

Højdepunkter 2018

Center for Glykom Analyse (CCG) fokuserer på sygdomme forårsaget af defekter i biosyntese og struktur af komplekse sukre. Vi anvender en genediteringsstrategi til at dissekere biosyntesen af komplekse sukre og afdække deres biologiske funktioner. I anden fase af vores DNRF program bevæger vi os til et globalt plan for forståelse af og kontrol med glykosylering i celler. Vi har udviklet nye værktøjer og teknologi platforme der sprænger nuværende begrænsninger for feltet og åbner for nye muligheder og opdagelser. Vi publicerede det første eksempel på vores nye strategi i 2018, hvor anvendelse af et stort panel af genmodificerede celler bruges til at præsentere variationer af komplekse sukre. Vi viste at celler kan udgøre et celle-baseret sukkerbibliotek over glycosaminoglykaner – GAGome (Figur, Chen *et al. Nat Methods*). Celle-baserede sukkerbiblioteker repræsenterer en ny biologisk bæredygtig og vedvarende ressource

til at studere funktioner af komplekse sukre. Bibliotekerne repræsenterer en hjørnesteen i vores vision om at transformere glykomfeltet fra et snævert lukket felt for eksperter til en

disciplin tilgængelig for alle som studerer genomer, proteomer, og glykomer.

Genetisk dissektion af biosyntesen af komplekse sukre fører fortsat til nye banebrydende opdagelser, og i 2018 fandt vi at de vigtige receptorer for transport af lipoproteiner og kolesterol (LDLR/VLDLR) aktiveres af en specifik type sukker (O-glykaner) (Wang *et al. JBC*), i en tæt regulerbar proces som kan lede til nye behandlingstiltag (Hintze *et al. JBC*). Vi har anvendt vores editeringsstrategi til at producere homogene terapeutiske glykoproteiner, hvilket har muliggjort karakterisering og kvalitetskontrol af disse ved massespektrometri af det intakte protein (Caval *et al. Nat Commun*), og vi har udviklet nye designs for allergivacciner med sukkermoduler (Mathiesen *et al. J Allergy Clin Immunol*). Vi publicerede oversigtsartikler med global sigte for biosyntese og genetisk regulering af komplekse sukre (Joshi *et al. Cell*, Narimatsu *et al. Glycobiology*), som danner grundlag for vores næste ambition om *in silico* glykom analyse.

Vi opnåede andre gennembrud som publiceres tidligt i 2019. Vi er på vej mod et nyt kvantespring indenfor feltet. Centerlederen tildeltes The Society for Glycobiology President's Innovator Award for 2018. Vi forsætter formidlingsaktiviteter, og vores spin-out GlycoDisplay ApS har indgået samarbejder med industri. Kort fortalt, CCG trives og er i fortsat udvikling.

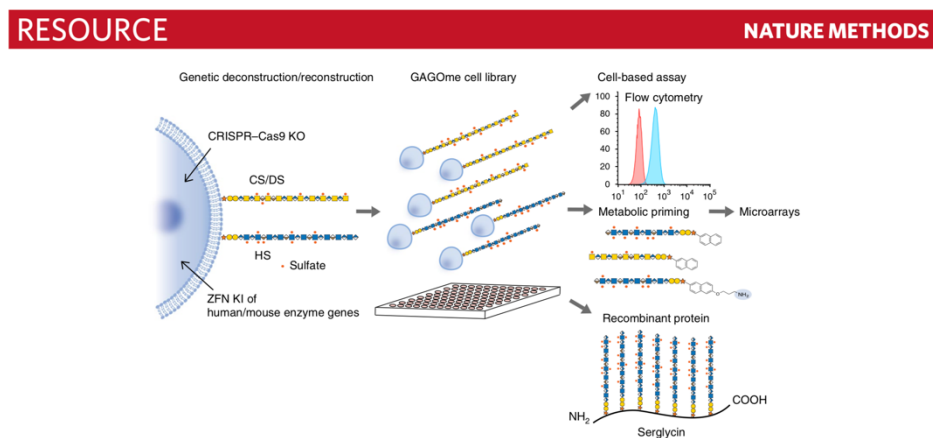


Fig. 1 | Graphic depiction of the GAGome approach. Genetic engineering by targeted KO with CRISPR-Cas9 or targeted KI with a zinc-finger nuclease (ZFN) generates a library of isogenic cells displaying different repertoires of GAG structures. The GAGome cell library can be used to dissect the specificities of GAG-binding proteins by flow cytometry, for the production of recombinant proteoglycans with distinct GAG chains, and for metabolic priming with xylosides (XylINapNH₂) to generate libraries of distinct GAG chains suitable for microarrays.