



IKER  
GAZTE  
NAZIOARTEKO  
IKERKETA EUSKARAZ

## II. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2017ko maiatzaren 10, 11 eta 12  
Iruñea, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:  
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

### OSASUN ZIENTZIAK

**USP1 deubikitinasa pankrea-  
minbiziaren aurkako itu  
terapeutiko gisa**

*Anne Olazabal, Maria Sendino,  
Godefridus J Peters,  
Elisa Giovannetti eta  
Jose Antonio Rodriguez*

58-65 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.ii.04.07>

ANTOLATZAILEA:



ELKARLANEAN:



LAGUNTZAILEAK:



UDALBILTZA



## USP1 deubikitinasa pankrea-minbiziaren aurkako itu terapeutiko gisa

Olazabal-Herrero Anne<sup>1</sup>; Sendino Maria<sup>1</sup>; Peters Godefridus J<sup>2</sup>; Giovannetti Elisa<sup>2,3</sup>;  
Rodríguez Jose Antonio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), <sup>2</sup>VU University  
Medical Center (Amsterdam), <sup>3</sup>University of Pisa (Italy)

[ane.olazabal@ehu.eus](mailto:ane.olazabal@ehu.eus)

### Laburpena

Ubikitinazio-deubikitinazio prozesuen arteko oreka ezinbestekoa da zelularen ingurunea osasuntsu mantentzeko. Oreka honetan deubikitinasak oso garrantzitsuak dira. Izan ere, oreka honen erregulazioaren galera hainbat gaixotasunekin erlazionatu da, hauen artean minbizia. Hori dela eta, USP1 giza deubikitinasa oso erakargarria da minbiziaren kontrako itu terapeutiko moduan, DNA-kaltearen aurkako erantzunean jokatzeko duen paper kritikoaengatik. USP1en inhibitzailea den ML323 konposatuak biriketako minbizian garatzen den zisplatinorekiko erresistentzia gainditzen duela erakutsi da. Dena den, USP1ek beste minbizi motetan jokatzeko duen papera guztiz ezezaguna da. Ikerketa honetan, USP1ek pankrea-minbiziari aurre egiteko itu terapeutiko gisa duen ahalmena aztertzen da.

Hitz gakoak: USP1, UAF1, ML323, DNA-kaltea, pankrea-minbizia.

### Abstract

*The dynamic balance between ubiquitination and deubiquitination determines the final ubiquitination status of the substrate, ensuring a healthy cellular homeostasis. Deubiquitinases are important in this balance. Thus, dysregulations in the ubiquitination-deubiquitination machinery are highly related to human diseases, particularly tumor development. In this regard, targeting human deubiquitinase USP1, a known regulator of the DNA damage response (DDR) may constitute a promising anticancer target to improve the efficacy of the conventional drugs. ML323, the most specific USP1 inhibitor to date, was shown to reverse the resistance of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells to the conventional therapeutic agent cisplatin. Nevertheless, there is no information to date about the potential effects of USP1 in other cancer types. In an attempt to extend these findings to other cancer types, we aimed to analyze the potential of USP1 as a novel target in pancreatic cancer.*

*Keywords: USP1, UAF1, ML323, DNA damage response, pancreatic cancer.*

## 1.Sarrera eta motibazioa

Denbora luzez, proteina intrazelular gehienek bizitza oso luzea zutela pentsatu zen. Sineskera horrek bere horretan jarraitu zuen 1980ko hamarkadan, ubikitina izeneko proteina (Goldstein et al., 1975) eta ubikitinazio prozesuak (Hershko et al., 1983) aurkitu ziren arte.

Zelula batek bere ingurunea konstante eta egoera osasuntsu batean mantentzeko proteina-mailen erregulazio egokia ezinbestekoa da. Erregulazio horren erantzule diren mekanismoen artean ubikitinazio prozesua aurkitzen dugu. Ubikitinazioaren funtzio ezagunena proteinen batez besteko bizitza eta adierazpenaren maila erregulatzea da. Horretarako, proteinak ubikitina molekula batekin markatzen dira eta marka hori suntsipen seinale bat izango da zelulak proteina hori degradatu behar duela jakiteko. Horretaz aparte, ubikitinazioak beste hainbat funtzio ez degradatiboetan parte hartzen du: DNA-kaltearen aurkako erantzunean eta ziklo zelularren erregulazioan, besteak beste (Chen eta Sun, 2009).

