

Клинико-молекулярно-генетические особенности врожденной аниридии

Т.А. Васильева¹, А.А. Воскресенская², В.В. Кадышев¹, Н.А. Поздеева², А.В. Марахонов^{1,3}, Р.А. Зинченко^{1,4}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

² Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России

³ ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный

⁴ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Врожденная аниридия (ВА) — моногенная наследственная патология, встречающаяся в популяции с частотой 1:57 143 населения. ВА встречается как изолированная патология: спорадическая или семейная с аутосомно-доминантным типом наследования и в составе синдрома WAGR (~13%). Ведущими диагностическими признаками ВА являются врожденное отсутствие радужки и гипоплазия фовеа, сопровождающиеся нистагмом, кроме того, у большинства пациентов поражены другие структуры глаза, могут наблюдаться морфологические и функциональные нарушения головного мозга. В настоящее время не установлено конкретных взаимосвязей между типом мутации гена PAX6 (хромосомной делеции) и особенностями клинической картины ВА.

Цель работы заключается в анализе закономерностей, связывающих генотип пациентов по гену PAX6 с клиническими проявлениями ВА.

Материал и методы: в анализ включены 98 пациентов с ВА из 73 неродственных семей с малыми мутациями в гене PAX6 (74 пациента) и крупными хромосомными делециями 11p13 (24 пациента). Сформированы группы пациентов со схожими по молекулярным последствиям генотипами или в соответствии с локализацией мутации. Составлены таблицы сопряженности 2X2 между видом/расположением мутации и признаком ВА. Статистический анализ проведен с помощью точного критерия Фишера.

Результаты: установлено, что фенотипы ВА, ассоциированные с мутациями, приводящими к потере функции (нонсенс мутации, мутации сдвига рамки и сплайсинга), характеризуются более тяжелым клиническим течением. Миссенс-мутации ассоциированы с фенотипом, не отличающимся от такового в общей выборке, однако частичная аниридия встречается при миссенс-мутациях достоверно чаще. Фенотипы пациентов с хромосомными делециями, исключая делеции 3' цис-регуляторной области, не отличаются от фенотипов пациентов с внутригенными PAX6 мутациями. Более мягкий фенотип наблюдается у пациентов с делециями 3' цис-регуляторной области гена PAX6.

Ключевые слова: врожденная аниридия, мутации гена PAX6, хромосомные делеции региона 11p13, связь типа мутации с особенностями клинической картины.

Для цитирования: Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Кадышев В.В. и др. Клинико-молекулярно-генетические особенности врожденной аниридии // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2018;1:7–12.

ABSTRACT

Clinical And Molecular-Genetic Features Of Congenital Aniridia

Vasilyeva T. A.¹, Voskresenskaya A. A.², Kadyshev V. V.¹, Pozdeyeva N. A.², Marakhonov A. V.^{1,3}, Zinchenko R. A.^{1,4}

¹ Research Center for Medical Genetics, Moscow

² Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution

³ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Introduction: congenital aniridia (AN) is a Mendelian autosomal dominant disorder (population prevalence 1:57143). AN might occur as a part of WAGR syndrome (~13%). The main diagnostic signs of AN are absence of iris and fovea hypoplasia accompanied by nystagmus. Patients also show other eye structures as well as central nervous system anomalies. AN is caused by heterozygous mutations of the PAX6 gene or chromosome rearrangements of 11p13 region. There are no established correlation between the type of PAX6 mutation and the features of aniridia clinical picture.

Aim: the paper is to analyze probable relations between AN clinical features and the type of PAX6 mutation.

Patients and Methods: 98 patients with AN from 73 unrelated families with identified small PAX6 mutations (74 patients) and large chromosomal 11p13 deletions (24 patients) were analyzed. Patients were divided into the groups according to the type/location of mutation. Phenotypic traits were referred to the type/location of mutation. Contingency tables 2X2 were analyzed by the exact Fisher test.

Results: AN clinical picture associated with loss of function mutations (nonsense, frame shift and splicing) has more severe clinical course. Missense mutations are associated with character phenotype of general sample, however, partial aniridia occurs significantly more often. Phenotypes of patients with chromosomal deletions (without deletions of the 3' cis-regulatory region), do not differ from that of patients with intragenic mutations. A milder phenotype is observed in patients with deletions of the 3' cis-regulatory region.

