

Protein UBQLN4 beeinflusst DNA-Reparatur

Die Arbeitsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Christian Reinhardt, Klinik I für Innere Medizin, hat ein Protein identifiziert, das den Reparaturweg von DNA-Schäden maßgeblich beeinflusst und einen neuen Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Tumorthherapie ermöglicht. Die Ergebnisse wurden heute (03.01.2019) in der renommierten Fachzeitschrift Cell veröffentlicht.

Tagtäglich wird unsere DNA sowohl durch äußere als auch innere Faktoren beschädigt. Bei der Entscheidung, wie Brüche in der DNA behoben werden sollen, müssen Zellen zwischen zwei unterschiedlichen Reparaturwegen wählen. Der eine Reparaturweg ist für die Zelle zwar mühelos aber störanfällig, der andere aufwändig und nicht immer möglich. Das Urteil ist wichtig, denn eine falsche Entscheidung könnte weitere DNA-Schäden verursachen und zur Entstehung von Krebs führen.

Wissenschaftler der Uniklinik Köln fanden nun heraus, dass das Protein UBQLN4 die Entscheidung über das Einschlagen beider Reparaturwege maßgeblich steuert. Der Verlust dieses Proteins begünstigt die fehlerfreie Reparatur, das übermäßige Vorhandensein unterdrückt diese. Die Abhängigkeit einer intakten, fehlerfreien Reparatur wird bereits heute in der Behandlung von Tumoren klinisch eingesetzt. Mutationen in Genen der fehlerfreien Reparatur (z.B. BRCA1 oder BRCA2), die häufig in Ovar- und Mamma-Karzinomen auftreten, führen zu einem sehr guten Ansprechen auf PARP1-Inhibitoren.

„In zahlreichen aggressiven Tumoren der Lunge, der Haut, aber auch bei bösartigen Tumoren des Nervengewebes von Kindern haben wir eine erhöhte Menge von UBQLN4 in den Krebszellen gefunden“, sagt Dr. Ron Jachimowicz, Erstautor dieser Studie, die nun im renommierten Fachjournal Cell erschienen ist. „Die daraus resultierende Hemmung der fehlerfreien Reparatur bietet uns möglicherweise einen molekularen Ansatzpunkt, um diese aggressiven Tumore in Zukunft mit PARP1-Inhibitoren effektiver zu behandeln.“

Das internationale Forscherteam bestehend aus Wissenschaftlern der Länder Spanien, Israel, USA und Deutschland wurde durch die Identifikation mehrerer, von Geburt an erkrankter Kinder auf das Protein UBQLN4 aufmerksam.

„Die Genanalyse ergab, dass bei diesen Kindern eine einzelne Mutation für das Vorliegen ihrer Erkrankung verantwortlich ist. Diese Mutation im UBQLN4-Gen führte zum kompletten Verlust des Proteins“, sagt Prof. Reinhardt, Leiter dieser Studie. „UBQLN4 ist ein kleines Protein welches dabei hilft, andere Proteine zum Proteasom, der Abbaufabrik der Zelle, zu bringen“, so Prof. Reinhardt weiter. Um den genauen Mechanismus von UBQLN4 in der Reparatur von DNA-Schäden zu verstehen, verursachte sein Team absichtlich DNA-Schäden in isolierten Zellen der Patienten, als auch in genetisch veränderten Zellen und verfolgte die Reparatur der DNA-Schäden im Detail.

„Wir konnten beobachten, wie der Verlust von UBQLN4 in der Zelle zu einer massiven Anreicherung von Proteinen führte, die an der fehlerfreien Reparatur beteiligt sind“, sagt Dr. Jachimowicz. Als direkte Ursache identifizierten die Wissenschaftler eine Interaktion von UBQLN4 mit dem Schlüsselprotein MRE11, das sobald es aktiviert wurde, den Startschuss für die fehlerfreie Reparatur gibt. „Ab dem Punkt ist der Prozess unumkehrbar. Wird dieser Reparaturweg gestartet,

kann der fehleranfällige Weg nicht mehr ausgeführt werden“, so der Wissenschaftler.

Das Forscherteam konnte zeigen, dass UBQLN4 an MRE11 bindet und zu seinem Abbau führt. Fehlt UBQLN4 jedoch in der Zelle, kommt es zu einer übermäßigen MRE11 Aktivierung und zu einer übermäßigen Auslösung der fehlerfreien Reparatur. Die fehlerfreie Reparatur kann allerdings nicht in diesem Ausmaß in jeder Zelle korrekt ausgeführt werden. Die DNA-Schäden bleiben unrepariert und die Zelle geht schließlich in den Zelltod über.

„Wir waren nicht besonders überrascht als wir feststellten, dass aggressive Tumore vermehrt UBQLN4 produzieren und so möglicherweise durch die Hemmung der fehlerfreien Reparatur weitere Mutationen ansammeln“, sagt Prof. Reinhardt. „Unsere Studie zeigt, dass UBQLN4 ein entscheidender Faktor in der Regulation der DNA-Schadensantwort ist. Die Arbeit weist auch auf die aufregende Möglichkeit hin, den vermeintlichen Überlebensvorteil von aggressiven Tumorzellen durch die erhöhte Menge an UBQLN4 als Achillesferse für die gezielte Therapie mit den bereits klinisch zugelassenen PARP1-Inhibitoren zu nutzen.“

Die Arbeiten an diesem Projekt wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Else-Kröner Forschungskolleg maßgeblich gefördert.

