

## Suiker-gemodificeerde oligonucleotides

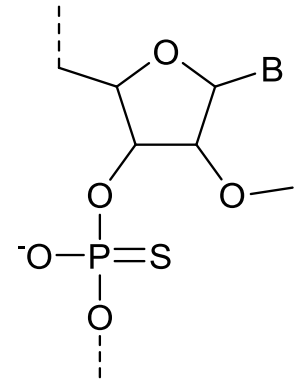
DPP Congres 2011

**1 oktober 2011**

dr. Peter de Visser - hoofd afdeling chemie

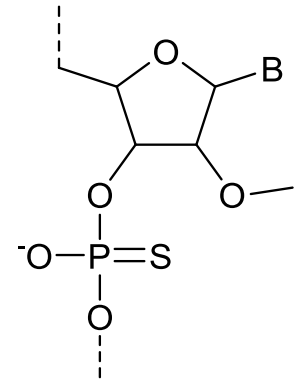
# Korte introductie

- Prosensa
  - biotechnologie in Leiden
  - aanpak DMD door middel van *exon skipping*
  - oligonucleotide chemie: 2'-O-methyl fosforthioaat RNA



# Korte introductie

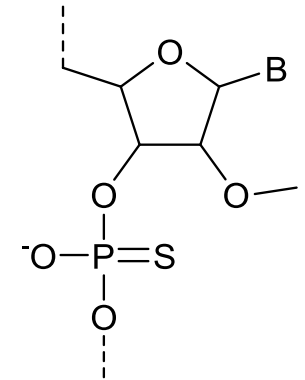
- Fase II klinische proeven: chemie veelbelovend
- Medicijnonderzoek: altijd op zoek naar verbeteringen
  - bv. nieuwe antibiotica, betere pijnstillers
- Oligonucleotides in het algemeen: bijzondere medicijnen
  - groot (komen niet zo eenvoudig cellen binnen)
  - sterke (niet-specifieke) binding aan eiwitten in bloed
    - voordeel: langer in circulatie
    - voor verbetering vatbaar: minder beschikbaar voor actie



# Doel van het project



- Algemene onderzoeksvraag bij Prosensa:

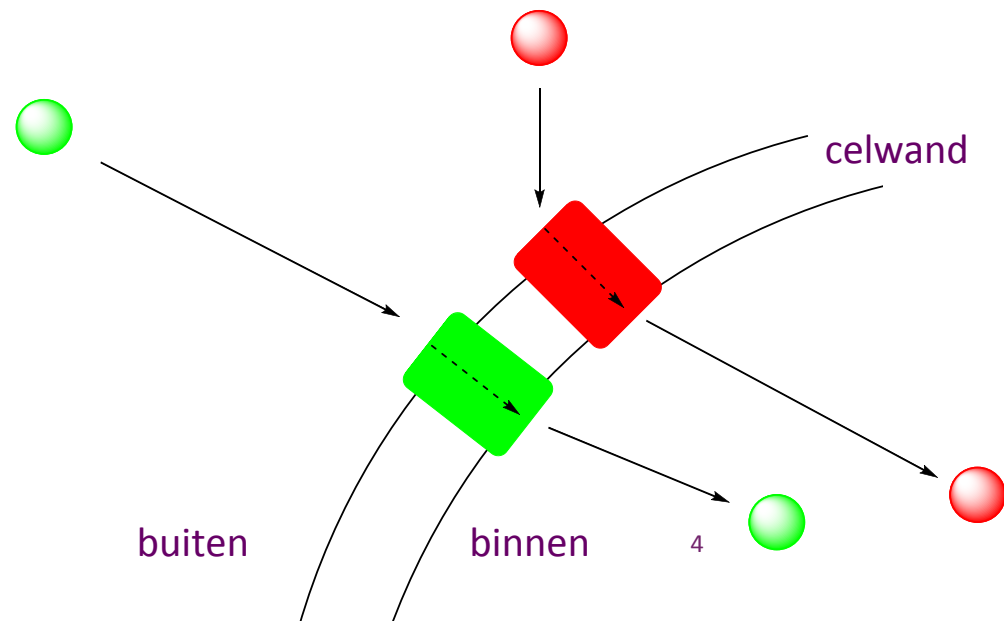
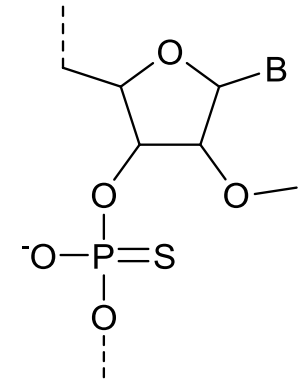


