

6 Zusammenfassung

Defekte in der Entwicklung der endokrinen Zellen im Pankreas haben einen Insulinmangel zur Folge, der Diabetes mellitus verursacht. Reife Hormon-produzierende Zellen entstehen im Pankreasepithel aus Vorläuferzellen, die von Notch-Signalen und dem Transkriptionsfaktor Ngn3 spezifiziert werden. Eine nachgeschaltete Kaskade von Transkriptionsfaktoren induziert und kontrolliert die terminale Differenzierung der endokrinen Zellen. Kürzlich wurde von anderen Wissenschaftlern beschrieben, dass der Zinkfinger-Faktor *Insm1* (IA-1) in Insulinomazellen und anderen neuroendokrinen Zelllinien exprimiert wird. Ich analysierte die Rolle von *Insm1* in der Pankreasentwicklung von Mäusen. Die Expression von *Insm1* war im Pankreas auf differenzierende und adulte endokrine Zellen beschränkt. Der Phänotyp einer Nullmutation von *Insm1* wurde an homozygoten *Insm1^{lacZ}*-Mäusen untersucht, die mittels homologer Rekombination und der embryonalen Stammzelltechnologie erzeugt worden waren. Ich zeigte, dass *Insm1* für die terminale Differenzierung der endokrinen Zellen benötigt wird. Endokrine Vorläufer wurden im Pankreas von *Insm1*-mutanten Tieren korrekt gebildet. Die Zahl der Insulin⁺ Zellen war jedoch deutlich reduziert und α -Zellen entstanden verspätet. Des Weiteren beeinträchtigte die *Insm1*-Mutation die korrekte Expression des Transkriptionsfaktor-Netzwerks, das die Differenzierung der α - und β -Zellen kontrolliert. Die Anreicherung von Proteinen, die die Hormonprozessierung und -sekretion steuern, ist ein Meilenstein in der Entwicklung endokriner Zellen. Ich beobachtete eine stark verminderte Expression der entsprechenden Gene in allen endokrinen Zelltypen im Pankreas von *Insm1*-mutanten Tieren. *Insm1* kontrolliert also ein Expressionsprogramm für Hormone und für Proteine der Sekretionsmaschinerie. Meine genetischen Analysen zeigten eine Schlüsselrolle von *Insm1* in der Differenzierung der endokrinen Zellen des Pankreas.

Diese Arbeit wurde in Teilen veröffentlicht in:

Gierl, M. S., Karoulias, N., Wende, H., Strehle, M. and Birchmeier, C. (2006). The zinc-finger factor *Insm1* (IA-1) is essential for the development of pancreatic beta cells and intestinal endocrine cells. *Genes Dev.* **20**, 2465-78.

Abstract

Defects in the development of pancreatic endocrine cells result in insulin deficiency that causes Diabetes mellitus. Mature hormone producing cells are generated from progenitor cells that are specified in the pancreatic epithelium by Notch signals and the transcription factor Ngn3. A downstream cascade of transcription factors induces and controls the terminal differentiation of endocrine cells. The Zinc-finger factor *Insm1* (IA-1) was previously described by others to be expressed in insulinomas and other neuroendocrine cell lines. I analyzed the role of *Insm1* in the developing pancreas of mice. *Insm1* expression in the pancreas was restricted to differentiating and adult endocrine cells. The phenotype of an *Insm1* null mutation was analyzed in homozygous *Insm1^{lacZ}* mice generated by homologous recombination and the embryonic stem cell technology. I demonstrated that *Insm1* is indispensable for the terminal differentiation of endocrine cells. Endocrine progenitors were correctly generated in the pancreas of the *Insm1* mutant animals. However, the number of insulin⁺ cells was markedly reduced and α -cells appeared delayed. Furthermore, the *Insm1* mutation affected the correct expression of the transcriptional network known to control the differentiation of α - and β -cells. The accumulation of factors for hormone processing and secretion is a hallmark of endocrine development. I observed a strong down-regulation of the corresponding genes in all endocrine cell types in the pancreas of *Insm1* mutant animals. *Insm1* thus controls an expression program for hormones and for proteins of the secretory machinery. My genetic analysis has revealed a key role of *Insm1* in differentiation of pancreatic endocrine cells.

This work was published partially in:

Gierl, M. S., Karoulias, N., Wende, H., Strehle, M. and Birchmeier, C. (2006). The zinc-finger factor *Insm1* (IA-1) is essential for the development of pancreatic beta cells and intestinal endocrine cells. *Genes Dev.* **20**, 2465-78.