



Doctoral Thesis

Unravelling Hif1 α function in cardiac hypertrophy

Author(s):

Simka, Tatiana

Publication Date:

2011

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006448389> →

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 NO 19494

Unravelling Hif1 α function in cardiac hypertrophy

A dissertation submitted to the
ETH Zurich
for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
Tatiana Simka
M. Sc. Biochemistry, Technische Universität München, Deutschland
born 02.05.1981
citizen of Germany

accepted on the recommendation of:

Referee: Prof. Wilhelm Krek
Co Referee: Prof. Thierry Pedrazzini

Abstract

Pathologic cardiac hypertrophy is associated with an increased risk of angina, heart attack and even heart failure. Exemplary risk factors for a pathologic enlargement of the heart include stenosis of the aortic valve, hypertension and diabetes. A molecular hallmark of pathologic cardiac hypertrophy is the accumulation of Hif1 α . Its role in the hypertrophic signaling network has not been fully elucidated. Given that Hif1 α is sufficient and necessary for the development of cardiac hypertrophy we first addressed if Hif1 α is also required for the maintenance of the diseased state. Using mice with an inducible heart specific knockout of Hif1 α , we observed no difference in the hypertrophic growth response to pressure overload in between control and knock out animals. Although Hif1 α is required for the development of cardiac hypertrophy, a requirement for Hif1 α in the maintenance of the diseased state could not be detected. The second part of this PhD project aimed at identifying up-stream and down-stream mediators of hypertrophic Hif1 α signaling events in order to position Hif1 α in the complex pro hypertrophic PI3K signaling network. This was achieved by inactivating Hif1 α specifically in murine ventricular cardiomyocytes alone or in combination with Pten, the negative regulator of PI3K signaling. Surprisingly the inhibition of Hif1 α was sufficient to prevent the development of PI3K induced cardiac hypertrophy. We demonstrated a requirement of Hif1 α in the hypertrophic growth response and could show that Hif1 α effects cardiac growth in a cell-autonomous manner and regulates ATP and GTP levels and the pentose phosphate shunt. Additionally we have discovered a novel feedback mechanism involving the regulation of Akt Ser473 phosphorylation by Hif1 α thereby potentially providing a means of regulating cardiac growth capacity. Microarray analysis and subsequent analysis of in vivo samples identified Interleukin18 as potential mediator in this signaling cascade.

Zusammenfassung

Die pathologische Vergrößerung des Herzens bringt ein erhöhtes Risiko einer Angina, eines Herzinfarkts oder sogar von Herzversagen mit sich. Begünstigende Faktoren für eine pathologische Herzhypertrophie sind beispielsweise eine Verengung der Aortenklappe, Bluthochdruck oder Diabetes. Ein molekulares Kennzeichen der pathologischen Herzvergrößerung ist die Akkumulation von Hif1 α . Die Funktion des Transkriptionsfaktors innerhalb des hypertrophen Signalnetzwerks noch nicht vollständig aufgeklärt. Mit dem Wissen, dass die Akkumulation von Hif1 α hinreichend und notwendig für die Entwicklung der Herzhypertrophie ist, haben wir zuerst die Frage gestellt, inwieweit Hif1 α auch für die Erhaltung des pathologischen Zustands benötigt wird. Bei der Untersuchung von Tieren mit einem induzierbaren, herzspezifischen Knockout von Hif1 α konnten wir keinen Unterschied in der druckinduzierten Progression der Herzhypertrophie feststellen. Obwohl Hif1 α bei der Entwicklung der Herzhypertrophie unabdingbar ist, konnten wir nicht nachweisen, dass es für den Erhalt des pathologischen Zustandes benötigt wird. Das Ziel des zweiten Teils dieser Doktorarbeit war es, vor- und nachgeschaltete Mediatoren der Hif1 α abhängigen, pro-hypertrophen Signalkaskaden zu identifizieren um Hif1 α so im PI3K-Signalnetzwerk zu positionieren. Dafür wurde Hif1 α alleine oder in Kombination mit Pten, einem negativen Regulator des PI3K Signalweges, in murinen ventrikulären Herzzellen entfernt. Überraschenderweise war die Inhibition von Hif1 α ausreichend die Entwicklung einer PI3K induzierten Herzhypertrophie zu verhindern. Wir konnten demonstrieren, dass Hif1 α für die hypertrophe Wachstumsantwort benötigt wird und das Hif1 α nicht nur das Zellwachstum sondern auch ATP und GTP Mengen und den Pentose Phosphat Signalweg über zell-autonome Prozesse beeinflusst. Zudem haben wir einen neuen Rückkopplungsmechanismus von Hif1 α auf die Phosphorylierung von Akt Ser473 entdeckt. Dadurch ergibt sich ein neuer, potentieller Mechanismus über den Hif1 α das Wachstum des Herzens regulieren könnte. Eine Expressionsanalyse identifizierte Interleukin 18 als potentielles Bindeglied in diesem Rückkopplungsmechanismus.