‘hoe kunnen we er voor zorgen dat *exon skipping* oligonucleotiden specifiek naar de spiercellen gaan?’

- Uiteindelijk mogelijk voordeel:
  - meer in spiercellen
    - minder stof nodig per toediening
    - minder aantal toedieningen

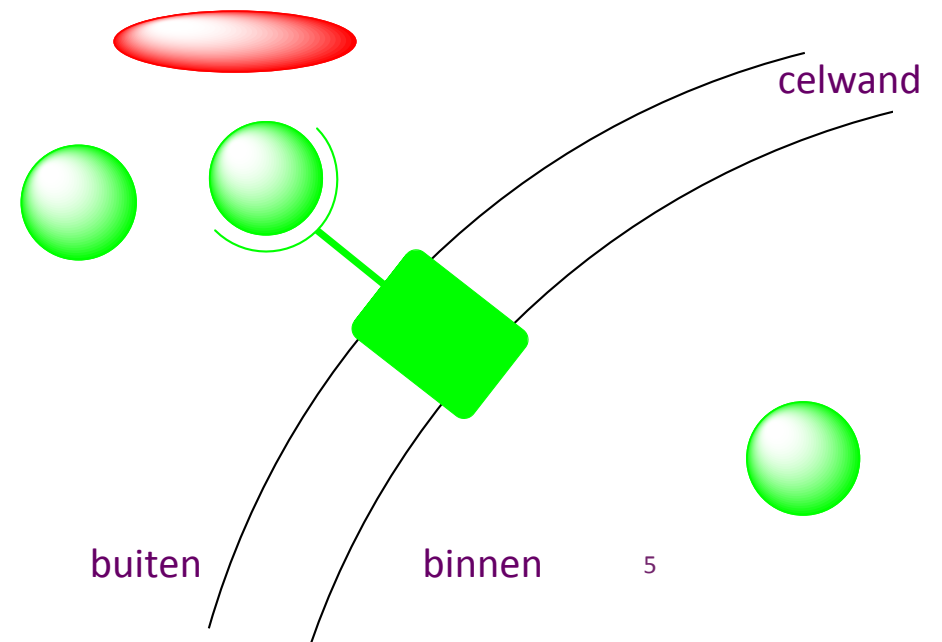
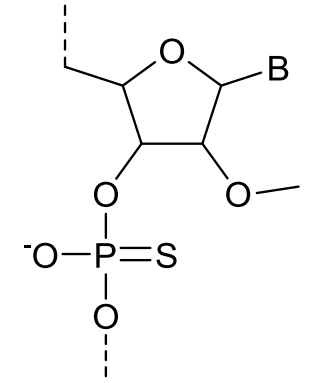
# Aanpak

- Wat is een kenmerk van cellen?
- Cellen hebben voedingsstoffen nodig
- Hoe komen deze stoffen in de spiercel?
- via transporter eiwitten



