

Hairless - a novel transcriptional regulator of adipocyte differentiation

Doctoral Thesis

Author(s):

Kumpf, Susann

Publication date:

2011

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006733290>

Rights / license:

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

DISS. ETH Nr. 19781

**Hairless – a novel transcriptional regulator of
adipocyte differentiation**

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels

DOKTORIN DER WISSENSCHAFTEN
der
ETH ZÜRICH

vorgelegt von
Susann Kumpf

Diplom-Biochemikerin, Universität Potsdam

geboren am 27. September 1982

von Deutschland

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. Wilhelm Krek
Prof. Dr. Romeo Ricci
Prof. Dr. Ruedi Aebersold

2011

3 Summary

The adipose tissue is the largest site in the mammalian body which can store energy in the form of fat and therefore provides an important fuel source for maintaining whole body energy homeostasis. In addition, through the release of specific secretory factors, the so called adipokines, and the secretion of metabolic products such as free fatty acids (FFAs), adipocytes integrate a wide array of biological processes, including nutrient homeostasis, the immune response, blood pressure control, bone mass, thyroid and reproductive function.

Obesity, the uncontrolled accumulation of adipose tissue, is caused by an increasingly predominant sedentary lifestyle accompanied by constant food supply and therefore rising caloric intake. Adiposity represents a key risk factor for a plethora of life-threatening clinical complications summarized under the term “metabolic syndrome”, including dyslipidemia, insulin resistance, hypertension, and inflammation, which concurrently can lead to type II diabetes and atherosclerosis. These metabolic diseases represent some of the largest global health concerns and thus account for seemingly measureless world health costs.

Expansion of the adipose depots occurs through growth of fat cells (adipocytes) and/or enhanced proliferation and differentiation of their progenitors. Modulation of those processes might be an interesting avenue to combat obesity. In fact, much attention has been devoted to the identification of factors that inhibit or promote adipocyte differentiation. Key transcriptional events resulting in the conversion of preadipocytes to adult fat cells have been described. The aim of this study was to identify novel players in adipogenesis, in particular factors that regulate epigenetic events ensuring the dramatic changes in the transcriptional profile.

I initially focused on a novel class of proteins containing JmjC-domains that were attributed histone demethylating activity and that have been recently implicated in cellular differentiation. Out of 24 Jumanji (JmjC)-domain containing proteins screened, one transcript in particular, Hairless (HR), showed the most dramatic transcriptional regulation over the course of adipocyte differentiation. HR is a known corepressor and interacts with nuclear receptors such as the thyroid hormone receptor (TR), the vitamin D receptor (VDR) and the retinoic acid receptor-related orphan receptors (ROR). Based on the phenotype of HR mutant mice and humans, HR has an important role in the skin. The results presented here show a requirement for HR in adipogenesis to occur both *in vitro* as well as *in vivo*. Furthermore, forced expression of HR in non-committed mesodermal cell lines potentiates their capacity to become adipocytes. Investigations concerning the molecular mechanism revealed that HR exerts its pro-adipogenic effect in a cell autonomous manner by regulating the expression of one of the central transcription factors governing adipocyte differentiation: the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ). However, HR function in adipogenesis is independent of the presence of its JmjC-domain, indicating that in adipocyte differentiation HR does not act as a histone demethylase.

Conclusively, the data provide a novel mechanism required for adipogenesis and a potential regulator of mesenchymal cell identity and lineage commitment, thus possibly offering new therapeutic avenues that may interfere with unfavourable energy homeostasis in diabetic patients.

4 Zusammenfassung

Das Fettgewebe ist das größte Organ im Körper eines Säugetiers, welches Energie speichern kann. Es stellt damit eine wichtige Brennstoffquelle für die Erhaltung des Energiegleichgewichts im gesamten Körper dar. Durch die Freisetzung von bestimmten Botenstoffen, den sogenannten Adipokinen, und die Sekretion von Stoffwechselprodukten, wie zum Beispiel freien Fettsäuren, können Adipozyten zusätzlich eine ganze Reihe wichtiger biologischer Prozesse integrieren, unter anderem die Nährstoff-Homeostase, die Immunantwort, Kontrolle des Blutdrucks, Knochenmasse und die Funktion der Schilddrüse und des Reproduktionssystems.

