

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 143 (2001)

Heft: 9

Artikel: Sauerstoffmangel und Erythropoietin

Autor: Gassmann, M.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-592714>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 13.05.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Sauerstoffmangel und Erythropoietin

M. Gassmann¹

Physiologisches Institut der Universität Zürich

Zusammenfassung

Sauerstoffmangel aktiviert gezielt die Expression von Erythropoietin (EPO) und anderen Hypoxie-regulierten Genen. Die zelluläre Antwort wird über den Hypoxie-induzierbaren Faktor-1 (HIF-1) gesteuert. Unkontrollierte Überexpression von EPO führt zu einem Hämatokritwert von 80%; transgene Mäuse können sich an diese Polyglobulie anpassen.

Schlüsselwörter: Hypoxie – Erythropoietin (EPO) – HIF-1 – Polyglobulie

Reduced oxygenation and erythropoietin

Reduced oxygenation activates specific expression of erythropoietin (EPO) and other hypoxia-regulated genes. The cellular response to hypoxia is mediated by the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Unregulated overexpression of EPO results in a hematocrit value of about 80%; transgenic mice were shown to adapt to this polyglobulia.

Key words: hypoxia – erythropoietin (EPO) – HIF-1 – polyglobulia

Sauerstoffmangel führt zur Neubildung von roten Blutkörperchen

Der in der eingeatmeten Luft vorhandene Sauerstoff ist eine Grundvoraussetzung für die Bereitstellung von Energie in allen Zellen unseres Körpers. Tritt ein Sauerstoffmangelzustand ein, beispielsweise durch das Einatmen sauerstoffarmer Luft im Hochgebirge oder durch unfallbedingten Blutverlust, so ist unser Körper gewappnet: bestimmte Zellen in den Nieren produzieren grosse Mengen des Hormons Erythropoietin (EPO), das

ins Blut abgegeben wird. Via Blutbahn gelangt EPO ins Knochenmark, der Produktionsstätte von Erythrozyten, und kurbelt dort die Reifung der roten Blutkörperchen (Erythropoiese) an (Abb. 1).

Die Funktion des in den Erythrozyten vorhandenen Hämoglobins besteht darin, die eingeatmeten Sauerstoffmoleküle zu binden und via Blutstrom im Körper zu verteilen. Auf diese Weise werden die Zellen im Körper letztlich mit Sauerstoff versorgt. Dieser EPO-gesteuerte Mechanismus reguliert den Hämatokritwert, der beim Säugetier und Mensch im Durchschnitt etwa 40–45% beträgt. Dank Höhenttraining kann ein Sportler kurz vor dem Wettkampf seinen Hämatokritwert (legalerweise) erhöhen, was zu einer höheren Sauerstofftransportkapazität des Blutes führt. Der gleiche Mechanismus funktioniert auch bei Kühen, Ziegen und Schafen, die während der Sommermonate gealpt werden. In der Klinik wird EPO, eines der ersten gentechnologisch hergestellten Medikamente, häufig bei Patienten mit Blutverlust oder bei solchen, die an Niereninsuffizienzen leiden (eigene EPO-Produktion stark vermindert) eingesetzt.

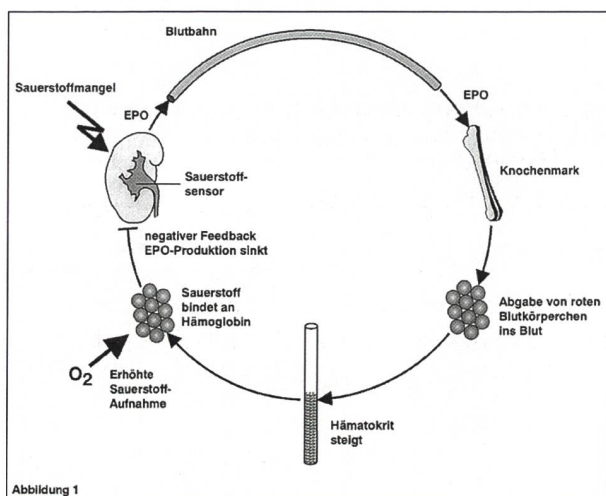


Abbildung 1: Hypoxische Induktion von Erythropoietin (EPO) führt zu einer erhöhten Erythropoiese. Für weitere Einzelheiten siehe Text.