Key words: congenital aniridia, PAX6 mutations, chromosome region 11p13 deletions, relationships between mutation type and clinical trait.

For citation: Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A., Kadyshev V.V. at all. Clinical and molecular-genetic features of congenital aniridia // RMJ "Clinical ophthalmology". 2018;1:7–12.

ВВЕДЕНИЕ

Выявление взаимосвязи клинических особенностей фенотипа и подтвержденного молекулярно-генетическими методами генотипа позволяет не только уточнять дифференциальную диагностику заболевания, но и расширяет наши представления о клиническом течении заболевания и корректирует возможное лечение.

Врожденная аниридия (OMIM #106210) (ВА) — моногенная наследственная патология, имеющая общемировую распространенность в популяциях по всему миру, по данным регистра редких и орфанных болезней Orphanet, 1:57 143 населения [1]. Ведущими диагностическими признаками являются врожденное отсутствие ткани радужки, гипоплазия фовеа, сопровождается нистагмом [2].

В большинстве случаев ВА встречается как изолированная патология: спорадическая или семейная с аутосомно-доминантным типом наследования (85%) и синдромальная (15%). Синдромальная ВА в 13% случаев выявляется в составе синдрома WAGR (OMIM #194072), в 2% случаев наблюдаются нетипичные формы ВА с рецессивным наследованием [2]. Синдром WAGR характеризуется 4 клиническими симптомами: опухолью Вильмса, аниридией, аномалиями мочеполовой системы и задержкой умственного развития [3].

В большинстве случаев ВА обусловлена гетерозиготными мутациями в гене PAX6 (OMIM*607108) [4], распространяется на 11 хромосоме, в т. ч. хромосомными перестройками (регион 11p13) [5]. Синдром WAGR обусловлен делециями региона 11p13, захватывающими локусы гена PAX6 и гена предрасположенности к развитию опухоли Вильмса — WT1 (OMIM*607102).

Вариабельность клинической картины может быть очень высока. Кроме основных признаков при ВА могут развиваться: помутнения и/или сублюксация хрусталика разной степени, кератопатия (у 80% пациентов), реже встречаются глаукома и гипоплазия зрительного нерва. При ВА отмечается значительное снижение остроты зрения [6]. Таким образом, в 85% случаев изолированной ВА кроме радужки поражены другие структуры глаза. В 10% случаев при изолированной ВА пороки развития структур глаза могут сопровождаться поражениями центральной нервной, эндокринной, мочеполовой и других систем и органов, отличными от признаков синдрома WAGR [7].

В настоящее время не установлено конкретных взаимосвязей между типом мутации гена PAX6 или наличием и размером хромосомной делеции региона 11p13 и особенностями клинической картины ВА, в т. ч. ее тяжестью [8].

Целью данной работы является поиск возможных гено-фенотипических корреляций между клинической картиной заболевания и генотипом, определенным в ходе подтверждающей диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Научным коллективом лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» впервые в России ранее был проведен молекулярно-генетический анализ 110 пациентов из 84 неродственных семей с предположительным диагнозом «врожденная аниридия» [9].

Подтверждающая и дифференциальная диагностика ВА проводилась в соответствии с протоколом, разработанным ранее в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» [10, 11]. От всех обследованных получено информированное согласие на обработку персональных данных и клинико-лабораторное обследование, исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ».

Критериями включения пациентов в настоящий анализ гено-фенотипических корреляций были:

- клинический диагноз ВА;
- установленная молекулярная причина заболевания;
- молекулярная причина ВА не является делецией WAGR-области, что может быть связано с ранним выявлением синдрома WAGR, который у данных пациентов еще не развился ввиду малого возраста (<1 года);
- наличие данных детального офтальмологического осмотра.

Согласно данным критериям, из дальнейшего анализа были исключены: 3 пациента без мутаций гена PAX6 или делеций хромосомной области 11p13; 3 больных без подробного описания клинической картины; 6 пациентов, у которых обнаружена делеция хромосомной области, критичной для развития WAGR синдрома.

