

Debora Call

Dr. med.

## **Drug targeting of hepcidin expression**

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. Martina U. Muckenthaler

Weltweit sind Millionen an Patienten von Eisenstoffwechselerkrankungen betroffen und unser Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen ist noch lückenhaft. Mit den aktuell im klinischen Alltag eingesetzten symptomatischen Behandlungsstrategien gelingt es nicht, eine überschießende Hepcidinantwort bzw. ein Hepcidinmangel als primäre Ursache der Erkrankungen zu behandeln.

Ziel meines Projekts war es, anhand von Daten aus einem genom-weiten, funktionellen RNAi Screening Hepcidinregulatoren zu identifizieren, welche ihrerseits durch bereits zugelassene Arzneimittel beeinflusst werden können. Eine somit entwickelte medikamentöse Hepcidinmodulation durch „drug repurposing“ würde die Behandlungsperspektiven für viele Erkrankungen des Eisenstoffwechsels revolutionieren.

In dieser Studie konnte ich neun Gene identifizieren, welche in reproduzierbarer Weise Hepcidin mRNA Spiegel *in-vitro* modulieren: die Hepcidinaktivatoren NQO2, PTGIS, MPRG, FER, PLCB3, OSBPL10 and SLC22A8 sowie die beiden Hepcidinrepressoren RARB und HDAC3.

Ich konnte zeigen, dass durch eine Behandlung von HuH-7 Zellen mit Diclofenac, Imatinib und HDACi (u.a. Vorinostat), welche die Gene PTGIS, NQO2 and HDAC3 beeinflussen, Hepcidin mRNA-Spiegel moduliert werden können. Ebenso haben Amiloride, Sorafenib und Spironolactone Einfluss auf Hepcidin mRNA Level, wobei die molekularen Mechanismen weitestgehend unklar bleiben. Ein suppressiver Effekt auf Hepcidin in HuH-7 Zellen konnte durch Behandlung mit Spironolacton und Imatinib nachgewiesen werden, während Amiloride, Diclofenac, mehrere HDAC3-Inhibitoren und Sorafenib Hepcidin mRNA-Spiegel erhöhen.

Limitierender Faktor für den Einsatz neuer Pharmaka in Eisenstoffwechselstörungen ist das Nebenwirkungsprofil der Medikamente. Unter diesem Aspekt könnte der Einsatz von Amiloride, Spironolactone und insbesondere Diclofenac eine im klinischen Alltag

praktikable Behandlungsstrategie darstellen. Weitere in-vivo Studien sind nötig um den hier beobachteten Effekt zu bestätigen.

Von besonderem molekularbiologischen Interesse ist HDAC3, welcher als neuer, potenter Heparidinsuppressor identifiziert werden konnte. HDAC3 könnte eine potentielle Rolle in der beobachteten circadianen Rhythmik von Heparidinspiegeln spielen. Der molekulare Signalweg ist noch unbekannt, und es bleibt offen, ob HDAC3 in den bisher bekannten Heparidin-regulierenden Signalwegen eingliedert werden kann, oder ob dies ein neuer, noch unbekannter Signalweg darstellt.