

Systematische und funktionelle Analyse der HIF1 α gesteuerten transkriptionellen und metabolischen Reprogrammierung bei Endotoxin-induzierter Kardiomyopathie

Verantwortlicher Betreuer: Prof. Dr. Peter Mirtschink; peter.mirtschink@ukdd.de

1. Hintergrund

Klinisch sehr bedeutsam aber auf molekularer Ebene noch unzureichend studiert ist die Beeinträchtigung der myokardialen Funktion (Kardiomyopathie) als Konsequenz einer akuten systemischen Entzündung. In diesem Rahmen gelten Endotoxine (z.B. LPS) als ein wesentlicher Treiber der Herzfunktionsstörung (1,2). Hierbei spielt eine (überschießende) Aktivierung der angeborenen Immunantwort eine wichtige Rolle.

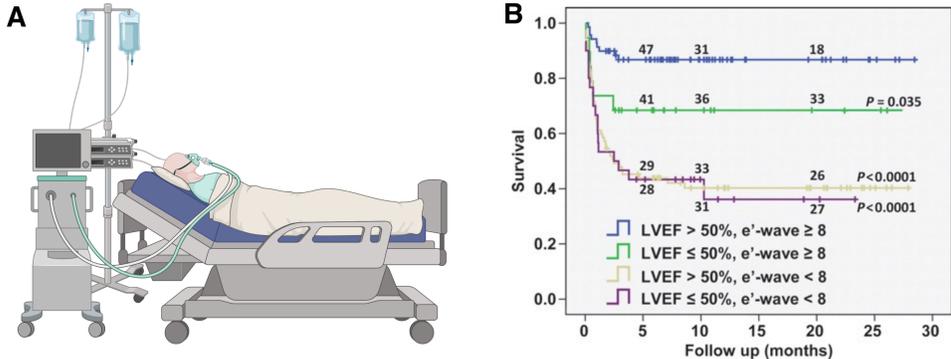


Fig. 1. A, Schemazeichnung eines beatmeten Intensivpatienten. **B**, Kaplan-Meier-Überlebenskurven der entsprechend ihrer Herzfunktion in vier Gruppen eingeteilten Patienten.

HIF1 α reguliert viele intrazelluläre Signalwege (3,4), die u.a. auch in der Aktivierung der angeborenen Immunantwort involviert sind (5). Der Verlauf der LPS-vermittelten Kardiomyopathie und die zugrundeliegende Interaktion zwischen angeborener Immunantwort und Herzmuskelzellen sollen daher in Abhängigkeit der Expression von HIF1 α in Herzmuskelzellen untersucht werden, da HIF1 α für die Zytokinantwort nach LPS-Gabe eine Schlüsselrolle spielt (6).

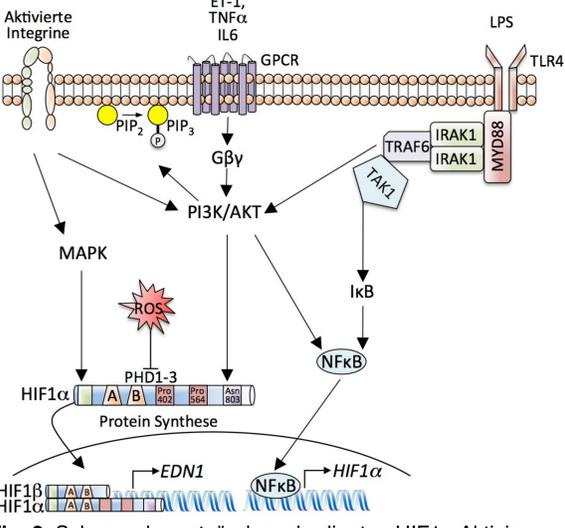


Fig. 2. Schema der entzündungsbedingten HIF1 α Aktivierung.

2. Hypothese und Ziel der Dissertation

Die HIF1 α -vermittelte transkriptionelle und metabolische Reprogrammierung ist eine maladaptive Reaktion der Kardiomyozyten und intrakardialen Zellen der angeborenen Immunität nach Endotoxin-Exposition.

Der Verlauf der LPS-vermittelten Kardiomyopathie und die zugrundeliegende Interaktion zwischen angeborener Immunantwort und Herzmuskelzellen sollen daher in Abhängigkeit der Expression von HIF1 α in Herzmuskelzellen untersucht werden, da HIF1 α für die Zytokinantwort nach LPS-Gabe eine Schlüsselrolle spielt

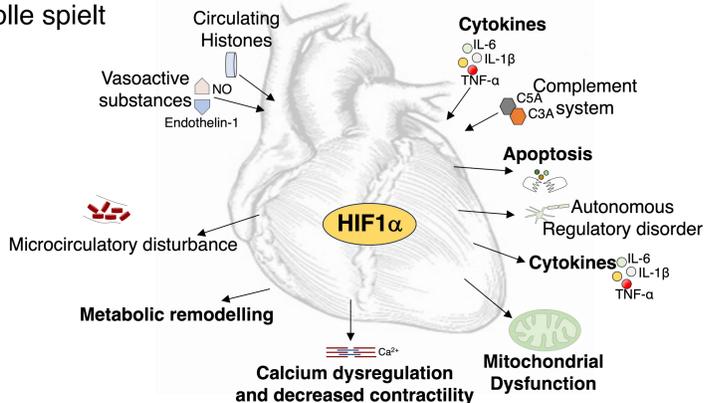
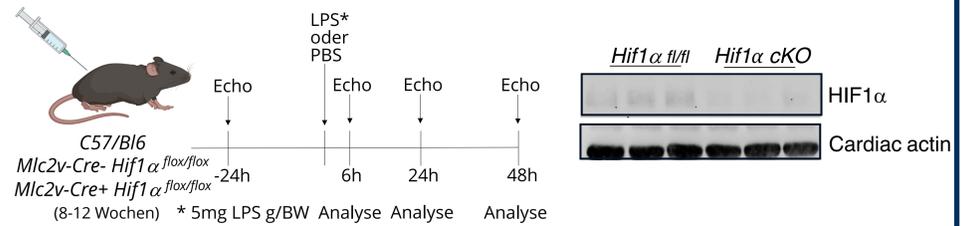