Таким образом, в настоящий анализ гено-фенотипических корреляций включены 98 пациентов с ВА из 73 неродственных семей (44 спорадических случая и 54 семейных). Средний возраст — $16,9 \pm 16,8$ года (варьирует от 6 мес. до 65 лет); большинство больных в выборке (66 человек, 67,3%) обследованы в возрасте до 12 лет. Соотношение по полу (мужчины : женщины) составляет 1:1,3. Клинический диагноз установлен в результате осмотра пациентов в ФГБНУ «МГНЦ» (52 пациента) и в Чебоксарском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (46 пациентов).

Среди данных пациентов ранее в результате секвенирования экзонов и фланкирующих участков интронов гена PAX6 мутации были определены у 74 человек (75,5%). Основную часть составляют мутации сдвига открытой рамки считывания и нонсенс-мутации, в сумме дающие 2/3 всех выявленных внутригенных мутаций. У 24 пациентов (24,5%) методом MLPA определены различные делеции региона 11p13 [9].

Далее были сформированы группы пациентов со схожими по молекулярным последствиям генотипами, у которых анализировался фенотип по ключевым для ВА признакам.

Статистический анализ проведен с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические причины ВА разделены на 6 групп: 4 группы малых мутаций гена *PAX6*: нонсенс-мутации ($n=29$ пациентов), миссенс-мутации ($n=6$), мутации сайтов сплайсинга и интронные варианты ($n=14$), нарушающие сплайсинг, небольшие инсерции и/или делеции, приводящие к сдвигу открытой рамки считывания ($n=19$), 2 группы крупных хромосомных перестроек: затрагивающие регион 11p13 без учета делеций 3'-*cis*-регуляторной области гена *PAX6* ($n=11$) и хромосомные делеции региона 11p13, затрагивающие только 3' *cis*-регуляторную область ($n=13$) (табл. 1).

Выделено 6 характерных клинических признаков ВА: наличие полной или частичной аниридии, нистагма, кератопатии 1—3 стадии, катаракты (без разделения на врожденную и осложненную), глаукомы (также без разделения на врожденную и осложненную) и гипоплазии центральной ямки сетчатки.

Для поиска взаимосвязи между характерными фенотипическими признаками, часто встречающимися у пациентов с ВА, и обнаруженными типами мутаций были построены таблицы сопряженности 2X2, которые проанализированы с помощью точного критерия Фишера (табл. 2).

В результате анализа выявлено несколько закономерностей. При нонсенс-мутациях достоверно чаще наблюдаются полное отсутствие ткани радужки и развитие кератопатии ($p=0,002923$ и $p=0,040567$ соответственно).

У пациентов с мутациями сдвига открытой рамки считывания достоверно чаще развиваются катаракта и глаукома ($p=0,035935$ и $p=0,02488$ соответственно).

Таблица 1. Распределение пациентов с разными видами мутаций в гене *PAX6* и хромосомными перестройками 11p13 по группам, соответствующим наличию или отсутствию 6 характерных клинических признаков врожденной аниридии

Table 1. Distribution of the numbers of patients with different types of *PAX6* mutations and 11p13 chromosomal deletions into the 12 groups corresponding to the presence or absence of 6 characteristic clinical signs of congenital aniridia

Пациенты с <i>PAX6</i> мутациями/ делециями 11p13 Patients with <i>PAX6</i> mutations/11p13 deletions	Аниридия Aniridia		Нистагм Nystagmus		Кератопатия Keratopathy		Катаракта Cataract		Глаукома Glaucoma		Гипоплазия фовеа Fovea hypoplasia	
	Полная Complete	Частичная Partial	Есть Present	Нет Absent	Есть Present	Нет Absent	Есть Present	Нет Absent	Есть Present	Нет Absent	Есть Present	Нет Absent
Нонсенс Nonsense ($n=29$)	28	1	20	8	20	8	26	2	10	19	22	2
Миссенс Missense ($n=6$)	4	2	4	2	2	4	3	3	1	5	2	2
Сплайс Splice site changes ($n=14$)	8	6	9	4	9	5	12	2	4	10	13	0
Сдвига рамки Frame shifting ($n=19$)	15	4	13	5	11	5	18	0	10	8	12	2
Дел. без 3' 11p13 chromosome deletions without 3'- <i>cis</i> - deletions ($n=11$)	8	3	9	0	5	4	8	2	4	6	8	1
3' дел. 3'- <i>cis</i> -regulatory region deletions ($n=13$)	10	3	5	7	1	12	9	4	0	13	5	8
5'-UTR ($n=2$)	1	1	2	0	1	1	1	1	0	2	1	1
Start ($n=3$)	1	2	2	1	1	2	1	2	0	3	1	2
СТЕ ($n=1$)	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0
Итого In total ($n=98$)	76	22	64	28	50	42	78	17	29	67	65	18

