

Einfluss des *de novo* Verlusts von DNMT3A auf alternatives Splicing in hämatopoetischen Stammzellen (Abstract 1)

<https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102398.html>

Fragestellung

Wie beeinflusst die *de novo* DNS Methyltransferase DNMT3A den Erhalt normaler hämatopoetischer Stammzellen?

Hintergrund

Die *de novo* DNS Methyltransferase DNMT3A spielte eine entscheidende Funktion beim Erhalt der normalen Hämatopoese. Mutationen von DNMT3A führen zu verstärkter Selbsterneuerung hämatopoetischer Stammzellen und zu einem Differenzierungsblock. DNMT3A Mutation treten bei MDS und bei AML auf. Der Wirkmechanismus von DNMT3A in Stammzellen ist unklar.

Ergebnisse

In einer Serie von Experimenten identifizierten die Autoren zunächst Proteine, mit denen DNMT3A interagiert. Dazu gehören Faktoren der Chromatinregulation, von Splicing Faktoren und von Ribosomen. Für die Interaktion mit Splicing Faktoren ist das N-terminale Ende von DNMT3A entscheidend. Im DNMT3A -Knockout-Mausmodell beobachten die Autoren verstärkt alternatives Splicing in Genen der Selbsterneuerung und der Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen. Unter Verwendung der CRISPR/Cas9-Technologie eliminierten die Autoren DNMT3A aus hämatopoetischen Stammzellen und transferierten diese in NOD SCID Mäuse. Nach 3 Monaten zeigten die Stammzellen aberrierendes alternatives Splicing und verstärktes Beibehalten von Introns.

Zusammenfassung der Autoren

DNMT3A interagiert mit Splicing Faktoren und beeinflusst das alternative Splicing in hämatopoetischen Stammzellen. Verlust von DNMT3A führt zu „spliceosome sickness“. Hemmung mit Spliceosome-Inhibitoren könnte eine neue Form der Targeted Therapy sein.

Kommentar

Die Experimente zeigen, wie DNMT3A den Erhalt hämatopoetischer Stammzellen beeinflusst und wie der Verlust von DNMT3A zur Entstehung von MDS und sekundärer AML führt.