

Højdepunkter 2016

Center for Glykom Analyse (CCG) fokuserer på sygdomme forårsaget af defekter i biosyntese og struktur af komplekse sukkerforbindelser. Vores unikke strategi er at anvende præcisions gen editering til at dissekere glykosylerings processer og opdage nye biologiske funktioner. I 2016 opnåede vi to store milepæle, som klart validerer vores unikke strategi og bekræfter vores originale hypoteser.

2016 var også et år med fokus på fundraising, både med midtvejsevalueringen til Danmarks Grundforskningsfond og andre ansøgninger for at videreføre vores frugtbare strategi med glykommodificering af celler til lægemiddelproduktion. Mens vi havde succes med at nå begge disse mål, faldt antallet af publikationer imidlertid markant i 2016. Dette skyldtes dels tidspresset, og dels det faktum at størrelsen og kompleksiteten af vores projekter fortsat stiger, hvilket forsinker færdiggørelsen af banebrydende publikationer og PhD afhandlinger.

Vores vigtigste hypotese, at glykogenet ligger til grund for almindelige lidelser, blev endelig verificeret i et stort, kollaborativt studie, som involverede mus og rotter, aber og mennesker. Her demonstrerede vi, at GALNT2 glykogenet er vigtigt for niveauet af høj-densitet lipoprotein, og dermed påviste vi for første gang rollen af et sygdoms-associeret glykogen i en almindelig, prædisponeret sygdom (**Cell**

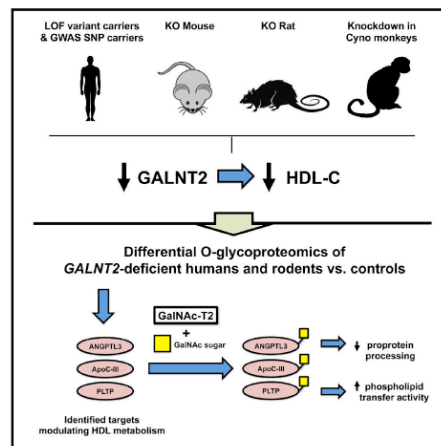
Metab). I et andet omfangsrigt og kollaborativt studie foretog vi en præklinisk evaluering af kimeriske antigen receptor T-celler (CAR-T) bygget på vores 5E5 antistof, og demonstrerede både effektivitet og sikkerhed i en humaniseret MUC1 transgen musemodel (**Immunity**). Vi fortsatte vores studier af O-glykosylering af virale envelope proteiner med en global kortlægning af O-glykaner på varicella zoster, cytomegalo og Epstein-Barr virus (**JBC**). Ved at anvende vores unikke SimpleCell O-glykoproteomstrategi, demonstrerede vi endvidere det første O-Man glykoproteom i gær (**MCP**).

Vi har opnået adskillige andre store gennembrud i 2016, og nogle er allerede publiceret i 2017. Der er et bredt og solidt momentum i programmet, og de opnåede resultater begynder langsomt at danne grundlag for det nye "kvantespring" i feltet med nye eksperimentelle og in-silico platforme, som nævnt i midtvejsansøgningen i 2016. Vi fortsætter vores translationelle aktiviteter inden for flere områder. En patentansøgning er indsendt, og vi har etableret et spin-out firma ved Universitetet. Kort opsummeret så fortsætter programmet med at blomstre og ekspandere, og vi øger kontinuerligt vores indflydelse i feltet og en førende international position.

Cell Metabolism Clinical and Translational Report

Loss of Function of GALNT2 Lowers High-Density Lipoproteins in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents

Graphical Abstract



Authors

Sumeet A. Khetarpal,
Katrine T. Schjoldager,
Christina Christoffersen, ...
Eric LeGuern, Henrik Clausen,
Daniel J. Rader

Correspondence

schjoldager@sund.ku.dk (K.T.S.),
rader@mail.med.upenn.edu (D.J.R.)

In Brief

SNPs in GALNT2 are associated with HDL-C metabolism, but whether GALNT2 causes HDL-C to go up or down has been debated. Khetarpal et al. show that loss of function of GALNT2 reduces HDL-C in humans, rodents, and nonhuman primates. They also show species-specific glycosylation targets for GalNAc-T2.