Eisentransport, Blutdruck und Gefässneubildung

Weniger bekannt ist die Tatsache, dass EPO nur eine von vielen möglichen Faktoren darstellt, die

¹ Nach einem Vortrag gehalten am 21. Dezember 2000 anlässlich der Verleihung des Georg-Friedrich-Götz-Forschungspreises der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

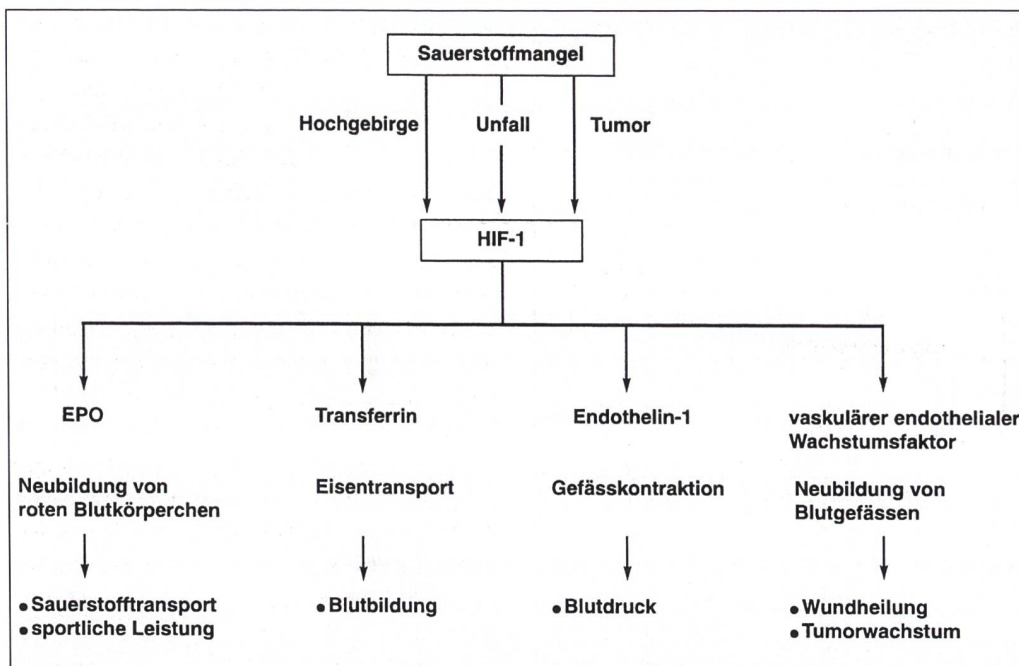


Abbildung 2: Sauerstoffmangel bewirkt einen erhöhten Gehalt an HIF-1, einem Transkriptionsfaktor, der die Synthese von beispielsweise EPO, Transferrin, Endothelin-1 und vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor kontrolliert. Eine ausführliche Auflistung der HIF-1-regulierten Gene findet sich in Wenger und Gassmann (1997) und Camenisch et al. (2001).