Proteinen ubikitinazioa, beste proteinen eraldaketa batzuk bezala, itzulgarria da. Proteina ituei ubikitina molekula kentzeaz arduratzen diren entzimek deubikitinasak deritze (Reyes-Turcu et al., 2009). Ubikitinazio-deubikitinazio prozesuen arteko orekak proteinaren ubikitinazio maila zehazten du, zelularen egoera osasuntsua mantentzea bermatuz. Hori dela eta, ubikitinazio-deubikitinazio makineriaren erregulazio-galera hainbat giza gaixotasunekin erlazionatu da, bereziki gaixotasun

nerodegeneratibo (Atkin eta Paulson, 2014) eta tumoreen garapenarekin (Satija et al., 2013). Zentzu honetan, ubikitinazio-deubikitinazio prozesuetan parte hartzen duten proteinak itxaropen handiko itauk dira minbiziaren aurkako terapian (Hoeller eta Dikic, 2009).

Ubikitinazio-deubikitinazio prozesuan parte hartzen duten proteinen artean, DNA-kaltearen aurkako erantzunean dihardutenak dira erakargarrienak minbiziaren aurkako terapiaren ikuspuntutik. Minbiziaren aurkako tratamendu gehienak, erradioterapia eta kimioterapia barne, DNARi kaltea egitean oinarritzen dira, ondorioz zelulen heriotza eraginez. Tratamendu hauen arazo larrietako bat minbizi zelulek terapiaren aurka garatu dezaketen erresistentzia da. Hori dela eta, terapia konbinatuetara jotzen da askotan. Ubikitinazio-deubikitinazio prozesuak DNA-kaltean daukan paper garrantzitsua gero eta nabarmenagoa (Ulrich eta Walden, 2010) denez, prozesu honetan parte hartzen duten proteinak interesgarri bilakatu dira ohiko terapien aurkako erresistentzia gainditzeko. Ubikitinazio prozesuan parte hartzen duten proteinak asko aztertu izan dira minbiziaren aurkako terapiaren ikuspuntutik (Mattern et al., 2012). Deubikitinazio prozesuan parte hartzen duten proteinen (deubikitinasen) azterketa ordea, askoz ere motelago doa.

USP1 deubikitinasa DNAREN aurkako kaltearen erregulatzailer garrantzitsu bat da (Huang et al., 2006; Nijman et al., 2005). Beraz, itu interesgarria izan daiteke minbiziaren aurkako terapiaren ikuspuntutik. USP1 proteinak beste proteina baten laguntza behar du bere funtzioa bete ahal izateko: UAF1 proteinarena. Izan ere, UAF1 USP1i lotzen zaionean USP1en aktibitatea 30 aldiz igotzen da (Cohn et al., 2007; Faesen et al., 2001; Yin et al., 2015). USP1 proteinaren inhibizioa etorkizun handiko hurbilketa terapeutikoa izan daitekeela pentsatzeko arrazoi asko daude: batetik, USP1ek paper kritikoa jokutzen du DNA kaltearen aurkako erantzunean; bestetik, USP1 proteinaren desagerpenak, agente kimioterapeutikoekiko sentikortasuna igoarazten du (Kim et al., 2009; Murai et al., 2011); eta azkenik, USP1 proteina gainadierazita agertzen da hainbat tumoreetan. Arrazoi hauen ondorioz, USP1en kontrako hainbat inhibitzaile garatu dira azken urteotan (Chen et al., 2011; Liang et al., 2014). Gaur egun ezagutzen den USP1en inhibitzaile espezifikoa ML323 da (Dexheimer et al., 2014). ML323k biriketako minbizian garatzen den zisplatinoarekiko (ohiko terapia) erresistentzia gainditzea eragiten duela erakutsi da (Dexheimer et al., 2014), USP1ek itu terapeutikotzat duen garrantzia azpimarratuz. Hala ere, USP1en inhibizioak beste minbizi motetan duen efektua aztertzeke dago oraindik.

## 2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Pankrea minbiziak oso pronostiko txarra du eta oso aukera terapeutiko mugatuak ditu. Sarreran aipatu bezala, USP1ek minbiziaren aurkako itu terapeutiko gisa daukan ahalmena ezaguna izan arren, bere efektuak biriketako minbizian bakarrik frogatu dira. Aurkikuntza hauek beste minbizi mota batzuetara zabaltzeko asmoz, USP1ek pankrea-minbiziaren aurkako itu terapeutiko berri gisa duen ahalmena aztertzea hartu dugu helburu nagusitzat.

