



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

# Bestuderen van lange termijn effecten AON behandeling en exon skippen

Annemieke Aartsma-Rus  
6 november 2010



# Exon skippen: genetische code herstellen



# Vragen project

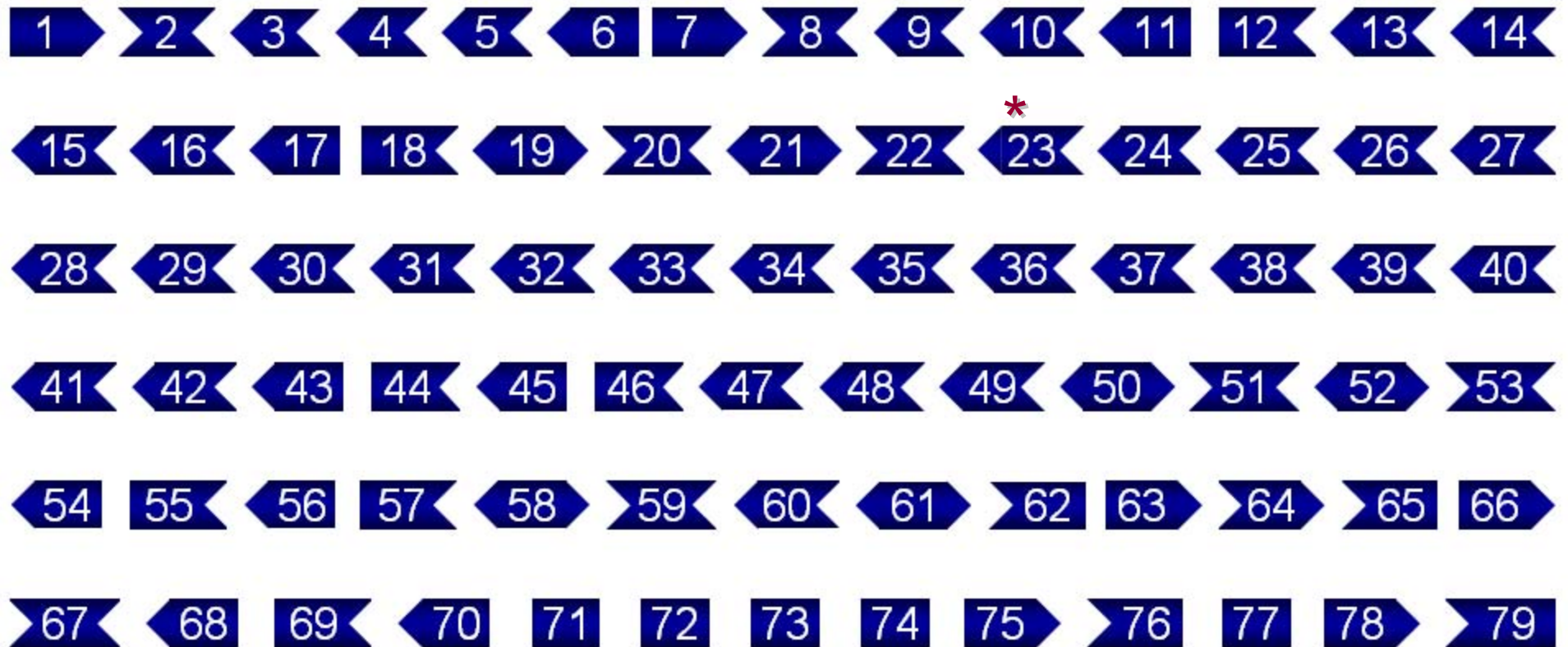
- Vergelijken doseringsschema's
- Vergelijken onderhoudsschema's
- Effect langdurige behandeling AONs in muizen
  - Spierfunctie en kwaliteit
  - Hartfunctie (MRI)
  - Bijwerkingen? Nieren en lever?

# *Mdx* muis

- Natuurlijk muis model
- Stop mutatie exon 23
- Geen functioneel dystrofine
- Spierfunctie verminderd
- Minder ernstig aangedaan dan mensen
- Exon skippen...

