

Nederlandse samenvatting

English summary

## **Impact van Genomische Instabiliteit op de Vitaliteit van Cellen en Organismen door een verstoring van de Eiwithomeostase**

Eiwitten zijn essentieel voor cellulaire processen en de vitaliteit van organismen. Behoud van eiwithomeostase – een evenwicht tussen productie, vouwing en afbraak – is cruciaal. Verstoring van deze homeostase kan leiden tot eiwit aggregatie en is geassocieerd met neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer. Om eiwithomeostase te handhaven beschikken cellen over een eiwitkwaliteitscontrolesysteem. Een verstoring van de eiwithomeostase kan ontstaan door een overbelasting van dit controlesysteem of een verminderde capaciteit ervan.

Dit proefschrift onderzoekt of genomische instabiliteit, veroorzaakt door defecten in de DNA-schade-respons (DDR) of externe factoren, de eiwithomeostase verstoort en wat de gevolgen zijn op cel- en organismeniveau. Aangetoond wordt dat zowel een defect DDR als DNA-schade geïnduceerd door externe bronnen (op termijn) leiden tot toegenomen eiwitaggregatie in cellen. Ook wordt aangetoond dat lange termijneffecten van DNA-schade leiden tot structurele en functionele veranderingen, die verminderd kunnen worden door het versterken van het eiwit kwaliteitssysteem middels over expressie van chaperones.

In fruitvliegen leidt DNA-schade tot degeneratieve kenmerken en een verkorte levensduur, samen met eiwitaggregatie in de hersenen. Ook hier leidt overexpressie van chaperones tot verminderde eiwitaggregatie en herstelt de levensduur gedeeltelijk. De resultaten laten zien dat genomische instabiliteit de eiwithomeostase verstoort, wat bijdraagt aan degeneratieve ziekten en veroudering. Het beïnvloeden van de eiwithomeostase middels chaperonnes kan een manier zijn om de lange termijn gevolgen van DNA-schade te beperken.

## **Impact of Genomic Instability on Cellular & Organismal Fitness via Impairment of Protein Homeostasis**

Proteins are vital for cellular processes and organism health. Maintaining protein homeostasis—a balance between production, folding, and degradation—is crucial. Disruption of this homeostasis can lead to protein aggregation, associated with neurodegenerative disorders like Alzheimer's disease. Cells have a protein quality control system (PQC) to maintain homeostasis. Protein homeostasis can be disrupted by an overload or reduced capacity of this PQC system.

This thesis investigates whether genomic instability, caused by defects in the DNA damage response (DDR) or external factors, disrupts protein homeostasis and its consequences at cellular and organism levels. It is demonstrated that in cells both defective DDR and DNA damage induced by external sources increase protein aggregation on the long run. Long-term effects of DNA damage lead to structural and functional changes, which can be mitigated by strengthening the protein quality system through chaperone overexpression. In fruit flies, DNA damage causes degenerative characteristics and shortened lifespan, along with protein aggregation in the brain. Chaperone overexpression reduces protein aggregation and partially restores lifespan. The results show that genomic instability disrupts protein homeostasis, contributing to degenerative diseases and aging. Influencing protein homeostasis through chaperones may be a way to limit the long-term consequences of DNA damage.