Примечание. Названия в левой колонке относятся к типам мутаций: 5'-UTR – мутации в 5'-нетранслируемой области; сплайс – мутации, приводящие к нарушению сплайсинга; сдвига – мутации, приводящие к сдвигу открытой рамки считывания; Start – изменения старт-кодона; СТЕ (C terminal extension) – мутации, приводящие к удлинению открытой рамки считывания за естественный стоп-кодон; 3'-дел – хромосомные делеции 3'-*cis*-регуляторной области гена *PAX6* в регионе 11p13 (3'-*cis*-регуляторные элементы занимают область протяженностью 150—200 тыс. пар нуклеотидов от сайта инициации транскрипции гена *PAX6*, длина делеции составляет 342–1556 тыс. пар нуклеотидов (координаты могут варьировать от hg18::chr11:31285887-31628232 до hg18::chr11:30212266-31768778)).

Note. Mutation types (left column): nonsense; missense; splice site changes and intronic variants affecting splicing; frame shifting; chromosome deletions (without deletions of 3'-*cis* regulatory region); 3'-*cis*-regulatory region deletions (possible genome coordinates are from hg18::chr11:31285887-31628232 till hg18::chr11:30212266-31768778); 5'-UTR – mutations in 5'-untranslated regulatory region; Start codon changes, and CTE – C-terminal extension mutations.

Частичная аниридия встречается при миссенс-мутациях достоверно чаще ($p=0,021778$), чем при остальных типах мутаций.

Более мягкий фенотип достоверно чаще наблюдается у пациентов с делециями 3'-*цис*-регуляторной области гена *PAX6*. Для него характерно отсутствие нистагма, глаукомы, кератопатии, гипоплазии фовеа ($p=0,040246$, $p=0,000418$, $p=0,007655$, $p=0,00074$ соответственно).

Фенотипы пациентов с хромосомными делециями, исключая делеции 3'-*цис*-регуляторной области, не отличаются от фенотипов пациентов в общей выборке и не выделяются в отдельную группу ($p>0,1$).

В 1998 г. S. K. Gupta et al., опираясь на мнение T. Glaiser et al. о возможности разной степени повреждения функций *PAX6* и деления патогенных аллелей на 3 класса: аморфные, гипоморфные или неоморфные, предпо-

Таблица 2. Значения вероятностей точного критерия Фишера для таблиц сопряженности, созданных для изучения взаимосвязи между каждым из 6 видов мутаций и каждым из 6 фенотипических признаков

Table 2. The values of the probabilities of the exact Fisher's test for the 2X2 contingency tables created to study the relationship between each of the six mutation types and each of the six aniridia clinical traits

Клинический признак Aniridia clinical signs	Тип мутации Mutation type	Нонсенс Nonsense	Миссенс Missense	Сплайсинга Splice site changes	Сдвига рамки Frame shifting	Делеции (без 3') 11p13 Chromosome deletions without 3'-cis deletions	Делеции 3' <i>цис</i> -регуляторной области 3'-cis-regulatory region deletions
Полная/частичная аниридия Complete/partial aniridia		0,002923	0,021778	0,078064	1	0,70628	1
Нистагм Nystagmus		1	1	1	1	0,052754	0,040246
Кератопатия Keratopathy		0,040567	0,693791	0,562589	0,272483	1	0,000418
Катаракта Cataract		0,087527	0,068316	1	0,035935	1	0,240091
Глаукома Glaucoma		0,811327	0,659704	1	0,02488	0,721337	0,007655
Гипоплазия фовеа Fovea hypoplasia		0,079436	0,203709	0,061196	0,723842	0,675938	0,000749

Примечание. Жирным шрифтом выделен достоверный уровень значимости вероятностного критерия ($p<0,05$). Нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи между типом мутации и признаком отвергается.

