



Doctoral Thesis

The role of the pVHL-HIF1 α axis in β -cell function

Author(s):

Zehetner, Jens

Publication Date:

2008

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005767141> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr. 18130

The role of the pVHL-HIF1 α axis in β -cell function

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

ETH ZÜRICH

vorgelegt von

ZEHETNER JENS

Diplom-Ingenieur, Technische Universität Wien

geboren am 02. Juli 1979

von Österreich

Angenommen auf Antrag von

Professor Dr. Wilhelm Krek

Professor Dr. Markus Rudin

Professor Dr. Bernard Thorens

2008

Kurzfassung (deutsch)

Die Insulinsekretion der pankreatischen Inselzellen wird durch Glukosestoffwechsel ausgelöst. Dabei ist unklar, welche Auswirkungen es für die Insulinsekretion hat, ob Glukose in den Mitochondrien durch oxidative Phosphorylierung, oder im Zytoplasma durch Glykolyse prozessiert wird. Das von Hippel-Lindau Tumorsuppressorprotein pVHL reguliert den durch Hypoxie induzierbaren Transkriptionsfaktor HIF1 α , der eine wichtige Rolle für die Glykolyse spielt. Wir präsentieren Forschungsergebnisse, die eine zentrale Rolle für den pVHL-HIF1 α Signaltransduktionsweg in der Regulation von Glukoseverbrauch, Insulinsekretion und Glukosehomeostase in der β Zelle unterstützen. β -zellspezifische Inaktivierung von *Vhlh* führt zu einer Änderung im Glukosestoffwechsel und infolgedessen wird Glukose im Zytoplasma durch Glykolyse zu Laktat prozessiert. Dabei wird viel ATP produziert und Insulin schon bei niedrigem Blutzuckerspiegel sezerniert. Bei hohem Glukosespiegel hingegen ist die kontrollierte Insulinsekretion gestört, *Vhlh* negative β Zellen zeigen geringere glukoseinduzierte Änderungen der zytoplasmischen Calciumkonzentration und der elektrischen Aktivität, was eine gestörte systemische Glukosetoleranz zur Folge hat. Die gleichzeitige Inaktivierung von *Vhlh* und *Hif1 α* hebt die beobachteten Phänotypen wieder auf, was darauf hinweist, dass sie eine Folge der HIF Aktivierung sind. Unsere Resultate identifizieren pVHL und HIF1 α als Schlüsselregulatoren in der Insulinsekretion. Es zeigt sich, dass die jeweilige Strategie der Glukoseverwendung in der β Zelle entscheidend für die Glukosehomeostase des Körpers ist.

Teile dieser Doktorarbeit finden sich in folgender Publikation:

Zehetner, J., Danzer, C., Collins, S., Eckhardt, K., Gerber, P.A., Ballschmieter, P., Galvanovskis, J., Shimomura, K., Ashcroft, F.M., Thorens, B., Rorsman, P., Krek, W. 2008. pVHL is a regulator of glucose metabolism and insulin secretion in pancreatic β cells. *Genes Dev* 22(22).

Abstract

Insulin secretion from pancreatic β cells is stimulated by glucose metabolism. However, the relative importance of metabolizing glucose via mitochondrial oxidative phosphorylation versus glycolysis for insulin secretion remains unclear. von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor protein, pVHL, negatively regulates hypoxia-inducible factor HIF1 α , a transcription factor implicated in promoting a glycolytic form of metabolism. Here we report a central role for the pVHL-HIF1 α pathway in the control of β -cell glucose utilization, insulin secretion and glucose homeostasis. Conditional inactivation of *Vhlh* in β cells promoted a diversion of glucose away from mitochondria into lactate production, causing cells to produce high levels of glycolytically-derived ATP and to secrete elevated levels of insulin at low glucose concentrations. *Vhlh*-deficient mice exhibited diminished glucose-stimulated changes in cytoplasmic Ca²⁺ concentration, electrical activity and insulin secretion, which culminate in impaired systemic glucose tolerance. Importantly, combined deletion of *Vhlh* and *Hif1 α* rescued these phenotypes, implying that they are the result of HIF1 α activation. Together, these results identify pVHL and HIF1 α as key regulators of insulin secretion from pancreatic β cells. They further suggest that changes in the metabolic strategy of glucose metabolism in β cells have profound effects on whole-body glucose homeostasis.

Parts of this doctoral thesis can be found in following publication:

Zehetner, J., Danzer, C., Collins, S., Eckhardt, K., Gerber, P.A., Ballschmieter, P., Galvanovskis, J., Shimomura, K., Ashcroft, F.M., Thorens, B., Rorsman, P., Krek, W. 2008. pVHL is a regulator of glucose metabolism and insulin secretion in pancreatic β cells. *Genes Dev* 22(22).