



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Mechanisms underlying mutational outcomes of DNA double-strand break repair

Kamp, J.A.

### Citation

Kamp, J. A. (2022, September 6). *Mechanisms underlying mutational outcomes of DNA double-strand break repair*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3455196>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3455196>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



**CHAPTER 6**

**Nederlandse samenvatting**

**Curriculum Vitae**

**List of publications**

**Dankwoord**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Onze genetische informatie is opgeslagen in moleculen die DNA worden genoemd. DNA bestaat uit kleinere bouwstenen die nucleotiden genoemd worden. Je hebt vier verschillende nucleotiden, die elk beschreven worden met een letter: A, C, T of G. In DNA vormen deze nucleotiden lange strengen, en je kunt de nucleotiden uitlezen als een lange code, opgemaakt uit de vier verschillende letters.

Wanneer DNA breekt, herkennen verschillende eiwitten de breuk, en geven signalen af om celdeling te reguleren en de reparatie van de breuk te starten. DNA breuken kunnen op meerdere manieren worden gerepareerd, via recombinatie, waarbij stukken DNA worden uitgewisseld tussen strengen met dezelfde nucleotidevolgorde, of het aan elkaar plakken van de twee breukuiteinden. Welk reparatiemechanisme wordt gebruikt, hangt af van verschillende factoren. De verschillende reparatiemechanismen leiden tot verschillende uitkomsten: sommige mechanismes kunnen leiden tot herstel van het DNA in de oorspronkelijke staat, maar andere mechanismes laten een litteken (mutatie) achter.

In de inleiding van dit proefschrift beschrijf ik mijn strategie om factoren te identificeren die de resultaten van breukreparaties beïnvloeden en laat ik zien hoe ik gebruik heb gemaakt van de unieke eigenschappen van de worm *C. elegans* om breukherstel te bestuderen op een manier die niet mogelijk is in andere gangbare modelorganismen en cellen.

In Hoofdstuk 2 beschrijven we hoe defecten in een veelgebruikte manier van repareren (homologe recombinatie; HR) resulteert in drie verschillende soorten DNA mutaties die ook worden waargenomen in tumorcellen waar HR niet werkt: veranderingen van één nucleotide, een specifiek soort litteken waarbij nucleotiden verloren zijn, en verdubbelingen van stukken DNA (tandem duplicaties). Vervolgens laten we zien dat de laatste twee soorten mutaties komen door de werking van het eiwit polymerase theta, en niet door een reparatiemechanisme (non-homologe end-joining; NHEJ) dat vaak verdacht wordt van het maken van de mutaties wanneer HR niet werkt. Bovendien stellen we een model voor dat het ontstaan van de mutaties in cellen met een fout in HR verklaart.

In Hoofdstuk 3 laten we zien dat het eiwit helicase Q nodig is voor het ontstaan van specifieke mutaties die we voorheen niet konden verklaren. We laten vervolgens zien dat helicase Q een rol speelt in meerdere breukreparatiemechanismen: voor sommige mechanismen is het strikt noodzakelijk, maar in een bepaald mechanisme (polymerase theta-gemedieerde end-joining, TMEJ) beïnvloedt het vooral het litteken dat achtergelaten wordt in het DNA. Bovendien laten we zien dat de aanwezigheid van helicase Q de vorming van tandem duplicaties in het DNA voorkomt.

In Hoofdstuk 4 beschrijven we de creatie van wormen die een zogenaamde “reporter” in hun DNA hebben om breukreparatie uit te lezen. Wanneer het reparatiemechanisme NHEJ goed werkt in deze wormen, geven zij groen licht nadat een breuk is gerepareerd in de reporter. Wanneer NHEJ niet werkt, geven zij geen groen licht meer. Deze wormen hebben we gebruikt om eiwitten te ontdekken die belangrijk zijn voor het goed werken van NHEJ. Dit is gelukt: we hebben behalve reeds bekende factoren, ook eiwitten gevonden die niet eerder in verband werden gebracht met NHEJ. Het gaat om een aantal eiwitten die samen één complex vormen (het THO complex) en nog één ander eiwit (pinin). Vervolgens hebben we laten zien dat NHEJ weer werkend kan worden in wormen zonder het THO complex, wanneer sommige eiwitten (SMG-1 en SMG-2) uitgeschakeld worden. Het THO complex, pinin en SMG-1 en SMG-2 spelen allemaal een rol in het verwerken van RNA (moleculen die afgeschreven worden van DNA). We bespreken in dit hoofdstuk ook wat we hierdoor geleerd hebben over hoe de cel reageert op verandering van het verwerken van RNA en wat voor gevolg dat heeft op breukreparatie.

In Hoofdstuk 5 bespreek ik de bevindingen beschreven in mijn proefschrift en plaats ze in de context van het huidige breukreparatieveld.