Note. A significant level of the probability ($p<0,05$) is shown in bold. Null-hypothesis of absence of relation between mutation type and clinical sign is rejected.

Таблица 3. Значения вероятностей точного критерия Фишера для таблиц сопряженности, построенных для изучения взаимосвязи между каждым из 6 возможных типов локализации мутаций и каждым из 6 характерных клинических признаков врожденной аниридии

Table 3. The values of the probabilities of the exact Fisher test for the contingency tables created to study the relationship between each of the six mutation types (according to their localization in *PAX6* domains) and each of the six aniridia clinical traits

Клинический признак Aniridia clinical signs	Мутации в разных доменах Mutations in domains of <i>PAX6</i>	Мутации в 5'-UTR и изменения старт-кодона 5'-untranslated region mutations and start codon changes	Мутации в парном домене Mutations localized in the paired domain of <i>PAX6</i>	Мутации в линкерной области и гомеобоксном домене Mutations localized in the linker region and homeobox domain of <i>PAX6</i>	Мутации в PST домене Mutations localized in the proline, serine, threonine rich domain (PST) of <i>PAX6</i>	Делеции (без 3') 11p13 chromosome deletions (without deletions of 3'-cis-regulatory region)	Делеции 3' <i>цис</i> -регуляторной области 3'-cis-regulatory region deletions
Полная/частичная аниридия Complete/partial aniridia		0,330971	0,080411	0,31672	0,40064	0,727746	1
Нистагм Nystagmus		1	0,80899	0,802426	1	0,056479	0,033301
Кератопатия Keratopathy		0,65684	0,179174	0,257815	0,723064	1	0,000418
Катаракта Cataract		0,038555	1	0,083078	1	1	0,240091
Глаукома Glaucoma		0,171032	0,353329	1	0,265523	0,721337	0,007655
Гипоплазия фовеа Fovea hypoplasia		0,065603	0,568107	0,016921	0,6796	0,675938	0,000749

Примечание. Жирным шрифтом выделен достоверный уровень значимости вероятностного критерия ($p<0,05$).

Note. A significant level of the probability ($p<0,05$) is shown in bold.

жили и впервые проанализировали существование гено-фенотипических корреляций при ВА [12, 13]. Допускаются разные роли изоформ белка, содержащих разные домены, S. K. Gupta et al. предположили, что некоторые клинические признаки ВА вызваны повреждением разных доменов белка *PAX6*. По их мнению, катаракта чаще ассоциирована с мутациями, разрушающими PST домен, а развитие повреждений сетчатки — с мутациями в парном домене. Однако высказанная теория не была подтверждена статистически достоверными методами, что, вероятно, связано с небольшой рассматриваемой выборкой пациентов с ВА ($n=11$).

Наши результаты частично согласуются с процитированными выше авторами [8, 12, 13]. Теория T. Glaiser et al. о трех разных типах мутантных аллелей *PAX6*, т. е. о разных последствиях разного типа мутаций и исходно разном индивидуальном уровне экспрессии *PAX6* под влиянием генетического фона, превосходно объясняет клиническую гетерогенность ВА, выявленную и в нашем исследовании [12]. I. Tzulaki et al., не находя никаких статистически значимых корреляций фенотипа от генотипа, объясняют сглаживание различий в последствиях нонсенс-мутаций и мутаций сдвига открытой рамки считывания разной локализации существованием универсального механизма деградации мРНК с преждевременным стоп-кодоном (NMD), независимо от того, где локализована мутация, приводящая к возникновению PTS [8]. Однако и S. K. Gupta et al. отчасти оказались правы в том, что локализация мутации может влиять на тип повреждения функции *PAX6*.

Для проверки гипотезы S. K. Gupta et al. проведен дополнительный анализ, для которого идентифицированные в нашем исследовании мутации разделены на 6 групп по принципу их локализации. Проанализирована возможная зависимость каждого из 6 характерных клинических признаков ВА от локализации мутаций в разных доменах белка *PAX6* (табл. 3).

