

Dissecting the role of UBQLNs in genome stability and cancer

Autor: Jonas Goergens

Prüfungsdatum: 25.01.2024

Erstprüfer: Dr. Ron Jachimowicz

Zweitprüfer: Prof. Dr. Kay Hofmann

Schlagwörter: DNA-Reparatur, Lungenkrebs, Mausmodell, Proteasom, Ubiquitin, UBQLN

Keywords: DNA repair, lung cancer, mouse model, proteasom, ubiquitin, UBQLN

Zusammenfassung deutsch:

DNA-Doppelstrangbrüche zählen zu den schädlichsten DNA-Läsionen, die eine dringende Reparatur erfordern. Dafür existieren zwei streng regulierte und miteinander verbundene Reparaturwege, die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) und nichthomologes End Joining (NHEJ). Ungleichgewichte zwischen diesen Wegen werden mit genomischer Instabilität und Krebs in Verbindung gebracht. Zuvor war der proteasomale Shuttling-Faktor UBQLN4 als regulatorisches Element bei der Wahl des DSB-Reparaturwegs identifiziert worden, was die Frage aufwarf, ob weitere Mitglieder der UBQLN-Proteinfamilie an der Regulierung der DNA-Reparatur beteiligt sind.

In dieser Studie entdeckte ich einen Genominstabilitätsphänotyp, der durch den Verlust von UBQLN1 verursacht wird. Darüber hinaus fand ich heraus, dass UBQLN1 mit prominenten HRR-Faktoren interagiert und eine aberrante UBQLN1-Expression die HRR beeinträchtigt, was auf eine Rolle von UBQLN1 bei der Regulierung der DSB-Reparatur hindeutet. Darüber hinaus habe ich festgestellt, dass eine Überexpression von UBQLN4 mit der Aggressivität von nicht-kleinzelligen Lungenadenokarzinomen korreliert und eine gezielte Empfindlichkeit gegenüber PARP1-Inhibition verursacht.

Zusammenfassung englisch:

DNA double stranded breaks (DSBs) are counted amongst the most deleterious DNA lesions, necessitating urgent repair. For this, two tightly regulated and interconnected repair pathways exist, homologous recombination repair (HRR) and non-homologous end joining (NHEJ). Disbalances in these pathways have been associated with genomic instability and cancer. Previously, the proteasomal shuttling factors UBQLN4 had been identified as a regulatory element in DSB repair pathway choice, raising the question whether more members of the UBQLN protein families were involved in DNA repair regulation.

In this study, I discovered a genome instability phenotype caused by loss of UBQLN1. Furthermore, I found UBQLN1 to interact with prominent HRR factors and aberrant UBQLN1 expression to impair HRR, suggesting a role of UBQLN1 in DSB repair regulation. Moreover, I found overexpression of UBQLN4 to correlate with aggressiveness in non-small cell lung adenocarcinoma, as well as a targetable sensitivity to PARP1 inhibition.