

Julian Zoller

Dr. med.

## **Epigenetische Interaktionen zwischen kleinen, nicht kodierenden RNA-Molekülen und Chromatin in AML-Zellen**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow

Die akute myeloische Leukämie ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks, deren Ursprung in einer klonalen Proliferation hämatopoetischer Stammzellen liegt. Obschon moderne Therapiekonzepte die Prognose während der vergangenen Jahrzehnte deutlich verbessern konnten, bleibt die AML weiterhin eine oft unheilbare Erkrankung. SnoRNAs und ihre mögliche Rolle in der Pathogenese maligner Zellen stellen zum gegenwärtigen Zeitpunkt einen blinden Fleck im Verständnis neoplastischer Erkrankungen dar. SnoRNAs bilden eine Gruppe kleiner, meist 60-300 bp langer nicht proteinkodierender RNAs, welche in die Hauptklassen C/D-box- und H/ACA-box snoRNAs aufgeteilt sind. Während die peritranskriptionellen 2'-O-Methylierung ribosomaler RNA und C/D-box snoRNAs in der AML1-ETO positiven AML als kritische Determinante der Leukämogenese ausgemacht werden konnte, ist ihr epigenetischer Einfluss weitestgehend unbekannt. In dieser Arbeit wurden **Epigenetische Interaktionen zwischen kleinen, nicht kodierenden RNA-Molekülen und Chromatin in AML-Zellen** untersucht, um mögliche Genexpression-modulierende Mechanismen aufzudecken und so zu einem besseren Verständnis dieser Erkrankung beizutragen.

Durch RNA-Immunpräzipitation wurde das Histon-assoziierte Vorkommen kleiner RNAs mit spezifischen Histonmodifikationen untersucht. Mit Hilfe der iMARGI-Methode (*Systematic Mapping of RNA-Chromatin Interactions In Situ*) wurde mittels eines DNA-Linkers Chromatin-assoziierte RNA an ihren Interaktionsort gebunden, um so eine umfassende Einsicht in die RNA-Chromatin-Interaktionen mittels Sequenzierung zu gewinnen. Ferner wurde durch die gezielte Anreicherung von snoRNAs innerhalb der iMARGI-Bibliothek eine Verbesserung der Methode etabliert, um der bisherigen Begrenzung der Sequenziertiefe zu begegnen bzw. die Untersuchung von RNAs mit niedriger Abundanz zu ermöglichen.

SnoRNAs konnten innerhalb der untersuchten Histonmodifikationen als die insgesamt am häufigsten gebundene Gruppe kleiner RNAs ausgemacht werden. Hierbei konnte zum einen ein reduziertes Vorkommen bei der Histonmodifikation H3K4me1, zum anderen ein überschneidendes Bindungsmuster zwischen H3K4me3 und H3K27Ac dargestellt werden. Bei

der Betrachtung transaktiver snoRNAs, welche zuvor amplifiziert wurden, zeigte sich eine Assoziation interchromosomaler Bindungen zu Introns und intergenischen Bereichen, welche zu einem großen Teil den Genloci anderer ncRNAs, insbesondere lncRNAs entsprachen. Anhand der in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse und unter Berücksichtigung weiterer artenübergreifender Hochdurchsatzanalysen, welche zeigten, dass snoRNAs beim Menschen und bei anderen Lebewesen in angereicherter Form chromatingebunden vorliegen, lässt sich schließen, dass es sich bei diesen snoRNA-Chromatin Interaktionen um einen evolutionär konservierten Mechanismus der Chromatinstrukturregulation handeln könnte, dessen pathogenetischer Einfluss innerhalb der dysregulierten snoRNA Expression in multiplen neoplastischen Erkrankungen weiterer Untersuchungen bedarf.