Durch einen zunehmend bewegungsarmen Lebensstil und konstanten Zugang zu Nahrungsmitteln und der damit verbundenen erhöhten Kalorienzunahme entsteht Adipositas, die unkontrollierte Vergrößerung des Fettgewebes. Fettleibigkeit stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine ganze Fülle an lebensbedrohlichen klinischen Komplikationen dar. Diese werden unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst und schließen Dyslipidämie, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Entzündung mit ein. Eines oder mehrerer dieser Symptome zusammen können schließlich zu Typ II Diabetes und Arteriosklerose führen. Stoffwechselerkrankungen sind eines der größten globalen Gesundheitsprobleme und resultieren in scheinbar unermesslichen weltweiten Gesundheitskosten.

Die Vergrößerung des Fettgewebes geschieht entweder durch Fettzellwachstum oder vermehrte Teilung und Differenzierung der Vorläuferzellen. Die Modulation dieser Prozesse stellt eine interessante Strategie zur Bekämpfung der Fettsucht dar. Große Aufmerksamkeit wurde der Identifizierung von Faktoren gewidmet, die die Adipozytendifferenzierung entweder verhindern oder begünstigen. Viele wichtige transkriptionelle Ereignisse, die zur Umwandlung von Präadipozyten in adulte

Adipozyten führen, konnten entdeckt werden. Das Ziel dieser Studie war es neue Regulatoren der Adipogenese aufzuzeigen, mit besonderem Hinblick auf epigenetische Faktoren, die die dramatischen Veränderungen des transkriptionellen Profils während des Differenzierungsprozesses sicherstellen können.

Zunächst legte ich meinen Fokus auf eine neu entdeckte Proteinklasse, den JmjC-Domäne-enthaltenden Proteinen. Ihnen wird histonemethylierende Funktion zugeschrieben und sie wurden erst kürzlich in Zusammenhang mit Zelldifferenzierung gebracht. Von den 24 getesteten JmjC-Domäne-enthaltenden Proteinen zeigte besonders ein Transkript, HR, die dramatischste Regulierung während der Adipogenese. HR ist ein Korepressor und interagiert mit dem Schilddrüsenhormonrezeptor, dem Vitamin-D-Rezeptor und mit RORs. Anhand des Phänotyps von Menschen und Mäusen mit mutantern HR lässt sich auf eine wichtige Funktion von HR in der Haut schließen. Die hier präsentierten Resultate zeigen eine Notwendigkeit für HR in der Adipogenese sowohl *in vitro* als auch *in vivo*. Desweiteren führt eine erzwungene HR-Expression in nicht festgelegten mesodermalen Zellen zu einem erhöhten Potential sich in Adipozyten zu entwickeln. Untersuchungen zur Aufdeckung des molekularen Mechanismus zeigten, dass HR seine zellautonome pro-adipogene Funktion ausübt, indem es die Expression des in der Adipozytendifferenzierung zentralen Transkriptionsfaktors PPAR γ reguliert. Allerdings ist die Funktion von HR in der Adipogenese unabhängig von der JmjC-Domäne. Dies bedeutet, dass HR nicht als Histonemethylase in der Adipozytendifferenzierung agiert.

Zusammenfassend zeigen die Daten einen neuen Mechanismus in der Regulierung der Adipogenese auf und präsentieren einen potentiellen Regulator mesenchymaler Zellidentität. Die Ergebnisse können neue therapeutische Strategien eröffnen um in das unvorteilhafte Energiegleichgewicht von diabetischen Patienten einzugreifen.