

Paper of the Quarter – QII/2025 – [ADDress](#)

Genetic inactivation of FAAP100 causes Fanconi anemia due to disruption of the monoubiquitin ligase core complex

J Clin Invest. 2025 Apr 15. [>>PubMed-Link<<](#)

Julia Kuehl, Yutong Xue, Fenghua Yuan, Ramanagouda Ramanagoudr-Bhojappa, Simone Pickel, Reinhard Kalb, Settara Chandrasekharappa, Weidong Wang, Yanbin Zhang, Detlev Schindler

Fanconi-Anämie (FA) ist eine seltene Erbkrankheit, die mit angeborenen Fehlbildungen, fortschreitendem Knochenmarkversagen und einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht, insbesondere für hämatologische Malignome und bestimmte Plattenepithelkarzinome. Die Erkrankung wird durch pathogene Mutationen in einem der bislang 22 beschriebenen FANC-Gene ausgelöst. Die Produkte dieser Gene kooperieren in einem DNA-Reparaturnetzwerk, dem sogenannten FA/BRCA-Signalweg, zur Erkennung und Reparatur von DNA-Doppelstrangläsionen (Interstrang-Quervernetzungen).

In der Studie wurde eine homozygote FAAP100-Variante (c.1642A>C; p.T542P) bei einem Fötus mit angeborenen Fehlbildungen identifiziert, die auf FA hindeuteten. Funktionsanalysen wurden an Zellen dieses Fötus sowie mehreren FAAP100-defizienten Modellsystemen durchgeführt, darunter menschliche, Vogel-, Zebrafisch- und Mauszellen. Es wurden Komplementierungsuntersuchungen mit Wildtyp- und mutiertem FAAP100 unternommen, zusammen mit einer In-vivo-Phänotypisierung von speziell gezüchteten *Faap100*-knockout-Mäusen. Molekulare Assays untersuchten die DNA-Reparaturaktivität, Proteininteraktion, Komplexbildung und FAAP100-Kernlokalisierung in diesen Zellen. Zellen, welche die FAAP100-T542P-Variante enthielten, zeigten eine Überempfindlichkeit gegenüber DNA-Strangvernetzungsmitteln, die in FAAP100-defizienten Modellen verschiedener Spezies nachgebildet wurde. Dieser Defekt wurde durch Wildtyp-FAAP100, nicht jedoch durch mutiertes FAAP100 behoben. *Faap100*-knockout-Mäuse zeigten typische FA-ähnliche Merkmale, darunter embryonale Letalität, Wachstumsstörungen, angeborene Anomalien und Gonadenatrophie. Mechanistisch beeinträchtigte die FAAP100-Variante den Zusammenbau des FA-Kernkomplexes, hob die nukleäre Translokation und Chromatinlokalisierung auf, wodurch die E3-Ubiquitin-Ligase-Aktivität des Komplexes für FANCD2/FANCI gestört wurde.

Die Auswirkungen von FAAP100-Mutationen beeinträchtigen den FA/BRCA-DNA-Reparaturweg und etablieren FAAP100 als authentisches FA-Gen, für das die Bezeichnung FANCX vorgeschlagen wurde. Die Studie erweitert den Katalog der FA-verursachenden Gene, rechtfertigt die Einbeziehung von FAAP100 in diagnostische Gentests für FA und bildet die Grundlage für zukünftige genbasierte Therapien. Die Schwere der Fehlbildungen bei FANCX-bedingter FA legt nahe, dass FANCX eine Rolle bei ungeklärten Fehlgeburten spielen könnte.

Autor: Detlev Schindler, Reinhard Kalb
Kontakt: R.Kalb@uni-wuerzburg.de

Paper of the Quarter – QII/2025 – [ADDress](#)

Genetic inactivation of *FAAP100* causes Fanconi anemia due to disruption of the monoubiquitin ligase core complex

J Clin Invest. 2025 Apr 15. >>[PubMed-Link](#)<<

Julia Kuehl, Yutong Xue, Fenghua Yuan, Ramanagouda Ramanagoudr-Bhojappa, Simone Pickel, Reinhard Kalb, Settara Chandrasekharappa, Weidong Wang, Yanbin Zhang, Detlev Schindler

Fanconi anemia (FA) is a rare genetic disorder characterized by congenital malformations, progressive bone marrow failure, and an increased risk of cancer, particularly leukemia and certain squamous cell carcinomas. The disease results from pathogenic mutations in any one of the 22 previously reported *FANC* genes. The products of the *FANC* genes cooperate in a DNA repair network, called the FA/BRCA signaling pathway, to recognize and eliminate DNA double-strand lesions (interstrand crosslinks).

The study identified a homozygous *FAAP100* variant (c.1642A>C; p.T542P) in a fetus with congenital malformations suggestive of FA. Functional analyses were performed on cells from the fetus and several *FAAP100*-deficient model systems, including cells from humans, birds, zebrafish, and mice. Complementation studies were conducted using wild-type and mutant *FAAP100*, together with in vivo phenotyping of customized *Faap100* knockout mice. Molecular assays examined DNA repair activity, protein interaction, complex formation, and *FAAP100* nuclear localization in these cells. Cells containing the *FAAP100* T542P variant showed hypersensitivity to DNA strand cross-linking agents, a phenomenon that was also observed in *FAAP100*-deficient models of different species. This defect was corrected by wild-type *FAAP100*, but not by mutant *FAAP100*. *Faap100* knockout mice exhibited typical FA-like features, including embryonic lethality, growth defects, congenital anomalies, and gonadal atrophy. Disruption of *FAAP100* was mechanistically shown to impair the assembly of the FA core complex, abolish *FAAP100* nuclear translocation and chromatin localization, and reduce the E3 ubiquitin ligase activity required for the monoubiquitination of FANCD2/FANCI.

The consequences of *FAAP100* mutations hinder the FA/BRCA DNA repair process and designate *FAAP100* as a bona fide 23rd FA gene, for which the name *FANCX* has been suggested. This study expands the catalog of FA-causing genes, justifies including *FAAP100* in FA diagnostic genetic testing, and paves the way for future gene-based therapies. The severity of malformations in *FANCX*-related FA suggests that *FANCX* may play a role in unexplained miscarriages.

Author: Detlev Schindler, Reinhard Kalb
Contact: R.Kalb@uni-wuerzburg.de