der Körper als unmittelbare Antwort auf Hypoxie einsetzen kann (Bunn and Poyton, 1996; Wenger and Gassmann, 1997; Wenger, 2000). Erwähnt sei zum Beispiel das Transferrin (Abb. 2), das Eisen im Blut transportiert. Eisen ist ein wichtiger Bestandteil des Hämoglobins und muss daher bei der Produktion von neuen Erythrozyten zur Verfügung gestellt werden. Es macht also Sinn, dass bei Sauerstoffmangel die Eisentransportkapazität, d.h. die Transferrinmenge, ebenfalls erhöht ist (Röls et al., 1997). Ein weiterer Faktor, der durch Sauerstoffmangel erhöht wird, ist das Endothelin-1 (Abb. 2), das den Blutdruck reguliert, indem es die Kontraktion von Blutgefässen steuert (Camenisch et al., 2001). So bewirkt eine erhöhte Produktion von Endothelin-1 eine Erhöhung des peripheren Widerstandes, was zu einem Anstieg des Blutdruckes führt. Ebenfalls unter Sauerstoffmangel wird der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) reguliert, der in Endothelzellen produziert wird (Ferrara, 1999). Tritt eine Hypoxie auf, führt dieser Wachstumsfaktor zur Entstehung von neuen Blutgefässen (Angiogenese). Dies ist während des ganzen Lebens von grosser Bedeutung, zum Beispiel während der embryonalen Entwicklung (Blutgefässbildung in entstehenden Organen), bei der Wundheilung (Ersatz der verletzten Blutgefässe) oder beim Wachstum von Tumoren. Ein solider Tumor durchläuft während seines Wachstums einen Sauerstoffmangelzustand, der vor allem im Zentrum des Tumors offensichtlich wird (Abb. 3). Um diesen Sauerstoffmangel auszugleichen,

wird VEGF von Tumorzellen hergestellt, was zu einer Vaskularisierung des Tumors führt und somit dessen Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet (Garayoa et al., 2000). Mit anderen Worten, der Tumor benützt die körpereigene Strategie der Angiogenese zur Aufrechterhaltung der eigenen Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr und bewirkt damit sein Wachstum.

HIF-1: Der Dirigent der zellulären Antwort auf Sauerstoffmangel

Wie weiss eine Zelle, dass sie einem Sauerstoffmangel ausgesetzt ist? Alle Zellen unseres Körpers besitzen einen noch unbekannten Sensor für Sauerstoff, der das Signal «Hypoxie» in das Innere der Zelle (Signaltransduktion) weiterleitet (Bunn and Poyton, 1996; Wenger and Gassmann, 1997;

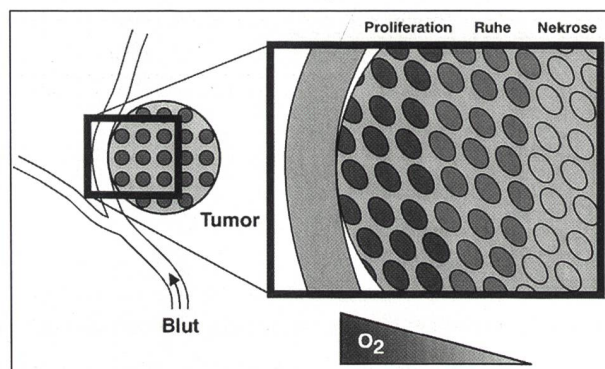


Abbildung 3: Sauerstoffgradient in einem soliden Tumor. Der Sauerstoffpartialdruck nimmt im Innern des Tumors ab.

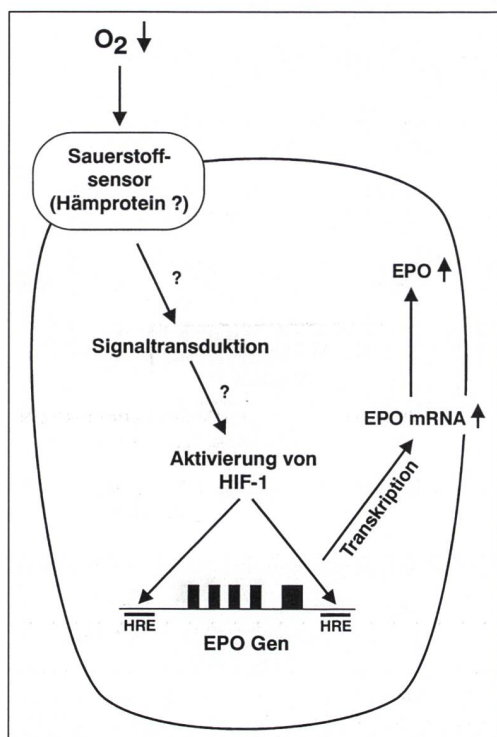


Abbildung 4: HIF-1 aktiviert spezifisch die Transkription der Sauerstoff-regulierten Gene. Das Paradebeispiel eines solchen Gens ist das Erythropoietin (EPO).

