

5 Zusammenfassung

Das Norrie-Syndrom ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte, kongenitale Blindheit, die mit Taubheit und geistiger Behinderung assoziiert sein kann. In dieser Arbeit sollten molekulare Pathogenesemechanismen dieses Syndroms am *Ndph*-knockout-Mausmodell aufgeklärt werden. Dabei wurden Expressionsanalysen aber auch histologische und proteinbiochemische Techniken für die Charakterisierung der betroffenen Organe, Auge und Gehirn, angewandt. Die Herstellung von cDNA-Subtraktionsbanken aus Augen (p21) und deren Charakterisierung mit Mikroarrays sowie Blot-Hybridisierungen führten nicht zur Identifizierung differentiell exprimierter Gene. Dies hängt möglicherweise mit geringen Unterschieden in der Genexpression in diesem frühen Entwicklungsstadium zusammen. Dennoch konnten wir mit quantitativer Real Time-RT-PCR zeigen, dass während der postnatalen Entwicklung der Retina viele Angiogenesefaktoren transkriptionell inhibiert oder stimuliert werden. Dadurch wurde nachgewiesen, dass Endothelzellen durch das Fehlen von Norrin in ihrer extrazellulären Umgebung initial betroffen sind und die Entwicklung der tiefen Kapillarnetze in der inneren Retina blockiert wird. Dies führt zu einer Hypoxie (Sauerstoffmangel) ab p10, die hier als ein wesentlicher Pathogenesefaktor des Norrie-Syndroms identifiziert werden konnte. Diese Befunde können auch ähnliche Symptome bei familiärer exsudativer Vitreoretinopathie (FEVR), bei Morbus Coats und bei Frühgeborenenretinopathie (ROP) erklären. Globale Genexpressionsstudien im Gehirn des Mausmodells identifizierten eine reduzierte Wachstumshormonexpression. Diese trat nur im Gehirn und nicht in der Hypophyse auf, die das endokrinologisch wirksame Wachstumshormon (*Gh*) produziert. Die hirnspezifische Reduktion des *Gh*-Transkripts könnte eine mögliche Erklärung für die geistige Behinderung in Norrie-Patienten liefern, wobei der genaue molekulare Zusammenhang noch aufzuklären ist. Ein weiterer, neuer Befund war die Infertilität homozygoter *Ndph*-knockout-Weibchen. Als deren Ursache konnte eine gestörte Deziduaentwicklung ausgemacht werden. Um E7 verursachen mütterliche Einblutungen in die Dezidua den Verlust der Embryonen. Die hier nachgewiesene Expression von *Ndph/NDP* in Maus-Deziduae und humaner Plazenta weist auf eine wichtige Funktion des Gens in der weiblichen Reproduktion hin. Schließlich wurde rekombinantes Norrin hergestellt. Die damit gewonnen polyklonalen Antiseren erkannten das Antigen, detektierten aber in Gewebehomogenaten kein Norrin. Die funktionelle Charakterisierung des rekombinanten Norrins im Cornea-Vaskularisations-Assay erbrachte keinen Nachweis einer Funktion des Norrins in der Angiogenese. Insgesamt wiesen die hier gewonnenen Daten Angiogenesedefekte als wichtige Grundlage der Pathogenese des Norrie-Syndroms nach.