

# Abstract

The thyroid gland is an endocrine organ primarily composed of endoderm-derived cells. During embryonic development, the thyroid primordium evaginates from its site of induction in the pharyngeal endoderm, relocating to a final position deep in the hypopharyngeal mesoderm. In this study, I investigate molecular and genetic mechanisms that control thyroid development. My work can be separated into two parts, the first one dealing with the requirement of thyroid-autonomously acting transcription factors for differentiation, the second one giving first insights into a role of blood vessels in thyroid morphogenesis.

As expected for an endoderm-derived organ, initiation of thyroid development depends on Nodal signaling, which is a key component in endoderm formation. More specifically, I find that this initiation depends on three endoderm-specific downstream effectors of Nodal activity, *casanova (cas)*, *bonnie and clyde (bon)*, and *faust (fau)/gata5*. In thyroid progenitor cells initiation expression of the genes encoding thyroid-specific transcription factors such as Hhex and Nk2.1a starts already in the endoderm prior to pharynx formation. However, despite their early Nodal-dependent expression in the endoderm, both *hhex* and *nk2.1a* are required only relatively late during thyroid differentiation.

Although abnormal positioning of the developing thyroid gland is a well known, frequently occurring cause of reduced thyroid function in newborn humans, the molecular mechanisms that are responsible for proper thyroid positioning remain largely unknown. In the second part of my thesis, I investigate zebrafish mutants with defects in blood vessel development. I find that vessel and thyroid development is linked via several molecular pathways such as Hedgehog and Vegf signalling, showing for the first time an influence of vessels on thyroid morphology.

# Zusammenfassung

Die Schilddrüse ist eine endokrine Drüse, die im Wesentlichen aus endodermalen Zellen zusammengesetzt ist. Während der Embryonalentwicklung löst sich das Schilddrüsenprimordium von dem Ort seiner Induktion im Schlundendoderm ab und relokalisiert zu einer endgültigen Position tief im hypopharyngealen Mesoderm. In dieser Studie untersuche ich die molekularen und genetischen Mechanismen, die die Schilddrüsenentwicklung kontrollieren. Meine Arbeit kann in zwei Teile geteilt werden. Der erste Teil behandelt die Rolle schilddrüsenautonom wirkender Transkriptionsfaktoren in der Differenzierung, der zweite Teil erste Einsichten in die Rolle von Blutgefäßen in der Schilddrüsenmorphogenese.

Wie erwartet für ein endodermales Organ, hängt die Initiation der Schilddrüsenentwicklung von Nodal-Signalen ab, die eine Schlüsselkomponente in der Endoderm-Bildung sind. Im Detail habe ich herausgefunden, dass diese Initiation von drei endoderm-spezifischen „Downstreamfaktoren“ der Nodal-Aktivität abhängt: *casanova (cas)*, *bonnie and clyde (bon)* und *faust (fau)/gata5*. In Schilddrüsen-Vorläuferzellen beginnt die Expression von schilddrüsen-spezifischen Transkriptionsfaktoren wie *Hhex* und *Nk2.1a* schon im Endoderm, vor der Pharynx-Bildung. Trotz der frühen Abhängigkeit von Nodal im Endoderm werden jedoch sowohl *hhex* als auch *nk2.1a* erst spät in der Schilddrüsendifferenzierung benötigt.

Obwohl die abnormale Positionierung der sich entwickelnden Schilddrüse eine gut bekannte, häufig auftretende Ursache für reduzierte Schilddrüsenfunktion in neugeborenen Menschen ist, sind die für die korrekte Positionierung verantwortlichen molekularen Mechanismen weitgehend unbekannt. Im zweiten Teil meiner Arbeit untersuche ich Zebrafisch-Mutanten mit Defekten in der Blutgefäßentwicklung. Hier beobachte ich, dass Blutgefäß- und Schilddrüsenentwicklung über verschiedene molekulare Signalwege, wie den Hedgehog- und Vegf-Signalweg, gekoppelt sind. Dies zeigt zum ersten Mal einen Einfluss der Blutgefäße auf die Schilddrüsenmorphologie.