

4 Zusammenfassung

Testicane sind sekretierte Proteoglykane, die zur BM-40 Familie der extrazellulären, Calcium-bindenden Proteine gehören. *In vitro* konnte für Testican-1 und -3 die Inhibierung der pro-MMP-2-Aktivierung gezeigt werden, die durch Testican-2 aufgehoben wird. Auch ist Testican-1 als Inhibitor und Substrat der Cysteinprotease Cathepsin L beschrieben und kann ebenso wie Testican-2 das Auswachsen von Neuriten *in vitro* inhibieren.

Zur Identifizierung der *in vivo* Funktion der Testican-Proteine, wurden Mäuse generiert, die für eines der drei beschriebenen Testican-Gene defizient sind. Da ihre bisherige Analyse keinen offensichtlichen Phänotyp ergab, wurden Mäuse generiert, die für alle drei Genen defizient sind (T123-Mäuse). Besonders das Gehirn dieser Mäuse wurde morphologisch untersucht, da Testicane dort während der Embryonalentwicklung und in der adulten Maus stark exprimiert werden. Weder im Gehirn noch in verschiedenen endokrinen Drüsen wie den Langerhans'schen Inseln des Pankreas, den Nebennieren oder der Hypophyse konnte eine Veränderung zwischen Wildtyp- und T123-Mäusen beobachtet werden.

Die metabolische Analyse der Tiere ergab, dass die T123-Mäuse schwerer und länger waren als die Wildtyp-Mäuse. Obwohl die T123-Weibchen weniger fraßen als die Kontrollen, hatten sie einen erhöhten Körperfettgehalt, der durch einen reduzierten Energieverbrauch entstand. Als Ursache für das Übergewicht der T123-Männchen konnte bisher nur die Zunahme der Körperlänge identifiziert werden, da der Körperfettgehalt der Männchen zueinander unverändert war. Interessanterweise trat das Übergewicht der T123-Männchen in Gegenwart einer reduzierten Nahrungsaufnahme und eines gesteigerten Energieverbrauchs auf. Unter fettreicher Diät verstärkten sich die beobachteten Unterschiede zwischen Wildtyp- und T123-Mäusen.

Um zu identifizieren, ob nur ein Testican-Gen für diesen Phänotyp verantwortlich ist, wurden zuerst Testican-2 (T2) defiziente Mäuse untersucht, da Testican-2 am prominentesten in endokrinen Organen exprimiert ist und diese u. a. an der Körpergewichtsregulation beteiligt sind. Im Gegensatz zu den T123-Mäusen waren T2-Mäuse leichter als die Wildtyp-Mäuse, was auf einen erhöhten Energieverbrauch und eine reduzierte Nahrungsaufnahme zurückzuführen war. Daneben scheint Testican-2 an der Bildung des Stresshormons Corticosteron beteiligt zu sein, da eine reduzierte Konzentration in T2-Männchen beobachtet wurde.

Somit könnten Testicane an der Körpergewichtsregulation beteiligt zu sein, wobei die einzelnen Testicane unterschiedliche Funktionen haben.

Abstract

Testicans are secreted proteoglycans belonging to the BM-40 family of extracellular calcium binding proteins. *In vitro* data indicate that Testican-1 and -3 can inhibit pro-MMP-2 activation and that Testican-2 can abrogate this. Additionally, it was shown that Testican-1 is an inhibitor and a substrate of cysteine protease cathepsin L. Testican-1 and -2 were also studied for a potential regulation on neurite outgrowth and indeed it was shown that both inhibit it.

To identify the *in vivo* function of the Testicans mice deficient for one Testican gene were generated. Since up to now no obvious phenotype could be observed, mice lacking all three Testican-genes were produced (T123-Mice). As all three Testicans are strongly expressed in the embryonal and adult brain, the morphology of the brain was analysed. Neither in the brain nor in endocrine glands like the islets of Langerhans, the medulla of the adrenal gland, and the pituitary gland, differences between Wildtyp- and T123-mice could be observed.

The metabolic analysis of the T123-mice revealed an increased body weight and body length in comparison to the controls. Although the T123-females eat less, they showed an increase body fat content which was due to a reduced energy expenditure. The reason for the overweight of the T123-males is the increased body length because the body fat content does not differ between wildtyp and T123-mice. Interestingly, the overweight of the T123-males occurs in presence of a reduced food intake and an increased energy expenditure. These differences were augmented under a high fat diet.

To identify if one Testican gene is responsible for this phenotype, first Testican-2 (T2) deficient mice were analysed, because Testican-2 is the most prominent Testican in endocrine glands and endocrine glands may be involved in body weight control. Surprisingly, T2-mice were leaner than their controls. The leanness was due to an increased energy expenditure and a reduced food intake. Additionally, Testican-2 seems to be involved in the production of corticosterone, a stress induced hormone, as its concentration in the blood of Testican-2-males is decreased in comparison to the wildtyp-mice.

It seems to be possible that Testicans are involved in the central control of body weight and that the different Testicans might have different functions.