical and molecular aspects of congenital aniridia - A review of current concepts. *Indian J Ophthalmol*, 2022,70(7):2280-2292.
[19] Hall HN, Williamson KA, FitzPatrick DR. The genetic architecture of aniridia and Gillespie syndrome. *Hum Genet*, 2019,138(8-9):881-898.
[20] Mocan MC, Mehta AA, Aref AA. Update in genetics and surgical management of primary congenital glaucoma. *Turk J Ophthalmol*, 2019,49(6):347-355.
[21] Ling C, Zhang DD, Zhang J, et al. Updates on the molecular genetics of primary congenital glaucoma (Review). *Exp Ther Med*, 2020,20(2):968-977.
[22] Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, et al. Primary congenital glaucoma: an updated review. *Saudi J Ophthalmol*, 2019,33(4):382-388.
[23] Xia QR, Zhang DD, Zhuang Y, et al. Animal model contributions to primary congenital glaucoma. *J Ophthalmol*, 2022,2022:6955461.
[24] Vanlerberghe C, Boutry N, Petit F. Genetics of patella hypoplasia/agenesis. *Clin Genet*, 2018,94(1):43-53.
[25] Haro E, Petit F, Pira CU, et al. Identification of limb-specific

Lmx1b auto-regulatory modules with Nail-patella syndrome pathogenicity. *Nat Commun*, 2021,12(1):5533.

[26] Krueger LA, Morris AC. Eyes on CHARGE syndrome: roles of CHD7 in ocular development. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:994412.

[27] Lam K, Cassidy B, Arreola R, et al. A new case and comprehensive review of the ophthalmic manifestations of 172 individuals with branchio-oculo-facial syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2023,60(4):295-301.

[28] Pao J, D'Arco F, Clement E, et al. Re-examining the cochlea in branchio-oto-renal syndrome: genotype-phenotype correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022,43(2):309-314.

[29] Zaheer HA, Parameswarappa DC, Zaheer MA, et al. Ocular manifestations in patients with sensorineural hearing loss. *J Ophthalmic Vis Res*, 2022,17(4):551-573.

[30] Guimaraes TAC, Arram E, Shakarchi AF, et al. Inherited causes of combined vision and hearing loss: clinical features and molecular genetics. *Br J Ophthalmol*, 2023,107(10):1403-1414.

[31] Sanchez E, Laplace-Builhé B, Mau-Them FT, et al. POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4. *Genet Med*, 2020,22(3):547-556.

[32] Chen Y, Guo L, Li CL, et al. Mutation screening of Chinese Treacher Collins syndrome patients identified novel TCOF1 mutations. *Mol Genet Genomics*, 2018,293(2):569-577.

[33] Edward HL, D'Gama AM, Wojcik MH, et al. A novel missense mutation in TFAP2B associated with Char syndrome and central diabetes insipidus. *Am J Med Genet A*, 2019,179(7):1299-1303.

[34] Massaad E, Tfayli H, Awwad J, et al. Char Syndrome a novel

mutation and new insights: a clinical report. *Eur J Med Genet*, 2019,62(12):103607.

[35] Raap M, Gierendt L, Kreipe HH, et al. Transcription factor AP-2beta in development, differentiation and tumorigenesis. *Int J Cancer*, 2021,149(6):1221-1227.

[36] Williams AL, Bohnsack BL. What's retinoic acid got to do with it? Retinoic acid regulation of the neural crest in craniofacial and ocular development. *Genesis*, 2019,57(7-8):e23308.

[37] Lin S, Liu W, Chen CL, et al. Neogenin-loss in neural crest cells results in persistent hyperplastic primary vitreous formation. *J Mol Cell Biol*, 2020,12(1):17-31.

[38] 赵超, 张泸宁, 郝壮, 等. 永存原始玻璃体增生症与先天性纤维血管瞳孔膜临床特征的比较. *国际眼科杂志*, 2023,23(4):634-639.

[39] Atac D, Koller S, Hanson JVM, et al. Atonal homolog 7 (ATOH7) loss-of-function mutations in predominant bilateral optic nerve hypoplasia. *Hum Mol Genet*, 2020,29(1):132-148.

[40] Santorini M, Chesneau B, Koskas-Boublil P, et al. First implication of MIP in bilateral microphthalmia with persistent fetal vasculature. *Am J Med Genet A*, 2023,191(5):1373-1377.

[41] Pan SH, Zhao N, Feng X, et al. Conversion of mouse embryonic fibroblasts into neural crest cells and functional corneal endothelia by defined small molecules. *Sci Adv*, 2021,7(23):eabg5749.

[42] Chen SY, Zhu YT, Zhang Y, et al. HC-HA/PTX3 from amniotic membrane reverts senescent limbal niche cells to Pax6+ neural crest progenitors to support limbal epithelial progenitors. *Stem Cells*, 2021,39(3):280-295.