Данный анализ показал, что, в отличие от данных S. K. Gupta et al. [12], с гипоплазией фовеа достоверно чаще ассоциированы только мутации в линкерной области и гомеодомене ($p=0,016921$). Достоверная зависимость получена также для признака развития катаракты и небольшой группы мутаций в 5'-UTR и изменений старт-кодона.

В нашей работе мы разделили мутации не по принципу их локализации в определенных доменах белка *PAX6*, а по категориям, предположительно отражающим типы повреждения функции. Таким образом, мы в полной мере следовали принципу теории T. Glaiser et al. о соответствии клинической картины типу мутантного аллеля: в разной степени гипоморфного или полностью аморфного [13]. Гипоморфные аллели, по всей видимости, продуцируются миссенс-мутациями и делециями 3' *цис*-регуляторной области гена *PAX6*, не затрагивающими его кодирующую последовательность. Им соответствуют более мягкие фенотипы. Аморфные аллели с полной потерей функции продуцируются нонсенс-мутациями и мутациями, приводящими к сдвигу открытой рамки считывания, особенно если эти мутации повреждают N-конец белка (парный и гомеодомены), а также хромосомными делециями 11p13, захватывающими кодирующую последовательность гена *PAX6*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом до сих пор не были установлены гено-фенотипические корреляции при ВА. В первую очередь это связано с необходимостью достаточного количества больных в анализируемой выборке и наличием подробного описания клинической картины ВА у этих пациентов. Использование выборки из 98 пациентов позволило изучить и впервые выявить гено-фенотипические корреляции в группе пациентов с ВА. Проанализированы возможные взаимосвязи между каждым из 6 видов мутаций в гене *PAX6* (нонсенс, сдвига открытой рамки считывания, миссенс, сплайсинга или делециями 11p13, захватывающими только регуляторный регион или кодирующую последовательность гена *PAX6*) и каждым из основных характерных фенотипических признаков ВА.

В результате исследования впервые установлены следующие закономерности. При нонсенс-мутациях достоверно чаще наблюдаются полное отсутствие ткани радужки и развитие кератопатии, при мутациях сдвига открытой рамки считывания достоверно чаще развиваются катаракта и глаукома, таким образом, фенотипы, ассоциированные с мутациями, приводящими к потере функции, характеризуются более тяжелым клиническим течением, что, возможно, обусловлено значительным повреждением функции гена из-за полной потери одного аллеля. Несинонимичные замены ассоциированы с таким же, как и в общей выборке, фенотипом ВА, однако частичная аниридия встречается при миссенс-мутациях достоверно чаще, чем при остальных типах мутаций. Фенотипы пациентов с хромосомными делециями, исключая делеции 3' *цис*-регуляторной области, не отличаются от фенотипов пациентов с внутригенными *PAX6* мутациями. Более мягкий фенотип сразу по нескольким клиническим признакам наблюдается у пациентов с делециями 3' *цис*-регуляторной области гена *PAX6*.

Выявление особенностей клинического течения ВА в зависимости от обнаруженных мутаций представляет не только клинический, но и значительный научный интерес, т. к. свидетельствует об одном из реально функционирующих в организме человека механизмов регуляции функции гена *PAX6*.

Литература/References

1. Nguengang Wakap S. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2017 Contract No.: Number 2: Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases.
2. Васильева Т. А., Воскресенская А. А., Хлебникова О. В. и др. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики. Вестник РАМН. 2017;72 (4):233–241 [Vasilyeva T. A., Voskresenskaya A. A., Khlebnikova O. V. et al. Genetic approaches to differential diagnosis of hereditary forms of congenital aniridia. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2017;72 (4):233–241 (in Russ.)].
3. Марахонов А. В., Васильева Т. А., Хлебникова О. В. и др. Микроделеции локуса гена *WT1* резко повышают риск развития опухоли Вильмса у пациентов с врожденной аниридией. Успехи молекулярной онкологии. 2016;3 (4):122–123 [Marakhonov A. V., Vasilyeva T. A., Khlebnikova O. V. et al. *WT1* locus microdeletions confer high risk for the development of Wilms' tumor in patients with congenital aniridia. Advances in Molecular Oncology. 2016;3 (4):122–123 (in Russ.)].
4. Hingorani M., Hanson I., van Heyningen V. Aniridia. Eur J Hum Genet. 2012;20 (10):1011–1017.
5. Robinson D. O., Howarth R. J., Williamson K. A. et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the *PAX6* gene in a series of 125 cases referred with aniridia. Am J Med Genet A. 2008;146A (5):558–569.
6. Hingorani M., Williamson K. A., Moore A. T., van Heyningen V. Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with *PAX6* mutations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50 (6):2581–2590.
7. Kasmann-Kellner B., Seitz B. [Aniridia syndrome: clinical findings, problematic courses and suggestions for optimization of care ("aniridia guide")]. Ophthalmologie. 2014;111 (12):1145–1156.