Wenger, 2000). Gegenwärtig wird postuliert, dass es sich beim Sauerstoffsensor um ein Hämprotein handeln könnte (Wanner et al., 2000). In der Zelle bewirkt das Signal «Hypoxie» die Aktivierung des sog. Hypoxie-induzierbaren Faktors-1 (HIF-1), der in der Folge in den Zellkern transportiert wird (Abb. 4). Einmal im Nukleus angelangt (Abb. 5), bindet HIF-1 an eine spezifische Sequenz der Hypoxie-regulierten Gene, an das sog. hypoxia-response element (HRE). Die entsprechende Basenpaarsequenz des HRE lautet: $A/GCGTG$ (Wenger and Gassmann, 1997; Camenisch et al., 2001). Seit wenigen Jahren ist nun bekannt, dass Sauerstoff-regulierte Gene ein oder mehrere HREs besitzen. Die Bindung von HIF-1 an das HRE führt zur gezielten Überproduktion von EPO, VEGF, Transferrin, Endothelin-1 und weiteren Faktoren (siehe Wenger and Gassmann, 1997; Camenisch et al., 2001), oder anders ausgedrückt: HIF-1 ist der Dirigent, der das Zusammenspiel der sauerstoffabhängigen Faktoren koordiniert, sobald eine Hypoxie eintritt.

Charakterisierung von HIF-1

HIF-1 besteht aus den zwei Untereinheiten α und β , wobei die sauerstoffabhängige Expression sich auf HIF-1 α beschränkt (Abb. 5). Die Klonierung von HIF-1 β zeigte, dass diese Untereinheit bereits bekannt war und zwar als Heterodimerisierungs-

partner aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) des Dioxinrezeptors, auch als aryl hydrocarbon receptor (AhR) bekannt (Wang et al., 1995; Gassmann et al., 1997). Beide HIF-1 Untereinheiten gehören zur Familie der basic-helix-loop-helix (bHLH) Proteine, die eine sog. PAS-Domäne besitzen. Werden nun Zellen einer Hypoxie ausgesetzt (z.B. menschliche HeLa-Zellen bei 0.5% O_2 für vier Stunden), so wandern beide Untereinheiten einzeln in den Zellkern hinein, heterodimerisieren dort (Chilov et al., 1999) und binden als HIF-1-Komplex an das HRE. HRE ist, wie oben erwähnt, die Sauerstoff-regulierende Sequenz, die sich in unmittelbarer Nähe unserer Zielgene EPO und VEGF befindet. Überrascht hat die Tatsache, dass HIF-1 bei eintretendem Sauerstoffmangel sofort, d.h. innert Sekunden, den betreffenden Zellen zur Verfügung steht (Jewell et al., 2001). Normalisiert sich die Sauerstoffzufuhr, verschwindet HIF-1 innerhalb von wenigen Minuten wieder. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass HIF-1 α nicht auf Transkriptionsebene reguliert wird, sondern via Proteinstabilisierung unter hypoxischen Bedingungen. Dies bedeutet, dass HIF-1 α konstitutiv exprimiert und unter normoxischen Bedingungen gleich wieder abgebaut wird (Huang et al, 1998; Salceda and Caro, 1997). Ganz offensichtlich hat die Natur im Laufe der Evolution einen energetisch aufwändigen Mechanismus entwickelt, der eine sofortige Anpassung an eine verminderte Sauerstoffzufuhr unserer Zellen erlaubt.

HIF-1 α -defiziente Mausfeten sind nicht lebensfähig

Wir haben das Mausgen, das für HIF-1 α kodiert, kloniert (Wenger et al., 1997) und mit Hilfe der gewonnenen Sequenzinformation eine sog.

