

## 5. Zusammenfassung

Retinitis pigmentosa ist eine weltweit verbreitete, genetisch bedingte Augenkrankheit mit einer Inzidenz von etwa 1: 4000. Sie führt im Verlauf zum Verlust des Sehvermögens der Patienten und beruht auf Veränderungen im Erbgut, wobei verschiedene Vererbungsmodi existieren. In dieser Dissertation wurde die DNA von 100 Patienten, die an autosomal-rezessiv vererbter RP (arRP) erkrankt sind, auf Mutationen im Gen RLBP1, welches für das zelluläre Reinaldehyd-bindende Protein (CRALBP) codiert, untersucht. Weitere 211 Patienten wurden nur in Exon 4 des RLBP1-Gens analysiert. Dabei konnten insgesamt 11 Sequenzveränderungen gegenüber dem Wildtyp festgestellt werden, wobei sich sechs als pathogenetisch irrelevante Polymorphismen erwiesen, indem sie seltene oder häufigere Varianten ohne Aminosäureaustausch darstellten oder außerhalb der codierenden Regionen lagen.

Fünf Mutationen führten zu einer Änderung der Aminosäuresequenz oder alterierten die Splice-Stelle zwischen Exon und Intron. Die einzige homozygote Mutation 4763G>A (Arg→Glu in Codon 150), die in Exon 5 entdeckt wurde, ist in der Literatur bereits beschrieben. Zwei Basensubstitutionen, 2657C>T (Ser→Leu in Codon 75) und 2684C>T (Ala→Val in Codon 84), konnten in heterozygoter Form bei jeweils einem Patienten festgestellt werden, ohne eine zweite RLBP1-Mutation zu finden. Hier wäre die Pathogenität der Erbgutveränderung in zukünftigen Studien durch den Nachweis einer homozygoten Form oder die Kombination mit einer weiteren heterozygoten Mutation noch zu beweisen.

Ein Patient zeigte eine (im gesamten Patientengut häufig vorkommende) heterozygote 6 bp Deletion an der Splice Site zu Intron 5 (2778del6) sowie eine heterozygote 1 bp Deletion an der Splice Site zu Intron 7 (8518delG). Erstere ist in der Literatur bisher nur als vereinzelt vorkommende Variante ohne Relevanz beschrieben, letztere noch gar nicht. Es konnte in dieser Arbeit eine Konsegregation der beiden Veränderungen mit dem Phänotyp der Retinitis Pigmentosa sine pigmentu nachgewiesen werden, so daß die

Kombination dieser beiden Mutationen wahrscheinlich die Ursache für die Erkrankung des Patienten darstellt.

Insgesamt zeigt diese Arbeit eine genetische Ursache sowie zwei weitere wahrscheinlich pathogene Mutationen für arRP auf und bestätigt zudem nochmals bereits veröffentlichte Forschungsergebnisse anderer Gruppen.

Diese Dissertation versteht sich schlußendlich als ein weiterer Baustein auf dem Weg zum besseren Verständnis und auch Behandlung der Krankheit Retinitis pigmentosa.