

Gruppens kerneforskningsområder

I vores gruppe forsker vi blandt andet 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 degenerative sygdomme (Parkinson's og Alzheimer's) og cancer.

De molekylære 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 patienter (Blod, DNA og dyrkede celler), specielt designede minigener, samt CRISPR-Cas gen-editering til introduktion af mutationer, for at undersøge den molekylære patologi. Vi bruger såvel nedregulering med siRNA, som overudtryk med ekspressionsvektorer til at undersøge vigtige splicing regulatoriske proteins rolle i sygdomsprocesserne. Ved brug af RNA affinitets-oprensning, samt SPRi identificerer og karakteriserer vi de involverede regulatoriske proteiner. Vi arbejder med at udvikle metoder til terapi, f.eks. ved brug af stoffer, der øger ekspresion eller forbedrer splicingen af relevante sygdomsgener, ligesom vi undersøger metoder til regulering af splicing ved brug af splice switching antisense oligonukleotider (SSO'er). Vi har flere patenter på SSO baserede behandlinger, som vi forsøger at udvikle til terapier for forskellige sygdomme. Vi studerer de globale effekter af fejlsplicing ved brug af Next Generation Sequencing (NGS) teknikker og bruger også NGS til at identificere og karakterisere splicingregulatoriske motiver i hele det humane genom med f.eks. eCLIP og iCLIP.

Vi samarbejder tæt med en række forskningsgrupper på sygehuse og universiteter i Danmark og ude i verden bla. Barcelona, Nagoya, Chicago, Madrid, München og Oxford.

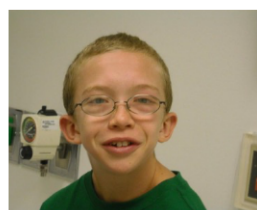


Beskæftigelse af tidligere studerende

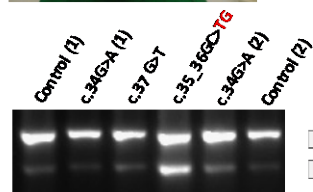
Thomas K. Doktor, Senior Scientist, BMB, SDU
Ann-Sophie Seistrup, PhD student, IMB, Germany
Cecilie Steensboe Lang, Molekylær Biolog, OUH
Ulrika S.S. Petersen, Ph.D. Student, BMB, SDU
Sabrina B. Frederiksen, Scientist, Amplexa Genetics
Anne-Mette Hartung, Reg. Affairs Specialist, Pentabase

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

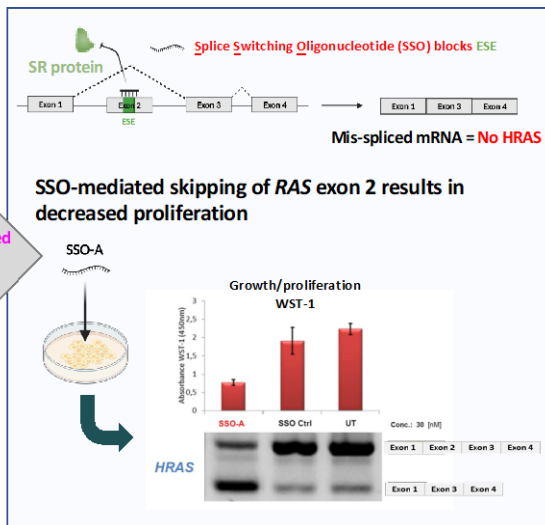
A. Skipping af HRAS exon 2 i en Costello Syndrom patient reducerer oncogen RAS aktivitet og fører til mildere sygdomsfænotype - *In vivo evidens for en ny cancer terapi*



A 12-year-old boy with Costello Syndrome showed a mild CS phenotype despite having a lethal p.G12V mutation (c.35_36G>TG).

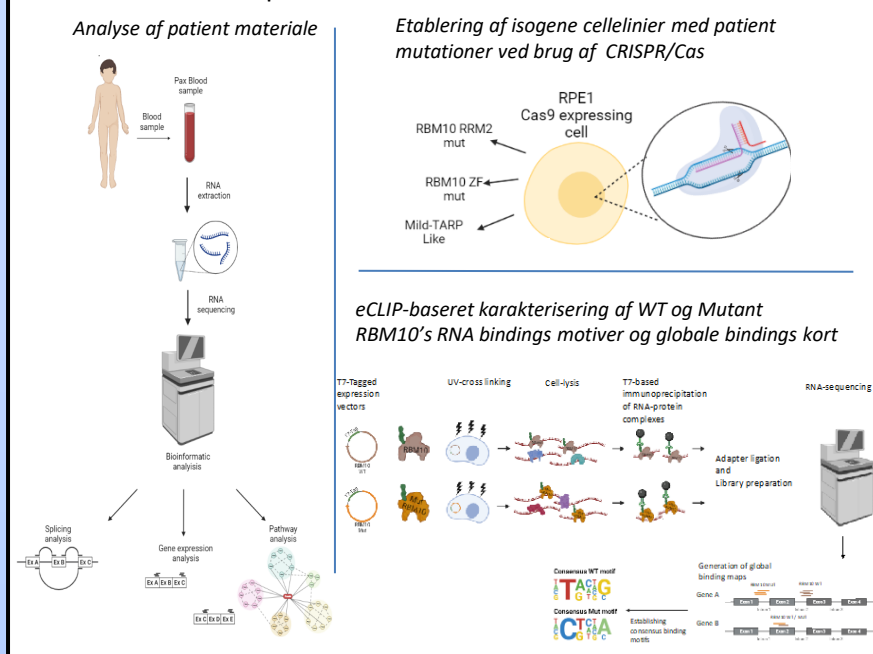


Exon 2 is skipped in mRNA from the oncogenic p.G12V allele. Exon 2 skipping is caused by disruption of an ESE. Exon 2 in RAS oncogenes are vulnerable and dependent on ESE's



Principle transferred to therapeutic approach

B. Et nyt X-bundet syndrom skyldes mutationer i det regulatoriske RNA-bindende protein RBM10



Projekter

Identifikation og karakterisering af splicing regulatoriske elementer (SREs), der kan reguleres ved hjælp af splice switching oligonucleotider (SSO) som ny behandling

Karakterisering af den molekylære patologi ved dys-reguleret splicing som følge af mutationer i splicingregulerende proteiner.

Beskrivelse

I projektet bliver kritiske splicing regulatoriske elementer (SREs) i sygdomsgener identificeret og karakteriseret. De identificerede SRE's targeteres derefter med specielt designede antisense oligonukleotider (SSOer) som en ny metode for genterapi ved korrektion eller forstyrrelse af splicing. Der bruges in-vitro RNA teknikker, samt funktionelle studier med bla. minigener og patientceller.

I projektet undersøges den basale funktion af RNA-bindende/splicingregulerende proteiner som f.eks. RBM10, samt hvorfor forskellige mutationer kan føre til så forskellige fænotyper som TARP-syndrom, et nyt hidtil ukendt syndrom, samt cancer. Vi bruger RNA-seq, eCLIP, in-vitro RNA-biologi teknikker, samt model minigener og CRISPR/Cas gen-editering.