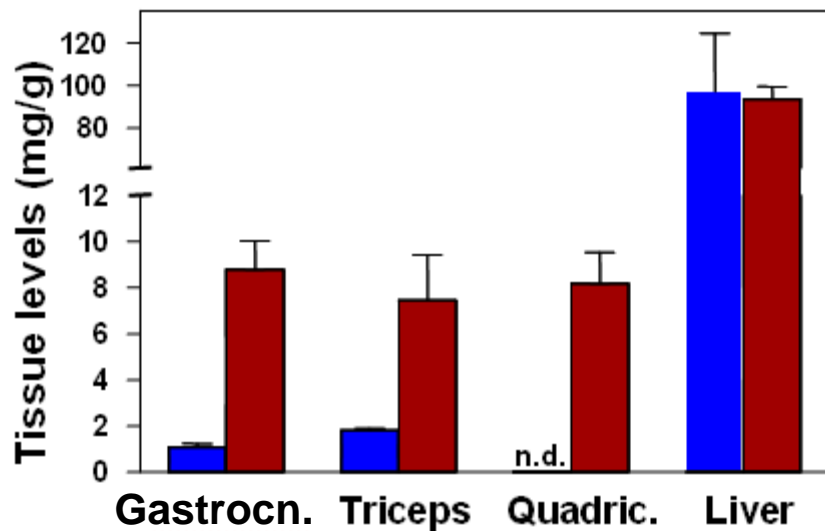


# *Mdx* muis: exon skippen

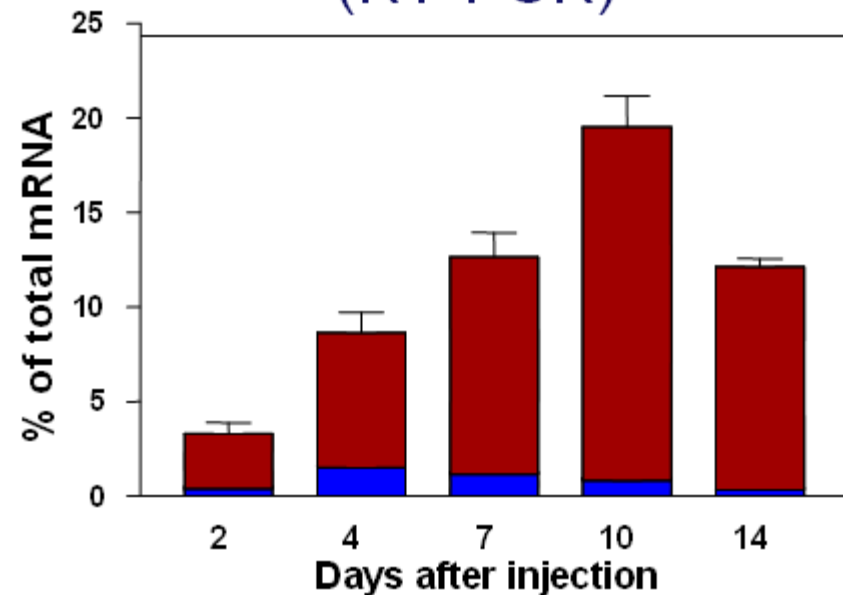


# AON behandeling *mdx* en gezonde muizen

AON levels in muscle and Liver  
(ELISA)



Exon 23 Skipping  
(RT-PCR)



■ WT Mice  
■ Mdx Mice

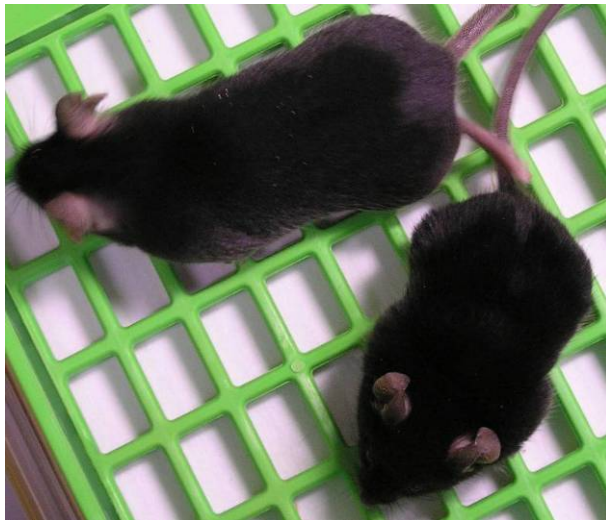
# *Mdx* muis: resultaten tot nu toe

- Exon 23 skippen kan dystrofine herstellen na intramusculaire, intraveneuze en onderhuidse toediening
- Dit gaat gepaard met betere spierfunctie en spierkwaliteit
- Muizen verdragen AON behandeling voor 6 maanden goed



# Andere muismodellen zonder dystrofine

- *Mdx* muis minder ernstig aangedaan dan mensen
- Mogelijk door extra opregulatie van utrofine
- Muis zonder dystrofine en utrofine: zeer ernstig
- Muis met 50% dystrofine: tussen vorm





# Nieuwe experimenten

- Vergelijking verschillende doseringen
  - Dagelijks lage dosis
  - Twee keer per week medium dosis
  - Wekelijks hoge dosis
- Bepalen AON niveaus in spier (Prosensa), exon skip niveaus, dystrofine niveaus, spier functie
- Optimale doseringsschema bepalen

# Nieuwe experimenten

- Vergelijking verschillende onderhoudsschema's
  - Week 1: 5x hoge dosis
  - Vervolgens: 2x per week, 1x per week, 2x per maand, 1x per maand onderhouds dosis
- Bepalen AON niveaus in spier (Prosensa), exon skip niveaus, dystrofine niveaus, spier functie
- Optimale onderhoudsschema bepalen

# Nieuwe experimenten

- Langdurige behandeling (beide modellen)
  - Optimale dosering
  - Behandelen voor een jaar
- Hartfunctie bepalen met MRI
- Bepalen AON niveaus in spier (Prosensa), exon skip niveaus, dystrofine niveaus, spier functie, plasma biomarkers
- Lever en nieren en bloed analyseren voor mogelijke bijwerkingen



# Met dank aan...

## Humane Genetica

Annemieke Aartsma-Rus

**Christa de Winter**

**Laura van Vliet**

Margriet Hulsker

Hans Heemskerk

Maaïke van Putten

Ingrid Verhaart

Marcel Veltrop

Isabella Gazzoli

Pietro Spitali

Johan den Dunnen

Gert-Jan van Ommen

## Prosensa BV

Judith van Deutekom

Anneke Janson

Giles Campion

Sjef de Kimpe

## Afdeling Neurologie

Jan Verschuuren

Chiara Straathof

Janneke van den Bergen

Beatrijs Wokke

Hermien Kan

## LDGA

Ieke Ginjaar

Duchenne  
Parent  
Project