8. Tzoulaki I., White I.M., Hanson I.M. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genet.* 2005;6:27.
9. Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A., Käsmann-Kellner B. et al. Molecular analysis of patients with aniridia in Russian Federation broadens the spectrum of PAX6 mutations. *Clin Genet.* 2017;92 (6):639–644.
10. Васильева Т.А., Хлебникова О.В., Марахонов А.В. и др. Изучение генетических основ и разработка протоколов для диагностики наследственных заболеваний органа зрения на примере врожденной аниридии. *Медицинская генетика.* 2016;15 (6):37–43 [Vasilyeva T.A., Khlebnikova O.V., Marakhonov A.V. et al. Study of genetics and design of the test-system for diagnosis of eye anterior chamber hereditary disorders: the case of congenital aniridia. *Medical Genetics.* 2016;15 (6):37–43 (in Russ.)].
11. Марахонов А.В., Васильева Т.А., Воскресенская А.А. и др. Опыт применения медицинской технологии диагностики врожденной аниридии в ФГБНУ «МГНЦ». *Медицинская генетика.* 2017;16 (11):23–26 [Marakhonov A.V., Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A. et al. Application of medical technology for the diagnosis of congenital aniridia at the Research Centre for Medical Genetics. *Medical Genetics.* 2017;16 (11):23–26 (in Russ.)].
12. Gupta S.K., De Becker I., Tremblay F. et al. Genotype/phenotype correlations in aniridia. *Am J Ophthalmol.* 1998;126 (2):203–210.
13. Glaser T., Jepeal L., Edwards J.G. et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet.* 1994;7 (4):463–471.

Сведения об авторах: Васильева Татьяна Алексеевна — науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ; Воскресенская Анна Александровна — врач-офтальмолог отделения амбулаторной хирургии и консервативных методов лечения Чебоксарского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»; Кадышев Виталий Викторович — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ; Поздеева Надежда Александровна — д.м.н., зам. директора по научной работе Чебоксарского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»; Марахонов Андрей Владимирович — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ, ст. науч. сотр. лаборатории функционального анализа генома МФТИ; Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., проф., зам. директора по клинической работе МГНЦ, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 115522, Российская Федерация, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1. Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, 428028, Российская Федерация, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, д. 10.

ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141700, Российская Федерация, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Васильева Татьяна Алексеевна, e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 26.11.2017.**

Работа частично финансирована из гранта РФФ № 17–15–01051.

About the authors: Tatyana A. Vasilyeva — Scientific Associate in Laboratory of Genetic Epidemiology Research Centre for Medical Genetics. Anna A. Voskresenskaya — MD, ophthalmologist in Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Vitaly V. Kadyshev — PhD, MD, Senior Research Scientist in Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Centre for Medical Genetics. Nadezhda A. Pozdeyeva — DrSci, MD, vice director in Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Andrey V. Marakhonov — PhD, MD, Senior Research Scientist in Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Centre for Medical Genetics, Senior Research Scientist in Laboratory of Functional Analysis of the Genome, MIPT. Rena A. Zinchenko — Prof., DrSci, MD, vice director, head of the Laboratory of Genetic Epidemiology Research Centre for Medical Genetics, professor in Pirogov Russian National Research Medical University. Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechie St., 115522, Moscow, Russian Federation.

Cheboksary branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 10, Traktorostroiteley drive, Cheboksary, 428028, Russian Federation.

Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Institutsky lane 9, Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russian Federation.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Tatyana A. Vasilyeva, e-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. **Received 26.11.2017.**

Partially supported by Russian Science Foundation grant 17–15–01051.