## 3. Ikerketaren muina

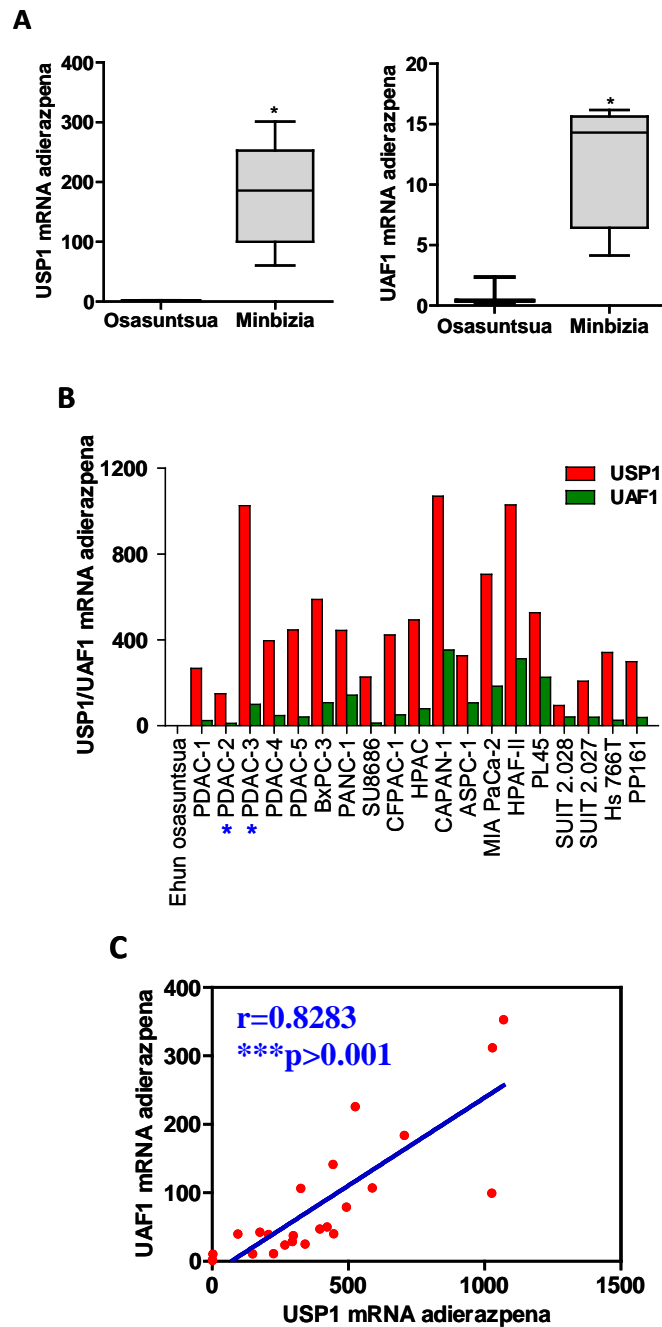
*USP1 eta UAF1en mRNAk gainadierazita daude pankrea-minbizian*

Giza deubikitinasa geneetan mutazioak ez dira maiz gertatzen minbizian. Deubikitinasen mRNA mailen alterazioak ordea, askotan ikusten dira (Sacco et al., 2010). Zentzu honetan, Oncomine Research Edition datu baseak minbizi mota askotan USP1en mRNA mailetan alterazioak ematen direla erakusten du (Rhodes et al., 2007).

USP1 eta bere aktibatzailea den UAF1en mRNA mailak pankrea-minbizian neurtzeko asmotan *RT-PCR kuantitatiboa* erabili zen. Alde batetik, USP1 eta UAF1en mRNA mailak erkatu ziren ehun osasuntsu eta pankrea minbizi ehunen artean (1. irudia A). Beste aldetik, USP1 eta UAF1-en mRNA mailak neurtu ziren 19 pankrea minbizi lerro zelularretan (1. irudia B). Pankrea-tumore zein pankrea-tumoreetatik eratorritako lerro zelularretan, USP1 eta UAF1en mRNA mailak emendatuta agertu ziren

lagin osasuntsuekin konparatuz. Horretaz gain, USP1 eta UAF1en mRNAen artean, korrelazio sendoa aurkitu zen (1. irudia C). Emaitza hauek ikusita, bi lerro zelular aukeratzea erabaki genuen hurrengo esperimentuetarako (izartxo urdinak) USP1/UAF1en mRNA adierazpenean oinarrituta: PDAC2 (USP1/UAF1 adierazpen baxua) eta PDAC3 (USP1/UAF1 adierazpen altua).

