

## **MACE-Transkriptomanalyse von explantierten Hornhäuten bei Aniridie: neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie**

Bei Aniridie- Patienten kommt es aufgrund einer PAX6- Mutation zu Anomalien des vorderen Augenabschnittes, unter anderem zu einer Aniridie- assoziierten Keratopathie (AAK). Diese ist durch eine limbale Stammzellinsuffizienz der Hornhaut gekennzeichnet, die zu einer Bindehautverengung, Vaskularisation sowie Narbenbildung mit ausgeprägter Hornhauttrübung führt. In dieser Studie führten wir eine Massive Analysis of cDNA Ends (MACE), eine spezielle 3'-RNA-Sequenzierungsmethode, an 7 menschlichen Hornhäuten von Aniridie-Patienten (im Rahmen einer (Limbo)keratoplastik entnommen) und 7 gesunden Kontrollproben (im Rahmen einer Enukleation bei Aderhautmelanom entnommen) durch. Zusätzlich wurden die Präparate histologisch analysiert. Hierbei zeigten sich in dem zentral verdickten und peripher atrophischen Epithel der Aniridie-Hornhäute Becherzellen und Konjunktivalisierung. Darüber hinaus fehlte in 5 von 7 untersuchten Aniridie-Hornhäuten die Bowman-Schicht. In 2 von 7 Proben war ein Pannus zwischen Epithel und Bowman-Schicht vorhanden. Die Präparate der Patienten mit kongenitaler Aniridie wiesen zudem einen unterschiedlichen Grad an oberflächlicher und tiefer Vaskularisation, stromaler Vernarbung und reduzierten, zum Teil pigmentierten Endothelzellen auf. In einem Präparat konnten Guttæ der Descemet-Membran nachgewiesen werden. Die Diagnose einer Aniridie-assozierten Keratopathie wurde in allen Fällen bestätigt. Wir identifizierten in der MACE-Analyse insgesamt 22837 exprimierte Gene, von denen 1145 bei Aniridie-assoziierter Keratopathie (AAK) im Vergleich zu Kontrollproben signifikant hochreguliert und 219 herunterreguliert waren. Die 10 top-hochregulierten Gene waren *KRT4*, *COL1A2*, *S100A9*, *COL1A1*, *S100A8*, *AQP5*, *SPRR3*, *IGKC*, *PI3* und *S100A7*, die 10 top-herunterregulierten Gene waren *ALDH3A1*, *TGFBI*, *CLU*, *KRT3*, *NQO1*, *TKT*, *IGFBP5*, *CRTAC1*, *COL17A1* und *CXCL14*. Die differentiell exprimierten Gene sind vor allem an biologischen Prozessen, wie Degradation der Extrazellulärmatrix (*MMP7*, *MMP10*), Leukozytenmigration und Zytokine (*S100A8*, *S100A9*, *S100A7*) beteiligt. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Aniridie mit Veränderungen in der Genexpression (Hoch- und Herunterregulation) einhergeht, die an der Regulierung des Zellwachstums, der Differenzierung, des Abbaus der extrazellulären Matrix und der antioxidativen Abwehr beteiligt sind. Einige Genprodukte, wie *MMP7* und *RAMP3*, könnten als potenzielle therapeutische Ziele dienen, deren Hemmung den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte, wenn sie in frühen Stadien eingesetzt werden. Die Substitution des Knorpelproteins 1 oder des TGFBI-Proteins könnte ähnliche Auswirkungen haben.