

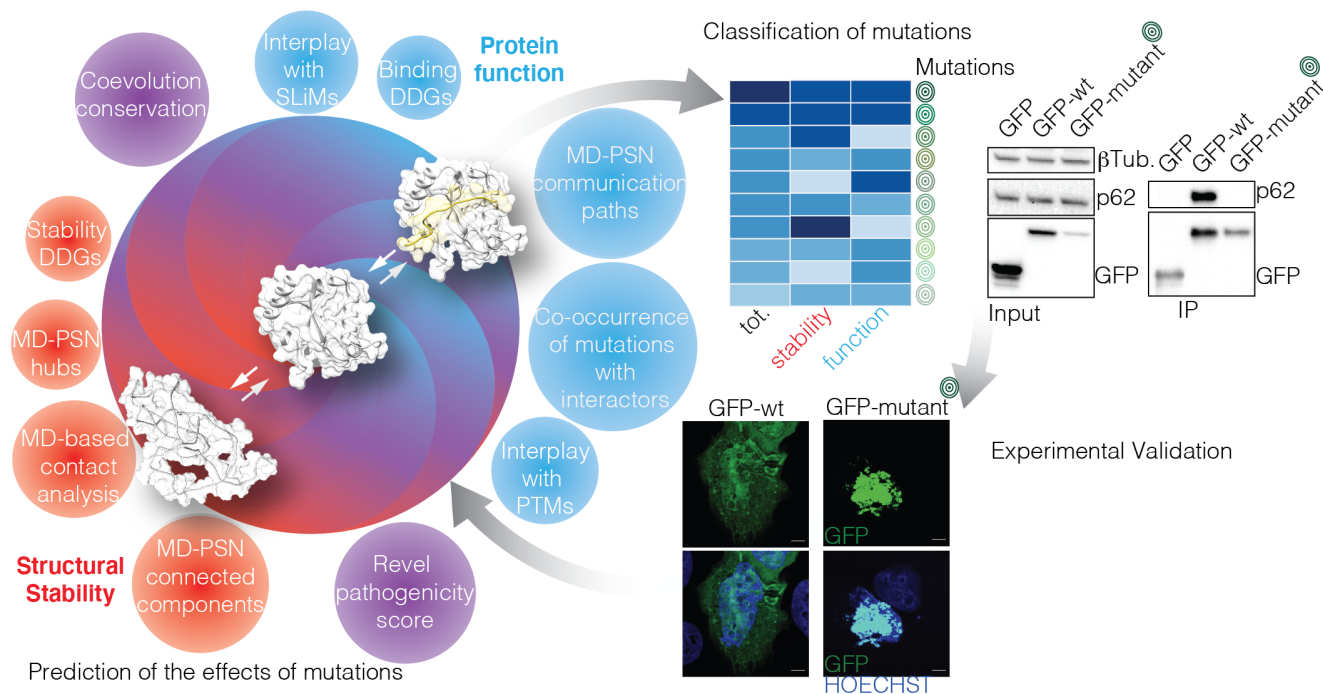
Årets højdepunkter

Det konformationelle og mutationelle landskab i den ubiquitin-lignende markør for autophagosom-formation i kræft

-Fas BA et al. *Autophagy* 2020,

Kræft er en heterogen gruppe af sygdomme, der stammer fra en ophobning af skadelige genetiske ændringer. Mens forskellige kendetegn ved kræft er blevet identificeret, så er heterogenitet og behandlingsresistens i kræft stadigvæk en stor udfordring. Andre åbne udfordringer er afdækning af ændringer i de gener, der driver udviklingen af kræft og den rolle de spiller samt afdækning af potentielle proteiner til brug for målrettet behandling.

Adskillige initiativer med brug af forskellige biologiske markører (omics) er blevet søsat og har bidraget med en række kvantitative data om de forskellige biomolekyler, der karakteriserer kræftprøver. Vi har brug for værktøjer til at analysere den kompleksitet, der skjuler sig i denne massive mængde af data. I dette studie udviklede vi prototypen på en eksperimentalt valideret forsøgsramme, der integrerer strukturel og omics-analyser for at klassificere betydningen af mutationer fundet i cancerprøverne med fokus på et særligt autofagiprotein, LC3B. Vi samlede mutationer i LC3B fra kræftpatienter og karakteriserede dem via *in silico* for: i) proteinstabilitet og tilbøjelighed til fejlfoldning, ii) interaktion med biologiske partnere, iii) allosterisk adfærd, iv) regulering grundet post-translationel modifikation. Derefter blev mutationerne scoret og rangeret med henblik på at identificere de mest sandsynlige patogene varianter. For validering udførte vi undersøgelser baseret på måling af proteinniveauer, co-immunudskillelse og tendens til dannelse af aggregater. Via denne tilgang fandt vi, at den LC3B-kræftassocierede mutation P32Q på dramatisk vis påvirker proteinstabiliteten og LC3B-interaktionen med SQSTM1/p62. Dette første pilotstudie gjorde det muligt at designe og udvikle en robust arbejdsprocedure, som kan blive brugt til at screene et stort antal af kræftrelaterede proteiner.



Figuren ovenfor illustrerer vores forsøgsramme for at undersøge genomik, sekvens og strukturel data (venstre) og for at forudsige og validere destabiliserende mutationer for stabilitet og funktion (højre).