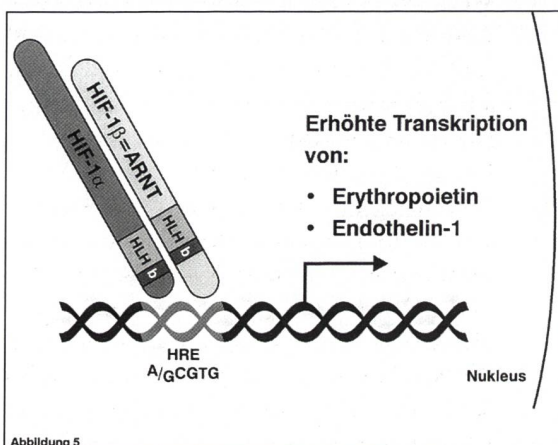


Abbildung 5

Abbildung 5: HIF-1 besteht aus den Untereinheiten HIF-1 α und HIF-1 β = ARNT. Die Heterodimerisierung führt zur DNA-Bindung an die HRE-Sequenz von Hypoxie-induzierten Genen. ARNT aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, bHLH basic-helix-loop-helix.

knock-out Mauslinie hergestellt. Die resultierten homozygot HIF-1 α -defizienten Feten sind nicht entwicklungsfähig und sterben intrauterin ab (Carmeliet et al., 1998; Iyer et al., 1998; Ryan et al., 1998). Diese Feten zeigen gravierende Herz- und Hirnmissbildungen sowie ein fehlendes Blutgefäßnetz. Offensichtlich ist HIF-1 α ein nicht redundanter, lebenswichtiger Faktor, der nicht durch HIF-2 α oder HIF-3 α ersetzt werden kann. Diese letzteren Faktoren werden, im Gegensatz zu HIF-1 α , nicht ubiquitär exprimiert (Ema et al., 1997; Gu et al., 1998). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass HIF-1 und indirekt der Sauerstoffpartialdruck eine äusserst wichtige Funktion im sich entwickelnden Fetus haben (Gassmann et al., 1996; Bichet et al., 1999; Caniggia et al. 2000).

Eine EPO-überexprimierende Maus mit einem Hämatokrit von 80%

Abgesehen von der HIF-1-gesteuerten EPO-Expression interessierte uns die Auswirkung einer hohen EPO-Plasmakonzentration auf den Gesamtorganismus. Zur Untersuchung der Wirkung einer erhöhten Anzahl von Erythrozyten auf die Blutgefässe diente eine transgene Maus, die EPO überexprimierte. Das gewählte Transgen enthielt die humane EPO cDNA, die konstitutiv vom platelet-derived growth factor (PDGF) Promotor exprimiert wurde (Ruschitzka et al., 2000).

Die transgenen Mäuse hatten im Vergleich zu den normalen Kontrolltieren einen etwa 20-mal erhöhten EPO-Gehalt im Blut. Dieser erhöhte Gehalt führte zu einer massiv gesteigerten Produktion von Erythrozyten, zu einer Verdoppelung des Blutvolumens und zu einem Anstieg des Hämatokrits von rund 42% auf etwa 80%. Trotz einer Verdoppelung der Erythrozytenzahl und einem Hämatokritwert von 80% (!) verhielten sich diese Mäuse die ersten neun Monaten unauffällig und zeigten, trotz der hohen Blutviskosität, keine Erhöhung des Blutdruckes und der Herzfrequenz (Wagner et al., 2001). Offensichtlich ist die Maus in der Lage, mit dieser extremen Blutviskosität zu leben. Weitere Untersuchungen dieser Mäuse, die in enger Zusammenarbeit mit der Kardiologie des Universitätsspitals Zürich erfolgte, ergaben jedoch, dass die Blutgefässe stark dilatiert und die Produktion des körpereigenen, vasodilatierenden Gases Stickstoffmonoxid (NO) in den endothelialen Zellen stark erhöht waren (Ruschitzka et al., 2000). Nach Behandlung dieser Mäuse mit L-NAME, einem Inhibitor der NO-Synthase, stellte sich eine baldige Hypertonie ein, die gefolgt war von einer kardialen Dekompensation und dem Tod der Tiere. Insgesamt lieferten diese Beobachtungen den ersten Beweis,

