

Jianglong Xia

Dr. med.

Functions of GRIK5 and SHANK3 in Hematopoietic Stem Cells and Acute Myeloid Leukemia

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktormutter: Dr. med. Caroline Pabst

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist durch einen Differenzierungsblock und unkontrollierte Proliferation von unreifen hämatopoetischen Vorläuferzellen gekennzeichnet. Selbsterneuernde Leukämie-Stammzellen (LSCs) initiieren die Krankheit und können auf Grund ihrer Eigenschaften, die denen gesunder hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPCs) ähneln, zu einem Rezidiv führen. Der Glutamatrezeptor GRIK5 und das Gen SHANK3 korrelieren mit einem besonders hohen Anteil an LSCs in Blut- und Knochenmarkproben von AML Patienten.

Diese Promotionsarbeit hatte zum Ziel, die funktionelle Rolle von GRIK5 und SHANK3 in normalen HSPCs und AML-Zellen, sowie die zugrundeliegenden molekularen Mechanismus zu verstehen. Es zeigte sich, dass eine Herunterregulation von GRIK5 und SHANK3 essentiell ist für Proliferation, Differenzierung und das Überleben von gesunden HSPCs und leukämischen Zellen. Über globale Proteinanalysen konnten neue Bindungspartner (u.a. Splicingfaktoren) von SHANK3 identifiziert werden. RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) lieferte wertvolle neue Einblicke in die von GRIK5 und SHANK3 regulierten Signaltransduktionswege. Für GRIK5 konnte eine bisher unbekannte Rolle im NOTCH-Signalweg identifiziert werden. Mittels Western Blot ließ sich bestätigen, dass GRIK5 zum Abspalten der intrazellulären, aktiven Domäne von NOTCH1 beiträgt.

Über Immunfluoreszenz- (IF) Färbungen zeigte sich, dass SHANK3 kleine, im Zellkern lokalisierte Granula bildet. Über genetische Veränderung der Wildtypstruktur des Proteins konnten diejenigen Gensequenzen identifiziert werden, die für die Translokation in den Zellkern

und die Bildung der Granula verantwortlich sind. Weitere Analysen weisen darauf hin, dass SHANK3 auf diese Weise indirekt auf posttranskriptionelle Regulation Einfluss nimmt. Zusammenfassend konnten für GRIK5 und SHANK3 essentielle und nicht überlappende Funktionen für LSCs und HSPCs identifiziert werden.