**1. irudia: USP1 eta UAF1 gainadierazita daude pankrea minbizian.** A. USP1 eta UAF1-en mRNA mailak ehun osasuntsu (n=3) eta pankrea-minbizi ehunean (n=5). Errore barrek SEM adierazten dute. \* $p > 0.05$  (Student t-test) B. USP1 eta UAF1en mRNA mailak lagin osasuntsuan eta pankrea-minbiziko lerro zelularretan. USP1 berdez eta UAF1 gorritz adierazita. Izartxo urdinek hurrengo esperimentuetarako aukeratutako zelulak (PDAC2 eta PDAC3) adierazten dituzte. C. Pankrea minbizian USP1 eta UAF1en mRNA mailen arteko korrelazioa adierazten duen Scatter-plota. pearson  $r = 0.8283$  eta \*\*\* $p > 0.001$  (Student t-test).

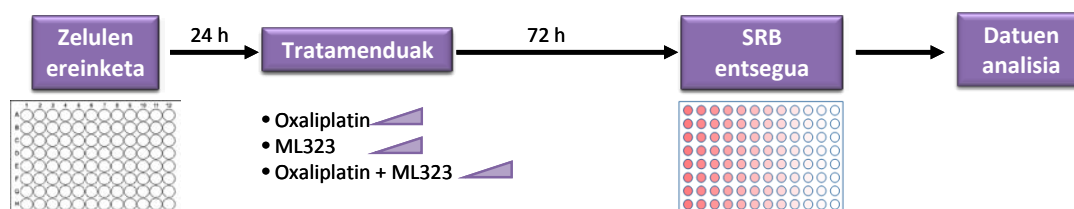


*ML323 USP1en inhibitzaileak efektu sinergikoa dauka oxaliplatinoarekin konbinatuta PDAC2 pankrea minbizi lerro zelularrean*

Esan bezala, ML323 inhibitzaileak, zisplatinoarekiko erresistentzia gaindiazten du biriketako minbizian (Dexheimer et al., 2014). Behaketa honek, USP1ek minbiziaren aurkako terapian izan dezakeen garrantzia agerian uzten du.

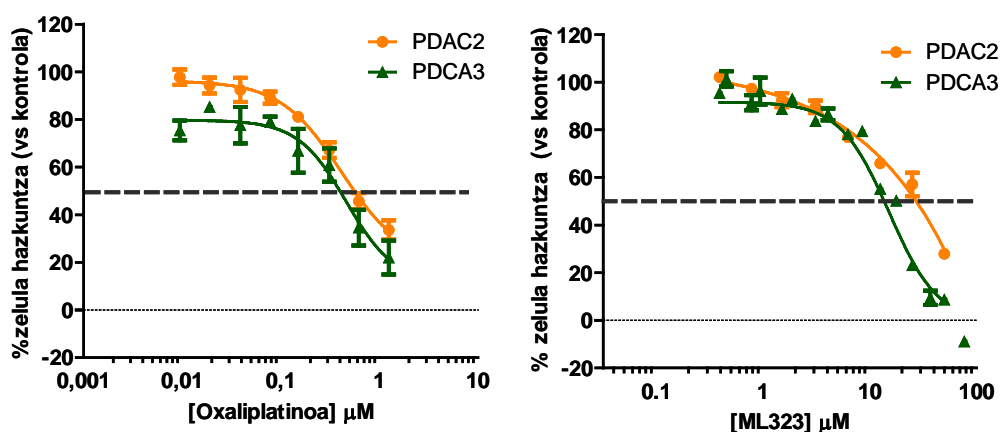
Pankrea-minbizian USP1ek itu terapeutiko bezala duen potentziala aztertzeko, lehenengo ML323 eta ohiko terapia den oxaliplatinoaren efektua ikertu zen aukeratutako pankrea-minbizi zeluletan (PDAC2 eta PDAC3). Horretarako, *Sulforhodamine B* (SRB) entsegua erabili zen 2. irudian azaldutako lan fluxua jarraituz. SRB proteinei lotzeko ahalmena daukan koloratzaile arrosa da, zeina espektrofometriaren bidez neurtu daitekeen. Horrela, proteina kopurua neurtuz, zelula kopurua, eta beraz, zelulen hazkuntza, ondorioztatu dezakegu.