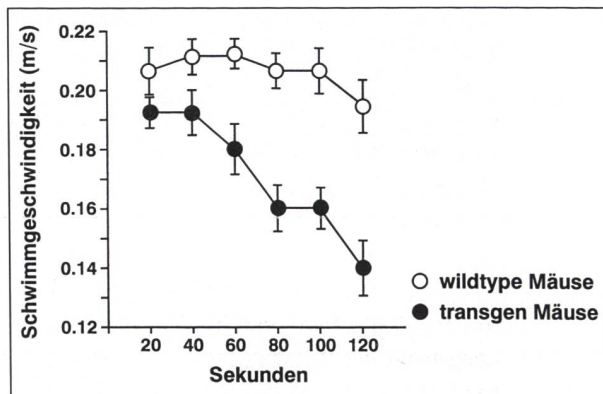


Abbildung 6: Schwimmleistungstest in EPO-überexprimierenden Mäusen mit hohem Hämatokrit im Vergleich zu wildtyp Geschwistertieren.

dass NO eine schützende Rolle im lebenden Organismus ausübt. Weitere Experimente stehen nun an, wie zum Beispiel das Testen verschiedener blutdruckregulierender Medikamente, die Quantifizierung der Endothelin-1-Produktion, die Untersuchung der Blutgerinnung sowie die Bestimmung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes.

Trotz hohem Hämatokrit schlechte Leistung

Es lag auf der Hand, die «sportliche Leistung» der transgenen Maus mit einem Hämatokrit von 80% zu bestimmen. So wurde in Zusammenarbeit mit dem Anatomischen Institut der Universität Zürich die Schwimmgeschwindigkeit der Tiere zwei Minuten lang mit Hilfe einer Digitalkamera aufgenommen. Im Vergleich zu den Wildtyp-Kontrollgeschwistern konnten die transgenen Tiere während 40 Sekunden die Schwimmgeschwindigkeit aufrecht erhalten. Danach aber nahm die Schwimmleistung rapide ab (Abb. 6), da – so unsere Vermutungen – durch die Blutviskosität der Transport in den Blutgefässen stark beeinträchtigt wurde. Trotz der hohen Sauerstofftransportkapazität ist also die «sportliche Leistung» der Tiere massiv eingeschränkt.

Was bedeutet diese Grundlagenforschung für den Patienten?

Ein Herzinfarkt oder ein Hirnschlag entsteht, wenn kleinere oder grössere Regionen der Herzmuskulatur bzw. des Gehirns für eine bestimmte Zeit ungenügend mit Sauerstoff versorgt werden (Ischämie). Es wird versucht, bei Patienten nach Herzinfarkt bzw. Hirnschlag die natürliche Reaktion auf Sauerstoffmangel zu intensivieren, in dem HIF-1 in die geschädigte Region eingebracht

wird. Als Alternative zu HIF-1 werden andere sauerstoffabhängige Faktoren eingesetzt wie beispielsweise VEGF, das die Gefässneubildung beschleunigt, oder EPO, das gemäss unseren Forschungsdaten eine schützende Funktion auf die Gehirnzellen haben könnte (Digicaylioglu et al., 1995; Marti et al., 1996; Wiessner et al. 2001).

Therapeutische Ansätze aus der Grundlagenforschung ergeben sich ebenfalls bei der Wundheilung. Blutgefässe sind in der unmittelbaren Umgebung der Wundränder beschädigt. Zugabe von HIF-1 oder VEGF könnte den Heilungsprozess beschleunigen. Dies ist bei schweren Verletzungen, wie beispielsweise schweren Verbrennungen, sehr wichtig. Anders steht es mit kleineren Wunden, bei denen das kosmetische Resultat im Vordergrund steht. Hier wäre eher eine Verlangsamung des Wundverschlusses erwünscht. In einer Zusammenarbeit mit dem Kinderspital Zürich gehen wir gegenwärtig der Frage nach, warum Wunden bei einem Fetus narbenfrei verheilen, d. h. regenerieren, während beim Erwachsenen diese Regenerationsfähigkeit nicht mehr vorhanden ist und es somit zur Narbenbildung kommt. Erste Experimente lassen vermuten, dass die sauerstoff-

arme Umgebung, in welcher sich der frühe Fetus normalerweise entwickelt, eine wichtige Rolle spielen könnte (Scheid et al., 2000). Gelingt es, diesen Mechanismus zu entschlüsseln, öffnen sich ganz neue Ansätze zur Wundbehandlung.

