

Årlige højdepunkt

Maiani *et al.*, *Nature* 2021 Apr;592(7856):799-803. doi: 10.1038/s41586-021-03422-5.

Simoneschi *et al.*, *Nature* 2021 Apr;592(7856):789-793. doi: 10.1038/s41586-021-03445-y.

Maiani *et al.*, *Autophagy* 2021 Dec;17(12):4506-4508. doi: 10.1080/15548627.2021.1985917.

Vi identificerede AMBRA1 som en faktor, der regulerer vigtige parallelle signaleringsveje der styrer cellers skæbne, der involverer henholdsvis c-MYC og cyclin D/CDK-pRB. Ved hjælp af en musemodel, hvor AMBRA1 er fjernet i nervesystemets celler, viste vi, at Cyclin D kunne repræsentere et mål for AMBRA1 i reguleringen af cellecycelus og proliferation. I betragtning af den etablerede onkogene rolle af cyclin D har disse data implikationer i klinikken, hvilket åbner nye muligheder for translationelle biomarkører i embryonale neuroektodermale tumorer. Vi opdagede også, at AMBRA1-nedregulering er forbundet med forstærket DNA-replikationsstress (RS), og at denne fænotype kunne udnyttes til selektivt at dræbe kræftceller ved behandling med CHK1-hæmmere. Desuden var RS-fænotypen uafhængig af AMBRA1-rolle i autofagi, men afhængig af dens kontrol af cellecycelusprogression, og vigtigt, var AMBRA1-medieret regulering af c-MYC ikke nok til at forklare denne effekt. Det er interessant at denne molekylære mekanisme er konserveret i celletyper med forskellige genetiske baggrunde, hvilket ikke kun understøtter relevansen af denne signaleringsvej i mammale cellers homeostase, men også kan betyde lovende translationel anvendelse i forskellige kræftundergrupper.

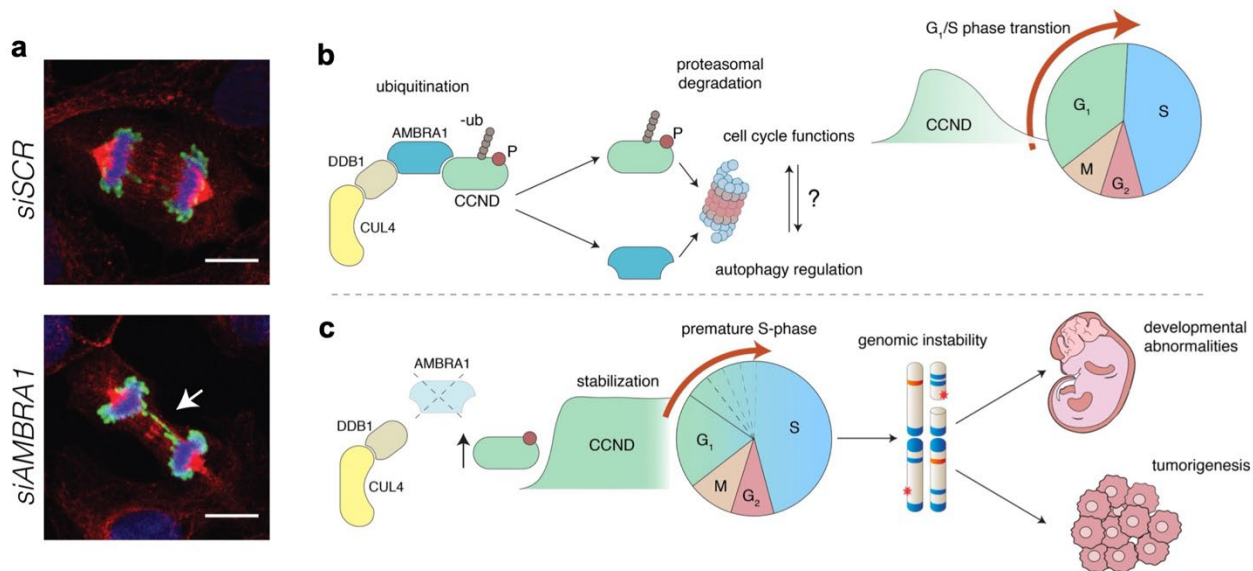


Fig. 1 AMBRA1 regulerer cellecycelus og genomisk integritet gennem CUL4-DDB1 komplekset. (a) AMBRA1-hæmmede og kontrol U2OS-celler farvet for γ -tubulin (rød), histon H3 phosphoryleret ved Ser10 (H3(pS10); grøn) og Hoechst (blå). Pil angiver kromosomal abnormalitet. (b) under fysiologiske forhold fungerer AMBRA1 som et DCAF-substratreceptorprotein til genkendelse af CCND'er og ubiquitineret af DDB1-CUL4-komplekset. Når de er ubiquitineret, er både AMBRA1 og CCND'er klargjort til proteasomal nedbrydning, hvilket påvirker både cellecycelusregulering og autofagi. (c) Fraværet af AMBRA1 svækker CCND-nedbrydning og fremkalder derved for tidlig indtrængen i S-fase og replikationsstress, der fører til genomisk ustabilitet, hvilket i sidste ende påvirker både neuroudvikling og udvikling og aggressivitet af kræft.