**2. irudia: Sulforhodamine B (SRB) entsegua lan fluxua.** Esponentzialki hazten dauden zelulak 96 putzutako plaketan ereiten dira eta tratamendu ezberdinekin inkubatzen dira kontzentrazio gorakorrek erabiliz. Konposatuekin 72 orduz tratatu ondoren SRB entsegua burutzen da.



SRB entsegutik lortutako datuetatik, hazkuntza inhibizioaren kurbak sortu ziren konposatu bakoitzaren IC<sub>50</sub> parametroa (zelulen hazkuntzaren %50a inhibitzeko behar den droga kontzentrazioa) kalkulatu ahal izateko (3. irudia).

**3.irudia: PDAC2 eta PDAC3 lerro zelularren hazkuntza inhibizioaren kurbak.** Lerro etenak %50eko hazkuntza adierazten du.



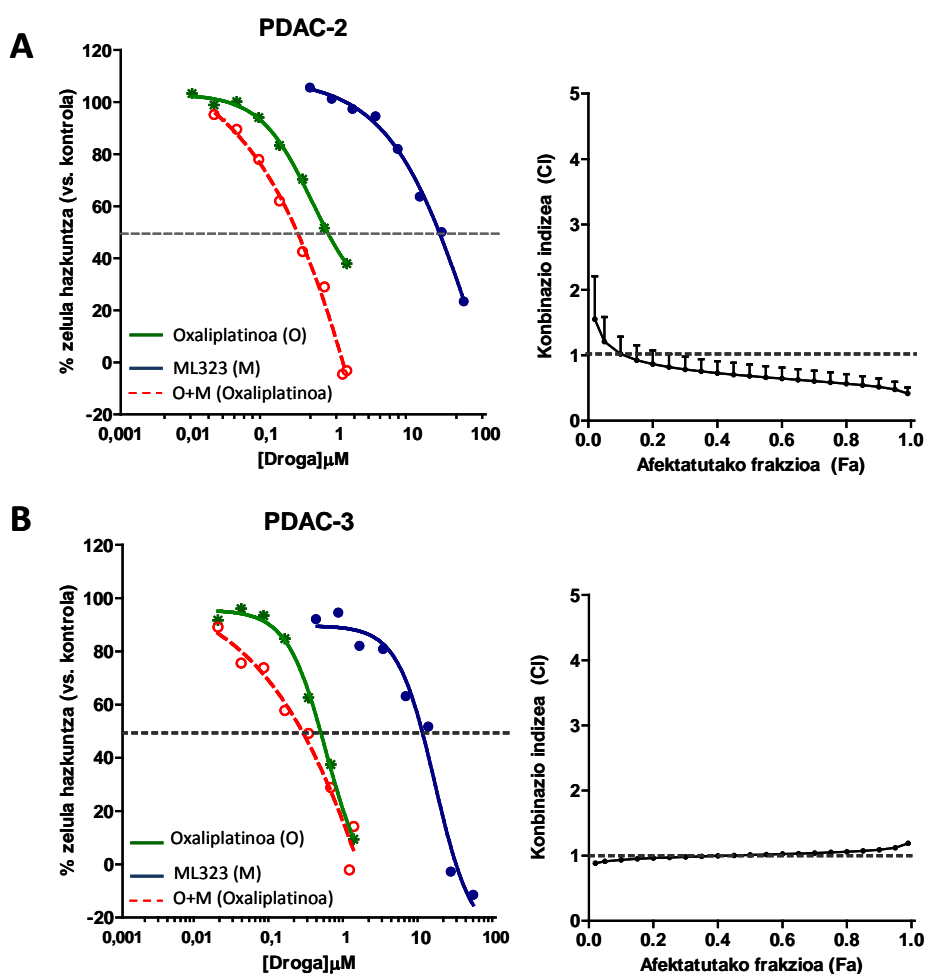
1. taulako lehenengo zutabeak oxaliplatino eta ML323 tratamenduekin lortutako IC<sub>50</sub>ak laburbiltzen ditu. Balio hauetatik, PDAC2 lerro zelularra bi tratamenduekiko PDAC3 baino erresistenteagoa dela (IC<sub>50</sub> altuagoa erakusten duelako) ondorioztatzen da

1. taula: USP1/UAF1en ML323 inhibitzaila eta oxaliplatino agente kimioterapeutikoaren efektua PDAC2 eta PDAC3 lerro zelularretan.