Bei der Tumorentstehung wird zur Zeit die Hypothese getestet, ob die gezielte Zerstörung von HIF-1 das Tumorstadium verlangsamen oder gar stoppen kann. Im Mausmodell konnte beobachtet werden, dass Tumore, die kein HIF-1 produzieren, markant langsamer wachsen als solche, die HIF-1 besitzen (Ryan et al., 1998; 2000).

Dank

Für die redaktionelle Bearbeitung des vorliegenden Manuskripts bedanke ich mich bei B. Egli, M. Coppetti und R. Thun. Ohne tatkräftigen Einsatz der Mitglieder unserer Arbeitsgruppe und ohne finanzielle Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds sowie vieler Stiftungen und Spenden wäre unsere Forschungsarbeit nicht möglich gewesen. Bei allen möchte ich mich hiermit ganz herzlich bedanken.

Literatur

- Bichet S., Wenger R.H., Camenisch G., Rolfs A., Ehleben W., Porwol T., Acker H., Fandrey J., Bauer C., Gassmann M.: Oxygen tension modulates α -globin switching in embryoid bodies. *FASEB J.* 1999, 13: 285–295.
- Bunn H.F., Poyton R.O.: Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol. Rev.* 1996, 76: 839–885.
- Camenisch G., Stroka D.M., Gassmann M., Wenger R.H.: Attenuation of HIF-1 DNA-binding activity limits hypoxia-inducible endothelin-1 expression. *Eur. J. Physiol.* 2001 (in press).
- Caniggia I., Mostachfi H., Winter J., Gassmann M., Lye S.J., Kuliszewski M., Post M.: Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation via TGF β . *J. Clin. Invest.* 2000, 105: 577–587.
- Carmeliet P., Dor Y., Herbert J.M., Fukumura D., Brusselmans K., Dewerchin M., Neeman M., Bono F., Abramovitch R., Maxwell P., Koch C.J., Ratcliffe P., Moons L., Jain R.K., Collen D., Keshet E.: Role of HIF-1 in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998, 394: 485–490.
- Chilov D., Camenisch G., Kvietikova I., Ziegler U., Gassmann M., Wenger R.H.: Induction and nuclear translocation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): heterodimerization with ARNT is not necessary for nuclear accumulation of HIF-1 α . *J. Cell Sci.* 1999, 112: 1203–1212.
- Digicaylioglu M., Bichet S., Marti H.H., Wenger R.H., Rivas L.A., Bauer C., Gassmann M.: Localization of specific erythropoietin binding sites at defined areas of the mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 93: 2867–2872.
- Ema M., Taya S., Yokotani N., Sogawa K., Matsuda Y., Fujii-Kuriyama Y.: A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1 α regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94: 4273–4278.
- Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1999, 237: 1–30.
- Garayoa M., Martinez A., Lee S., Pio R., An W.G., Neckers L., Trepel J., Montuenga L., Ryan H., Johnson R., Gassmann M., Cuttitta F.: hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) upregulates adrenomedullin expression in human tumor cell lines during oxygen deprivation. A possible promotion mechanism of carcinogenesis. *Mol. Endocrin.* 2000, 14: 848–862.
- Gassmann M., Fandrey J., Bichet S., Wartenberg M., Marti H.H., Bauer C., Wenger R.H., Acker H.: Oxygen supply and oxygen-dependent gene expression in differentiating embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93: 2867–2872.
- Gassmann M., Kvietikova I., Rolfs A., Wenger R.H.: Oxygen- and dioxin-regulated gene expression in mouse hepatoma cells. *Kidney Int.* 1997, 51: 567–574.
- Gu Y.Z., Moran S.M., Hogenesch J.B., Wartman L., Bradfield C.A.: Molecular characterization and chromosomal localization of a third α -class hypoxia inducible factor subunit, HIF3 α . *Gene Expr.* 1998, 7: 205–213.
- Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F.: Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O $_2$ -dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95: 7987–7992.
- Iyer N.V., Kotch L.E., Agani F., Leung S.W., Laughner E., Wenger R.H., Gassmann M., Gearhart J.D., Lawler A.M., Yu A.Y., Semenza G.L.: Cellular and developmental control of O $_2$ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev.* 1998, 12: 149–162.

