

Center for Kromosomstabilitet (CCS) er et multidisciplinært forskningscenter, der har til formål at fremme vores forståelse af de grundlæggende aspekter af genomets vedligeholdelse. Som en del af dette overordnede mål har vi et særligt fokus på at definere hvordan kromosomal ustabilitet påvirker sygdomme i mennesker. Vores undersøgelser er dog ikke fokuseret på en specifik sygdom, men vi studerer en række lidelser, hvor manglende opretholdelse af den strukturelle og funktionelle integritet af cellulært DNA er den underliggende defekt. Disse sygdomme omfatter kræft, udvalgte neurodegenerative lidelser og nedsat fertilitet. Selvom vi har interesser i mange aspekter af DNA-metabolisme, er et kernetema at forstå, hvordan kromosomal ustabilitet opstår som et uønsket biprodukt af processen med DNA-replikation, når genomet duplikeres i forberedelsen af delingen af en modercelle til to datterceller (Figur 1).

DNA replication

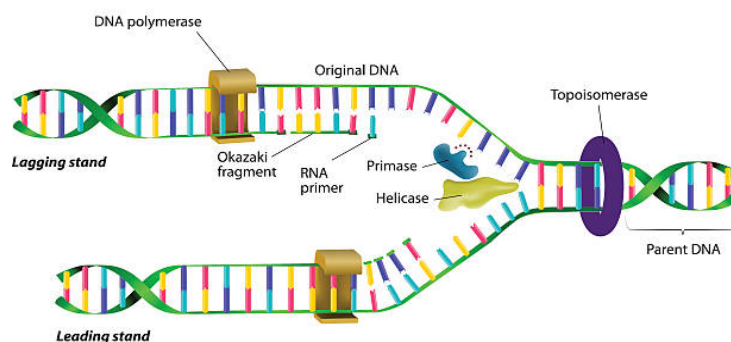


Figure 1: Overview of the DNA replication machinery. Many of the factors indicated, including DNA polymerases, helicases and topoisomerases, are studied in the CCS

DNA-replikation er måske den mest bemærkelsesværdige og udfordrende proces som celler gennemgår, og den bidrager derfor med en stor andel af de sygdomsfremkaldende fejl der opstår i det menneskelige genom, især fordi DNA-replikation repræsenterer en så formidabel udfordring. En primær årsag til replikationsforstyrrelser (generelt omtalt som replikationsstress; RS) er når celler forsøger at replikere et lokus, mens det transskriberes til RNA på samme tid - i disse tilfælde forsøger to meget store makromolekylære komplekser at bruge den samme DNA-skabelon samtidig. Forståelse af konsekvenserne for genomets vedligeholdelse af disse såkaldte transkriptions-replikationskonflikter er opstået som et nyt tema for CCS i det seneste år.

Forskningen i CCS har mødt store udfordringer i indeværende rapporteringsperiode som følge af konsekvenserne af den igangværende pandemi. Det har ikke kun påvirket vores unge forskeres uddannelse og fremskridt, men også haft konsekvenser for den generelle succes i CCS. Ikke desto mindre har vi haft flere store præstationer i året. Mest bemærkelsesværdigt er at vi har påbegyndt etableringen af en ny forskergruppe, ledet af lektor Thomas (Tom) Miller, som har sluttet sig til os fra Francis Crick Institute i London. Tom vil udvikle et nyt forskningstema i CCS med fokus på innovative anvendelser af kryogen elektronmikroskopi (cryo-EM) til at visualisere begivenheder under DNA-replikation. Hans forskning vil udnytte de fremragende faciliteter som den danske nationale kryo-EM-facilitet på Københavns Universitet tilbyder. Selvom Tom erstattede Andrés Lopez-Contreras som CCS-gruppeleder, er vi glade for at vores værtsinstitution (ICMM) har støttet os i at bevare stærke forbindelser med Andrés. Der er etableret en formel tilknytning mellem CCS/ICMM og Andrés, i første omgang for en 3-årig periode. CCS har også produceret publikationer med stor effekt i 2021, mest bemærkelsesværdigt skabte en artikel i *Nature* fra Eva Hoffmann's gruppe betydelig videnskabelig interesse og mediedækning. Denne undersøgelse identificerede gener, der påvirker reproduktiv levetid hos kvinder, herunder en demonstration af hvordan æggestokkenes aldring kan forsinkes ved genmanipulation.