Lerro zelularra	Oxaliplatinoa	ML323
	IC <sub>50</sub> (mM)	IC <sub>50</sub> (mM)
PDCA-2	0.55	24.6
PDCA-3	0.43	15.16

Ondoren, ML323 eta oxaliplatinoaren arteko konbinazioaren efektua aztertzeko helburuarekin, SRB entsegua burutu zen zelulak oxaliplatino eta ML323 (O:M) ratio finko batekin tratatuz. Ratio hau monoterapietatik lortutako IC<sub>50</sub>etan oinarritu zen. 4. irudiak hazkuntza inhibizioaren kurba adierazgarriak aurkezten ditu oxaliplatinoa, ML323 eta bien konbinazio tratamenduak erabilia. Konbinazioarekin lortutako IC<sub>50</sub>ak 2. taulan laburbiltzen dira. PDAC2 lerro zelularrean oxaliplatinoaren IC<sub>50</sub>a erdira jaisten da, PDAC3 lerro zelularrean IC<sub>50</sub>aren aldaketa txikiagoa den bitartean.

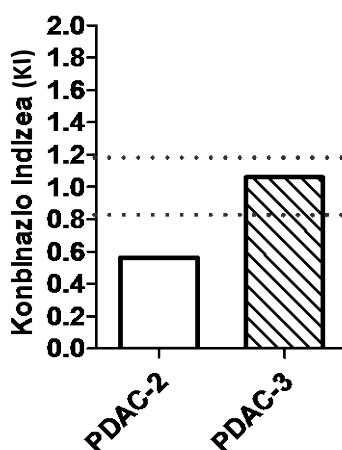
**4. Irudia: Oxaliplatino-ML323 konbinazioarekin tratatutako PDAC2 eta PDAC3 lerro zelularren hazkuntza inhibizioaren kurbak eta efektu farmakologikoaren medianaren plota.** A eta B ezkerrekoa: Hazkuntza inhibizioaren kurbak. Lerro etenak %50eko hazkuntza adierazten du. A eta B eskuinaldea: Calcusyn programa erabilia, O(+M) konbinazioaren efektua konparatu zen monoterapia bakoitzaren efektuarekin eta konbinazio indizea (CI) kalkulatu zen afektatutako frakzioaren (Fa) tarte batean. Lortutako CI balioak Fa-ren kontra irudikatu ziren eta efektu farmakologikoaren medianaren plota adierazi zen zelula lerro bakoitzarentzat. Puntutxoeko lerroak CI=1 balioa adierazten du.



Ondoren, oxaliplatino eta ML323aren arteko erlazioa sakonago analizatu zen eta droga dosiarekin afektatutako frakzioa (Fa) eta konbinazio indizea (KI) kalkulatu ziren Calculusyn (Chou, 2010) programa erabilita. Datu hauekin droga efektu-mediana plotak irudikatu ziren (4. irudia).

Bukatzeko, KI balioen batezbestekoa kalkulatu zen Fa 0.5, 0.75 eta 0.9 balioetan. Batezbesteko hori terapia konbinatuaren eragina aztertzeko erabili zen (5. irudia) (2. taula). 1.2 baino KI balio handiagoek efektu antagonistikoa adierazten dute (konbinazioarekin ohiko drogaren efektua txikitzen da), 0.8 eta 1.2 arteko KI balioek efektu aditiboa (konbinazioarekin ohiko drogaren efektua berdin mantentzen da) eta 0.8 baino baxuagoa den KI balioek efektu sinergistikoa (konbinazioarekin ohiko drogaren efektua handitzen da) (Chou, 2010) (2. taula).

**5. irudia: Oxaliplatino-ML323 konbinazioarekin tratatutako PDAC2 eta PDAC3 lerro zelularren konbinazio indizeen (KI) batezbestekoak Fa 0.5, 0.75 eta 0.9 balioetan.** 1.2 baino KI balio handiagoek efektu antagonistikoa adierazten dute; 0.8 eta 1.2 arteko KI balioek efektu aditiboa eta 0.8 baino baxuagoa den KI balioek efektu sinergistikoa (Chou, 2010).