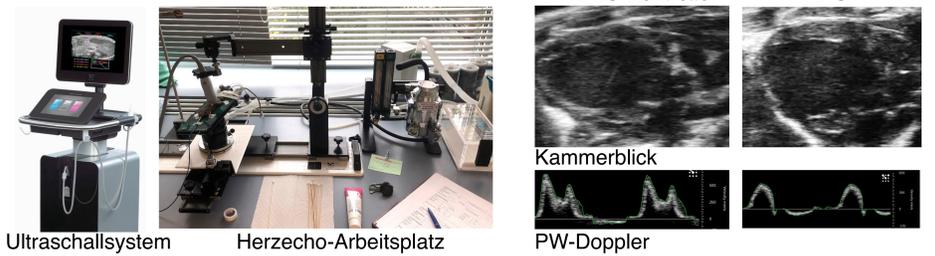
Fig. 3. Möglicher Einfluss von HIF1 α auf die Pathogenese der Endotoxin-induzierten Kardiomyopathie.

3. Methoden

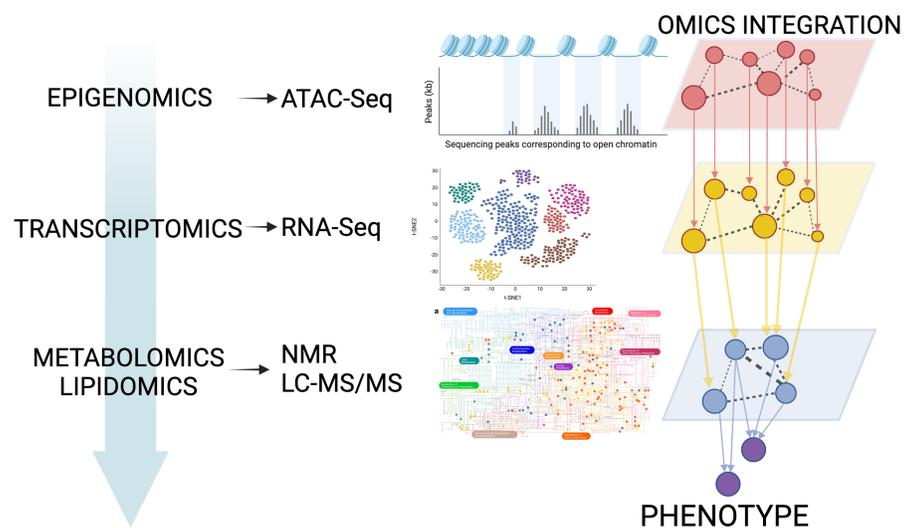
A Mausmodell mit Mauslinien



B Echokardiographie



C Molekulare Phänotypisierung



4. Arbeitsplan

II. Untersuchung HIF1 α -induzierter Stoffwechselwege

- Metabolomextraktion und anschließend metabolische Charakterisierung
- mit Hilfe der Kernspinresonanzspektroskopie in vivo Untersuchung des Metabolismus am 7 T MRT-Scanner

I. Konsequenzen HIF1 α abhängiger Signalkaskaden

- Identifikation der wesentlichen HIF1 α -abhängigen Zytokine
- Entschlüsselung des Einflusses von HIF1 α auf die Pathogenese der Endotoxin-induzierten Kardiomyopathie

III. Untersuchung angeborener Immunzellpopulationen

- Quantifizierung mittels zell-spezifischer Oberflächenantikörper
- Charakterisierung mittels Einzelzellsequenzierung und LC-MS/MS basierten Metabolomics

Literatur

1. Bai T, Hu X, Zheng Y, Wang S, Kong J, Cai L. Resveratrol protects against lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by enhancing SERCA2a activity through promoting the phospholamban oligomerization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Oct;311(4):H1051–62.
2. van Lier D, Geven C, Leijte GP, Pickkers P. Experimental human endotoxemia as a model of systemic inflammation. *Biochimie.* 2019 Apr;159:99–106.
3. Mirtschink P, Jang C, Arany Z, Krek W. Fructose metabolism, cardiometabolic risk, and the epidemic of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2497–505.
4. Mirtschink P, Krishnan J, Grimm F, Sarre A, Hör M, Kayikci M, et al. HIF-driven SF3B1 induces KHK-C to enforce fructolysis and heart disease. *Nature.* 2015;522(7557):444–449.
5. Williams NC, O'Neill LAJ. A Role for the Krebs Cycle Intermediate Citrate in Metabolic Reprogramming in Innate Immunity and Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:141.
6. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* 2010 Oct;40(2):294–309.