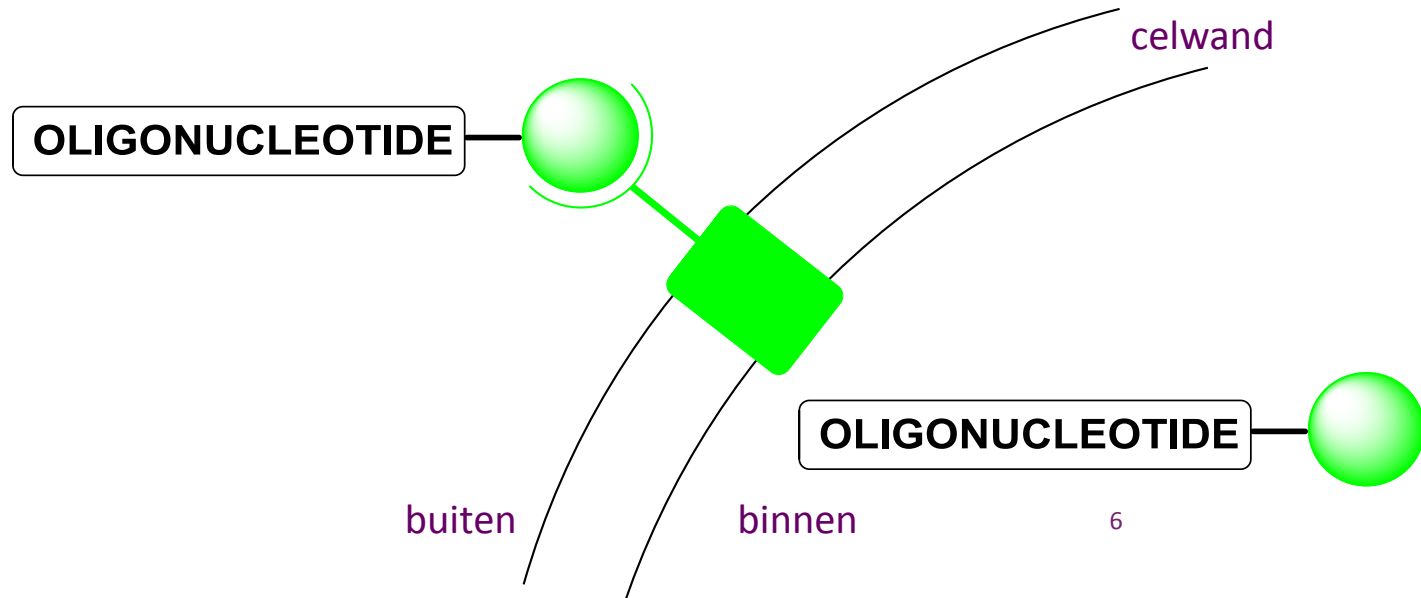
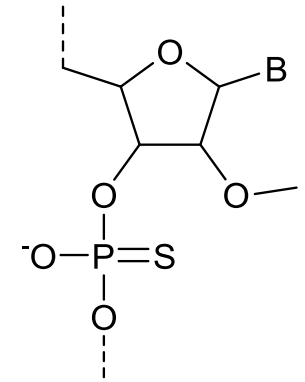
# Aanpak

- Hoe herkent een eiwit zijn te transporteren stof?
- door middel van een specifieke receptor



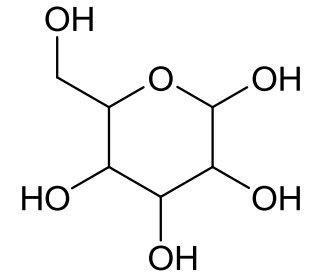
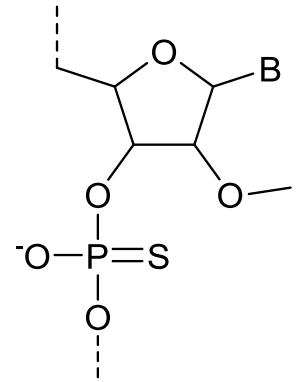
# Aanpak

- Hoe denken we dit te kunnen gebruiken?
- bindt specifieke stof vast aan oligonucleotide!