**2. taula: USP1/UAF1en ML323 inhibitzailea eta oxaliplatino agente kimioterapeutikoaren arteko efektua eta efektuaren esanahia PDAC2 eta PDAC3 lerro zelularretan.**

Ratioa M:O	O(+M)	C.I.	Efektua
	IC <sub>50</sub> (mM)		
1:45	0.24	0.56	Sinergismoa
1:35	0.31	1.06	Aditiboa

5. irudian, efektu sinergistiko sendoa ikusten da oxaliplatino eta ML323 tratamenduak konbinatuz PDAC2 zeluletan. PDAC3 zeluletan ordea, terapia konbinatuaren efektua aditiboa da. PDAC2 zeluletan aurkitutako efektu sinergistikoak, pankrea minbizi eredu prekliniko batzuetarako USP1en inhibizioa terapia konbinatu interesgarria izan daitekeela iradokitzen du.

#### 4. Ondorioak

Ikerketa honetan USP1ek pankrea-minbiziaren kontrako ito terapeutiko gisa daukan garrantzia erakusten dugu. Lehenik eta behin ikusi da, USP1 eta bere aktibatzaile den UAF1en mRNAk gainadierazita daudela pankrea-minbizi ehunetan eta pankrea-minbizi zelula lerroetan. Honek USP1en inhibizioa pankrea-minbiziaren aurkako terapia moduan erabiltzea estrategia ona dela ematen du aditzera. Zentzu horretan, ML323 USP1en inhibitzailea eta ohiko terapia den oxaliplatinoaren artean efektu sinergistikoa aurkitzen dugu PDAC2 lerro zelularrean. Honek ML323 tratamenduak oxaliplatinoaren efektua areagotzen duela esan nahi du. Laburbilduz: USP1en inhibizioa terapia konbinatu interesgarria da pankrea minbiziko eredu prekliniko hauetan.

## 5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Behin USP1ek pankrea-minbizian jokatzen duen paper garrantzitsua ikusita, interesgarria litzateke ML323 eta oxaliplatioaren efektu sinergistikoaren mekanismo funtzionala aztertzea. Horrela, terapia konbinatuak USP1 eta UAF1en mRNA eta proteina mailan duen efektua ikertzea interesgarria izan daiteke. Horretaz gain, terapia konbinatuak DNArri kalte gehiago egiten dion begiratu genezake edo terapia konbinatuaren eraginez zelula gehiago hiltzen diren. Bukatzeko, oxaliplatio-ML323 konbinazio terapiaren arteko sinergia beste minbizi motetan ere ematen den aztertzea interesgarria izango litzateke.

