

# BA gruppen

Forskningsleder Brage Storstein Andresen

## Gruppens kerneforskningsområder

I vores gruppe forsker vi primært i hvorledes mutationer kan føre til arvelige sygdomme ved at ændre processeringen og stabiliteten af mRNA.

Vi fokuserer på stofskiftesygdomme i forbrændingen af fedt (f.eks. MCADD) og neuromuskulære sygdomme (f.eks. SMA – ”muskelsvind”) og cancer sygdomme.

De molekulære sygdomsmekanismer, som vi undersøger er generelle og den viden vi opnår kan derfor bidrage til en bedre forståelse af de fleste andre arvelige sygdomme, samt udnyttes til at udvikle behandlinger.

Vi arbejder både med prøver fra patienterne (Blodspots, DNA og dyrkede celler) og specielt designede minigener, der kan bruges til at undersøge den molekulære patologi. Vi bruger såvel nedregulering med siRNA, som overudtryk med ekspressionsvektorer til at undersøge vigtige splicing regulatoriske proteiners rolle i sygdomsprocesserne. Ved brug af RNA affinitets-oprensning identificerer vi de involverede regulatoriske proteiner. Vi arbejder endvidere med at udvikle metoder til terapi, f.eks. ved brug af stoffer, der øger ekspression eller forbedrer splicingen af de relevante sygdomsgener, ligesom vi undersøger metoder til korrektion af splicing ved brug af splice shifting antisense oligonukleotider (SSO'er). Vi studerer de globale effekter af fejlslicing ved brug af de nye Next Generation Sequencing (NGS) teknikker og bruger også NGS til at identificere og karakterisere splicingregulatoriske motiver i hele det humane genom med HITS-CLIP og iCLIP.

Vi samarbejder tæt med en række forskningsgrupper på sygehuse og universiteter i Danmark og ude i verden bla. Nagoya, New York, Salt Lake City, Zürich, Paris, Madrid, Prag, Sheffield og London.



## Beskæftigelse af tidligere studerende

**Thomas Koed Doktor**, Postdoc, BMB, SDU

**Karsten Bork Nielsen**, Research Scientist, Dako A/S

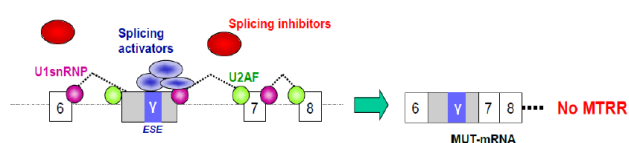
**Anne Vested**, Ph.D. Stud., Århus Universitetshospital

**Anne-Mette Hartung**, Ph.D. Studerende, BMB, SDU

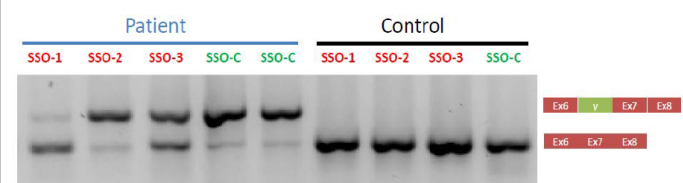
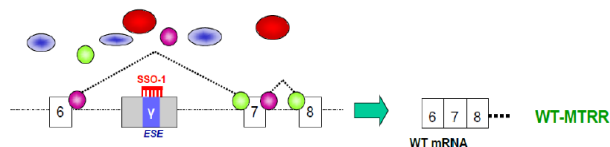
Er du interesseret i at skrive projekt i gruppen, så kontakt: [bragea@bmb.sdu.dk](mailto:bragea@bmb.sdu.dk); Tlf. 65502413

### Correction of disease-associated splicing in patient cells

#### Inclusion of MTRR pseudoexon:



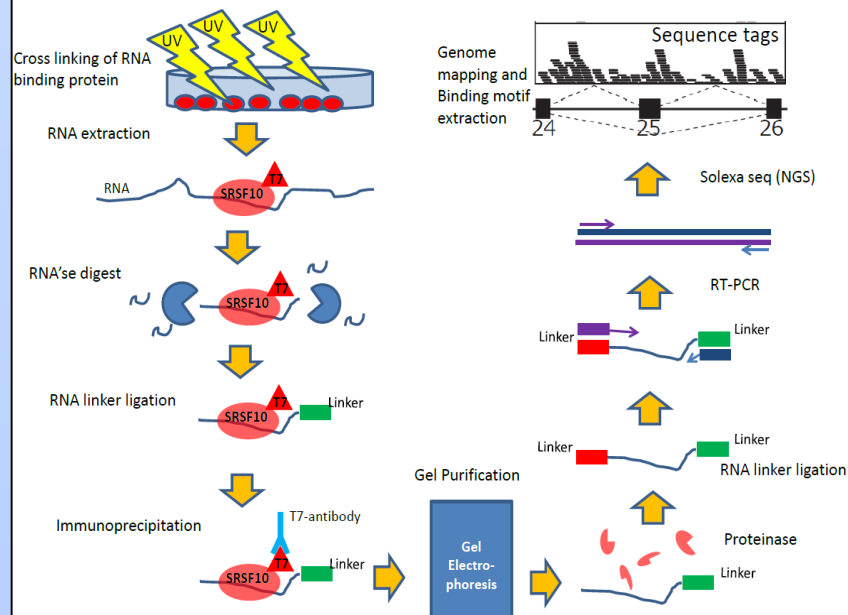
#### SSO-block of pseudoexon inclusion:



SSO behandling af celler fra patient med stofskiftesygdommen homocysteinuri a forårsaget af pseudoexon inclusion i MTRR mRNA.

Identifikation af alle bindingssteder i det humane transcriptom for det splicings regulatoriske protein SRSF10 ved HITS-CLIP

### Principle of HITS-CLIP from cells expressing T7 tagged SRSF10



## Projekter

Identifikation og karakterisering af sygdoms associeret genetisk variation i splicing regulatoriske elementer

Karakterisering af den molekulære mekanisme og korrektion af forkert splicing i celler fra patienter med sygdomme der skyldes mutationers aktivering af pseudoexons

## Beskrivelse

I projektet undersøges i sygdomsgener, hvor vi ved RNA-seq analyse har påvist fejlslicing når vi slår splicingregulatoriske faktorer som SRSF1, SRSF5, SRSF10, hnRNPA1 mfl. ud. Genetiske variationer, som f.eks. SNPs, i potentielle splicings regulatoriske elementer (evt. påvist med HITS-CLIP/iCLIP) undersøges ved brug af minigener, QPCR, RNA-pull down etc. for om de kan være funktionelle og dermed evt. forårsage sygdom.

I projektet skal sygdomsfremkaldende pseudoexons identificeres, de involverede regulatoriske elementer, der er blevet aktiveret af mutationer/SNPs karakteriseres og derefter inaktiveres ved brug af specielt designede antisense oligo nukleotider (SSOer). De undersøgte gener bruges her også som modeller for undersøgelse af en ny generel metode for genterapi ved korrektion af splicing. Der bruges bla. minigener og patientceller.