Jewell U.R., Kvietikova I., Scheid A., Bauer C., Wenger R.H., Gassmann M.: Induction of HIF-1 α in response to hypoxia is instantaneous. *FASEB J.* 2001, 15:1312–1314.

Marti H.H., Wenger R.H., Rivas L.A., Straumann U., Digi-caylioglu M., Henn V., Yonekawa Y., Bauer C., Gassmann M.: Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur. J. Neurosci.* 1996, 8: 666–676.

Rolfs A., Kvietikova I., Gassmann M., Wenger R.H.: Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J. Biol. Chem.* 1997, 272: 20055–20062.

Ruschitzka, F.T., Wenger R.H., Stallmach T., Quaschnig T., de Wit C., Wagner K., Labugger R., Kelm M., Noll G., Rüllicke T., Shaw S., Lindberg R.L.P., Rodenwaldt B., Lutz H., Bauer C., Lüscher T.F., Gassmann M.: Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97: 11609–11613.

Ryan H.E., Lo J., Johnson R.S.: HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J.* 1998, 17: 3005–3015.

Ryan E.H., Poloni M., McNulty W., Elson D., Gassmann M., Arbeit J.M., Johnson R.S.: Hypoxia inducible factor-1 α is a positive factor in solid tumor growth. *Cancer Res.* 2000, 60: 4010–4015.

Salceda S., Caro J.: Hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J. Biol. Chem.* 1997, 272: 22642–22647.

Scheid A., Wenger R.H., Christina H., Camenisch I., Ferenc A., Stauffer U.G., Gassmann M., Meuli M.: Hypoxia-regulated gene expression in fetal wound regeneration and adult wound repair. *Pediatr. Surg. Int.* 2000, 26: 232–236.

Wagner K.F., Katschinski D.M., Hasegawa J., Leffler D., Meller B., Gembruch U., Schramm U., Jelkmann W., Gassmann M., Fandrey J.: Chronic inborn erythrocythemia leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. *Blood* 2001, 97: 536–542.

Wanner R.M., Spielmann P., Stroka D.M., Camenisch G., Camenisch I., Scheid A., Houck D.R., Bauer C., Gassmann M., Wenger R.H.: Epilones induce erythropoietin expression via hypoxia-inducible factor-1 α activation. *Blood* 2000, 96: 1558–1565.

Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L.: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92: 5510–5514.

Wenger R.H., Gassmann M.: Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1. *Biol. Chem.* 1997, 378: 609–616.

Wenger R.H., Rolfs A., Kvietikova I., Gassmann M.: The mouse gene for hypoxia-inducible factor-1 α : genomic organization and characterization of an alternative first exon and 5' flanking sequence. *Eur. J. Biochem* 1997, 246: 155–165.

Wenger R.H.: Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. *J. Exp. Biol.* 2000, 203: 1253–1263.

Wiessner C., Allegrini P.R., Ekatodramis D., Jewell U.R., Stallmach T., Gassmann M.: Increased cerebral infarct volumes in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001, 7: 857–864.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. vet. Max Gassmann, FVH, Physiologisches Institut und Institut für Veterinär-Physiologie der Universität Zürich, 8057 Zürich, E-Mail: maxg@access.unizh.ch

Manuskripteingang: 4. Dezember 2000

In vorliegender Form angenommen: 20. Februar 2001

TWIXTEL*
*AUTOMATISCHE ÜBERNAHME VON ADRESSEN

**DIANA
VETERA**
ZÜRICH FRANKFURT LINDAU

SEMIR AG Veterinärinformatik
Gutstrasse 3, 8055 Zürich
T 01 4505454, F 01 4505445
www.diana.ch, office@diana.ch