Die Arbeitsgruppe um Univ.-Prof. Dr. Christian Reinhardt, Klinik I für Innere Medizin, hat ein Protein identifiziert, das den Reparaturweg von DNA-Schäden maßgeblich beeinflusst und einen neuen Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Tumorthherapie ermöglicht. Die Ergebnisse wurden heute (03.01.2019) in der renommierten Fachzeitschrift Cell veröffentlicht.

Tagtäglich wird unsere DNA sowohl durch äußere als auch innere Faktoren beschädigt. Bei der Entscheidung, wie Brüche in der DNA behoben werden sollen, müssen Zellen zwischen zwei unterschiedlichen Reparaturwegen wählen. Der eine Reparaturweg ist für die Zelle zwar mühelos aber störanfällig, der andere aufwändig und nicht immer möglich. Das Urteil ist wichtig, denn eine falsche Entscheidung könnte weitere DNA-Schäden verursachen und zur Entstehung von Krebs führen.

Wissenschaftler der Uniklinik Köln fanden nun heraus, dass das Protein UBQLN4 die Entscheidung über das Einschlagen beider Reparaturwege maßgeblich steuert. Der Verlust dieses Proteins begünstigt die fehlerfreie Reparatur, das übermäßige Vorhandensein unterdrückt diese. Die Abhängigkeit einer intakten, fehlerfreien Reparatur wird bereits heute in der Behandlung von Tumoren klinisch eingesetzt. Mutationen in Genen der fehlerfreien Reparatur (z.B. BRCA1 oder BRCA2), die häufig in Ovar- und Mamma-Karzinomen auftreten, führen zu einem sehr guten Ansprechen auf PARP1-Inhibitoren.

„In zahlreichen aggressiven Tumoren der Lunge, der Haut, aber auch bei bösartigen Tumoren des Nervengewebes von Kindern haben wir eine erhöhte Menge von UBQLN4 in den Krebszellen gefunden“, sagt Dr. Ron Jachimowicz, Erstautor dieser Studie, die nun im renommierten Fachjournal Cell erschienen ist. „Die daraus resultierende Hemmung der fehlerfreien Reparatur bietet uns möglicherweise einen molekularen Ansatzpunkt, um diese aggressiven Tumore in Zukunft mit PARP1-Inhibitoren effektiver zu behandeln.“

Das internationale Forscherteam bestehend aus Wissenschaftlern der Länder Spanien, Israel, USA und Deutschland wurde durch die Identifikation mehrerer, von Geburt an erkrankter Kinder auf das Protein UBQLN4 aufmerksam.

„Die Genanalyse ergab, dass bei diesen Kindern eine einzelne Mutation für das Vorliegen ihrer Erkrankung verantwortlich ist. Diese Mutation im UBQLN4-Gen führte zum kompletten Verlust des

Proteins“, sagt Prof. Reinhardt, Leiter dieser Studie. „UBQLN4 ist ein kleines Protein welches dabei hilft, andere Proteine zum Proteasom, der Abbaufabrik der Zelle, zu bringen“, so Prof. Reinhardt weiter. Um den genauen Mechanismus von UBQLN4 in der Reparatur von DNA-Schäden zu verstehen, verursachte sein Team absichtlich DNA-Schäden in isolierten Zellen der Patienten, als auch in genetisch veränderten Zellen und verfolgte die Reparatur der DNA-Schäden im Detail.

„Wir konnten beobachten, wie der Verlust von UBQLN4 in der Zelle zu einer massiven Anreicherung von Proteinen führte, die an der fehlerfreien Reparatur beteiligt sind“, sagt Dr. Jachimowicz. Als direkte Ursache identifizierten die Wissenschaftler eine Interaktion von UBQLN4 mit dem Schlüsselprotein MRE11, das sobald es aktiviert wurde, den Startschuss für die fehlerfreie Reparatur gibt. „Ab dem Punkt ist der Prozess unumkehrbar. Wird dieser Reparaturweg gestartet, kann der fehleranfällige Weg nicht mehr ausgeführt werden“, so der Wissenschaftler.

Das Forscherteam konnte zeigen, dass UBQLN4 an MRE11 bindet und zu seinem Abbau führt. Fehlt UBQLN4 jedoch in der Zelle, kommt es zu einer übermäßigen MRE11 Aktivierung und zu einer übermäßigen Auslösung der fehlerfreien Reparatur. Die fehlerfreie Reparatur kann allerdings nicht in diesem Ausmaß in jeder Zelle korrekt ausgeführt werden. Die DNA-Schäden bleiben unrepariert und die Zelle geht schließlich in den Zelltod über.

„Wir waren nicht besonders überrascht als wir feststellten, dass aggressive Tumore vermehrt UBQLN4 produzieren und so möglicherweise durch die Hemmung der fehlerfreien Reparatur weitere Mutationen ansammeln“, sagt Prof. Reinhardt. „Unsere Studie zeigt, dass UBQLN4 ein entscheidender Faktor in der Regulation der DNA-Schadensantwort ist. Die Arbeit weist auch auf die aufregende Möglichkeit hin, den vermeintlichen Überlebensvorteil von aggressiven Tumorzellen durch die erhöhte Menge an UBQLN4 als Achillesferse für die gezielte Therapie mit den bereits klinisch zugelassenen PARP1-Inhibitoren zu nutzen.“

Die Arbeiten an diesem Projekt wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Else-Kröner Forschungskolleg maßgeblich gefördert.

Originalpublikation:

Zitation: Jachimowicz et al., UBQLN4 Represses Homologous Recombination and Is Overexpressed in Aggressive Tumors, Cell (2019),

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.024>