

## **AG Hartmann**

Die AG Hartmann (Pharmazeutische Chemie in Marburg) bietet die Gelegenheit zur Durchführung von Praktika, sowie Diplom- und Masterarbeiten für Humanbiolog(inn)en an.

Unser Arbeitskreis ist an der Schnittstelle zwischen Biochemie, Molekularbiologie und Zellbiologie angesiedelt. Unsere Forschungsschwerpunkte liegen dabei im Bereich der RNA-Biologie. Hier untersuchen wir unter anderem die Funktionen von microRNAs und onkogenen Kinasen in verschiedenen Tumorzelllinien, Tumorgeweben und Stammzellen (AG Grünweller). Die therapeutische Anwendung neuer modifizierter Nukleinsäuren (LNA, GNA) in verschiedenen Tumormodellen sowie die Struktur und Funktion katalytischer RNAs (Ribozyme) sind weitere Schwerpunkte unserer Forschungsarbeiten.

Falls Sie Interesse an einem Praktikum, einer Diplom- oder Masterarbeit haben und unsere Arbeitsgruppe kennen lernen möchten wenden Sie sich bitte an:

Kontakt:

Dr. rer. nat. Arnold Grünweller

Philipps-Universität Marburg

Pharmazeutische Chemie

Marbacher Weg 6

Email: [gruenwel@staff.uni-marburg.de](mailto:gruenwel@staff.uni-marburg.de)

Tel.: 06421-2825849

## **Projektbeschreibung AG Grünweller**

### **Transkriptionelle Regulation des onkogenen miRNA-Clusters miR-17-92 und Regulation der onkogenen Kinase Pim-1 durch miRNAs**

Pim-Kinasen werden normalerweise über Cytokin- oder Wachstums-Rezeptoren aktiviert und phosphorylieren verschiedene Targetproteine, die an der Regulation des Zellzyklus und der Apoptose beteiligt sind. Die Pim-1-Kinase scheint für die Proliferation verschiedener Tumorzellen essenziell zu sein. Bei B-Zell-Lymphomen wurde eine synergistische Wirkung von Pim-1 mit dem Transkriptionsfaktor c-Myc beobachtet. Interessanterweise stimuliert c-Myc seinerseits die Expression des miRNA-Clusters miR-17-92, sodass sich hier die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Pim-1- und miR-17-92-Expression stellt. Die Rolle von Pim-1 und miR-17-92 bei der Entstehung und Entwicklung von Tumoren sowie ihr Potenzial für Antitumor-Strategien stehen im Mittelpunkt unserer Aktivitäten. Momentan untersuchen wir mit Hilfe von Chromatin-Immunopräzipitationsassays (ChIP-Assays), 5'-RACE- und Reporter-Experimenten Mechanismen zur transkriptionellen Regulation des miR-17-92 Clusters. Dabei könnte eine Pim-1 abhängige Phosphorylierung von HP1gamma, ein Target der Pim-1 Kinase, die Expression des miR-17-92 Clusters erhöhen. Wir konnten zeigen, dass Pim-1 selbst durch eine microRNA (miR-33a) post-transkriptionell reguliert und dadurch die Zellproliferation inhibiert wird. Weitere Phosphorylierungs-Targets von Pim-1 identifizieren wir durch RNAi-vermittelten Knockdown von Pim-1, mRNA-Targets des miR-17-92-Clusters durch Hemmung von miRNAs mittels LNA-AntimiRs. Techniken, die wir zur Klärung dieser Fragen in verschiedenen Tumor-Zelllinien anwenden, sind Western- und

Northern-Blots, qRT-PCR, Proliferations- Zellzyklus- und Apoptose-Assays, Lumineszenz (Luciferase)-basierte Quantifizierung der Expression von Reportergenen sowie Transkriptom- und Proteom-Analysen. Weiterhin werden Tierexperimente zur therapeutischen Anwendung von siRNAs und LNA-modifizierten Antisense Oligonukleotiden in Zusammenarbeit mit dem Marburger Institut für Pharmakologie und Toxikologie des FB Medizin durchgeführt.