# Aanpak

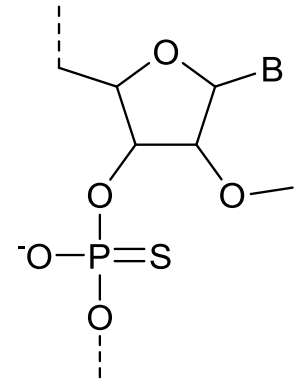
- Welke stoffen zijn dan ● ?
- liefst spierspecifiek:
  - spiercellen gebruiken brandstoffen (energie)
  - bv suikers
- Uit te zoeken in dit project:
  - hoe chemisch aan elkaar vast te koppelen?
  - aan welke kant van de oligonucleotide? hoeveel? welke?





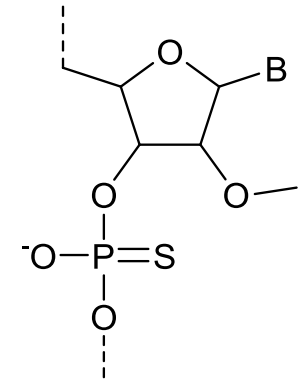
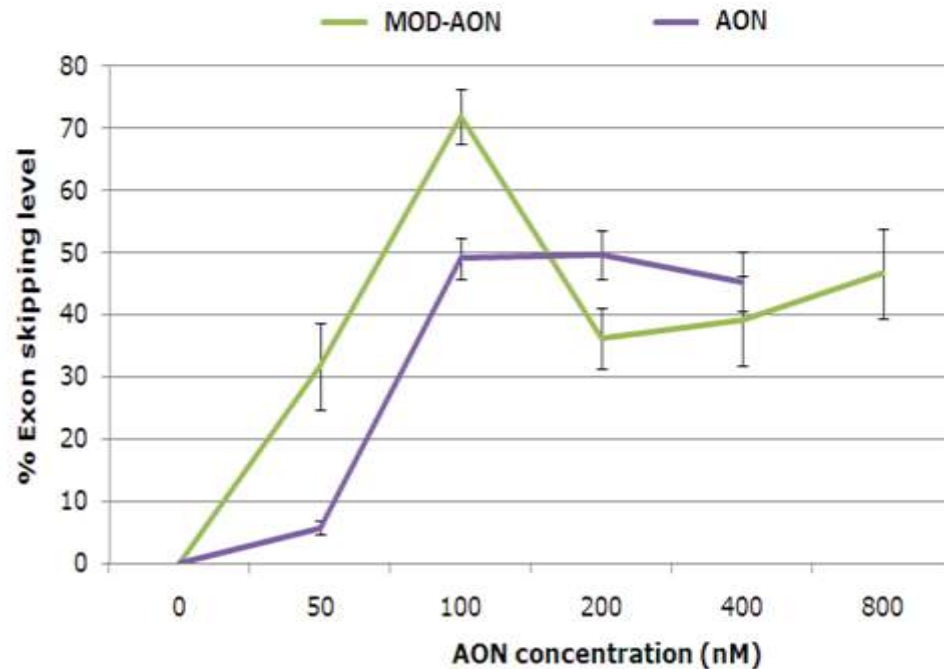
# Overzicht

- Project voor 2 jaar: evaluatie van effecten...
  - op *exon skipping* activiteit in celkweek
  - op stabiliteit van oligonucleotides in celkweek
  - op celopname in celkweek
  - op veiligheid in celkweek en in spierweefsel
  - op gedrag en verdeling in DMD muismodellen



# Allereerste resultaten

- Enkele tests zijn al gedaan (celweek)

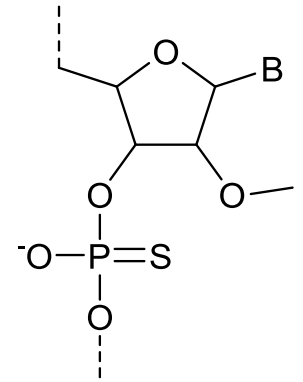


- Conclusie:

verbeterde activiteit bij lagere (relevante!) concentraties

optimalisatie mogelijk - nog niet gekeken naar celopname<sup>9</sup>

# Afsluiting



Dank aan Duchenne Parent Project