## 6. Erreferentziak

- Atkin G eta Paulson H (2014): "Ubiquitin pathways in neurodegenerative disease", *Front Mol Neurosci*, 8;7:63
- Chen ZJ eta Sun LJ (2009): "Nonproteolytic functions of ubiquitin in cell signaling", *Mol Cell*, 13;33(3):275-86
- Chen J, Dexheimer TS, Ai Y, Liang Q, Villamil MA, Inglese J, Maloney DJ, Jadhav A, Simeonov A, Zhuang Z (2011): "Selective and cell-active inhibitors of the USP1/ UAF1 deubiquitinase complex reverse cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells", *Chem Biol*, 18(11):1390-400
- Chou TC (2010): "Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method", *Cancer Res*, 70(2):440-6
- Cohn MA, Kowal P, Yang K, Haas W, Huang TT, Gygi SP, D'Andrea AD (2007): "A UAF1-containing multisubunit protein complex regulates the Fanconi anemia pathway", *Mol Cell*, 28(5):786-97
- Dexheimer TS, Rosenthal AS, Luci DK, Liang Q, Villamil MA, Chen J, Sun H, Kerns EH, Simeonov A, Jadhav A, Zhuang Z, Maloney DJ (2014): "Synthesis and structure-activity relationship studies of N-benzyl-2-phenylpyrimidin-4-amine derivatives as potent USP1/UAF1 deubiquitinase inhibitors with anticancer activity against nonsmall cell lung cancer", *J Med Chem*, 57(19):8099-110
- Faesen AC, Luna-Vargas MP, Geurink PP, Clerici M, Merckx R, van Dijk WJ, Hameed DS, El Oualid F, Ovaas H, Sixma TK (2011): "The differential modulation of USP activity by internal regulatory domains, interactors and eight ubiquitin chain types", *Chem Biol*, 18(12):1550-61
- Goldstein G, Scheid M, Hammerling U, Schlesinger DH, Niall HD, Boyse EA (1975): "Isolation of a polypeptide that has lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells", *Proc Natl Acad Sci*, 72(1):11-15
- Hershko A, Heller H, Elias S, Ciechanover A (1983): "Components of ubiquitin-protein ligase system. Resolution, affinity purification, and role in protein breakdown", *J Biol Chem*, 258(13):8206-14
- Hoeller D eta Dikic I (2009): "Targeting the ubiquitin system in cancer therapy", *Nature*, 458:438-444
- Huang TT, Nijman SM, Mirchandani KD, Galardy PJ, Cohn MA, Haas W, Gygi SP, Ploegh HL, Bernards R, D'Andrea AD (2006): "Regulation of monoubiquitinated PCNA by DUB autocleavage", *Nat Cell Biol*, 8(4):339-47
- Kim JM, Parmar K, Huang M, Weinstock DM, Ruit CA, Kutok JL, D'Andrea AD (2009): "Inactivation of murine Usp1 results in genomic instability and a Fanconi anemia phenotype", *Dev Cell*, 16(2):314-20
- Liang Q, Dexheimer TS, Zhang P, Rosenthal AS, Villamil MA, You C, Zhang Q, Chen J, Ott CA, Sun H, Luci DK, Yuan B, Simeonov A, Jadhav A, Xiao H, Wang Y, Maloney DJ, Zhuang Z (2014): "A selective USP1-UAF1 inhibitor links deubiquitination to DNA damage responses", *Nat Chem Biol*, 10(4):298-304



- Mattern MR, Wu J, Nicholson B (2012): "Ubiquitin-based anticancer therapy: carpet bombing with proteasome inhibitors vs surgical strikes with E1, E2, E3, or DUB inhibitors". *Biochim. Biophys. Acta* 1823:2014–2021
- Murai J, Yang K, Dejsuphong D, Hirota K, Takeda S, D'Andrea AD (2011): "The USP1/UAF1 complex promotes double-strand break repair through homologous recombination", *Mol Cell Biol*, 1(12):2462-9
- Nijman SM, Huang TT, Dirac AM, Brummelkamp TR, Kerkhoven RM, D'Andrea AD, Bernards R (2005): "The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway", *Mol Cell*, 17(3):331-9
- Reyes-Turcu FE, Ventii KH, Wilkinson KD (2009): "Regulation and cellular roles of ubiquitin-specific deubiquitinating enzymes", *Annu Rev Biochem*, 78:363-97
- Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, Varambally R, Yu J, Briggs BB, Barrette TR, Anstet MJ, Kincaid-Beal C, Kulkarni P, Varambally S, Ghosh D, Chinnaiyan AM (2007): "Oncomine 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles", *Neoplasia*, 9(2):166-80
- Sacco JJ, Coulson JM, Clague MJ, Urbé S (2010): "Emerging roles of deubiquitinases in cancer-associated pathways" *IUBMB Life*, 62(2):140-57
- Satija YK, Bhardwaj A, Das S (2013): "A portrayal of E3 ubiquitin ligases and deubiquitylases in cancer", *Int J Cancer*, 133(12):2759-68
- Ulrich HD eta Walden H (2010): "Ubiquitin signalling in DNA replication and repair", *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 11: 479–489
- Yin J, Schoeffler AJ, Wickliffe K, Newton K, Starovasnik MA, Dueber EC, Harris SF (2015): Structural Insights into WD-Repeat 48 Activation of Ubiquitin-Specific Protease 46", *Structure*, 23(11):2043-54

## 7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa honen emaitzak Amsterdameko VU University Medical Center institutuan egindako estantziaren ondorio dira. Anne Olazabalek UPV/EHU-ko diru laguntza predoktorala jaso du. Maria Sendinok Eusko Jaurlaritzako diru laguntza predoktorala jaso du. Jose Antonio Rodriguezek Espainiako Jaurlaritzako (Ministerio de Ciencia e Innovación) eta UPV/EHU-ko (UFI11/20) diru laguntzak jaso ditu (BFU2009-13,245).