

Combinatie van TGF β /myostatine remmers met exon skippen als behandeling voor DMD

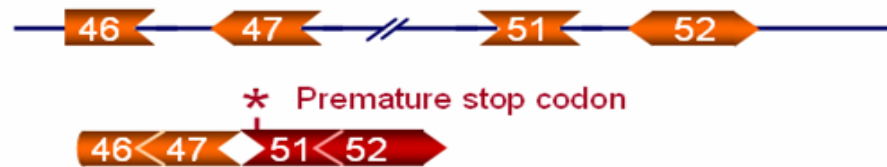
Willem Hoogaars,
onderzoeker afdeling Humane Genetica LUMC
Nieuw project loopt van november 2009-2011

Samenwerking met afdeling MCB LUMC Leiden
Institut de Myologie in Parijs
Universiteit van Helsinki

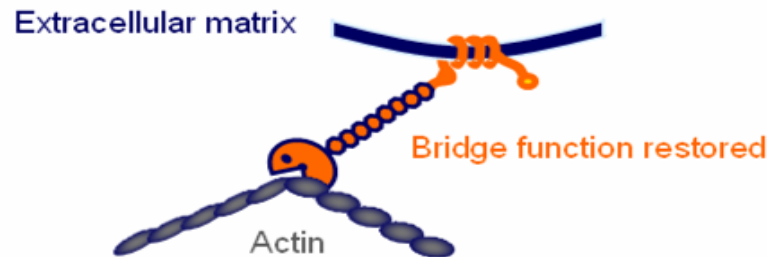
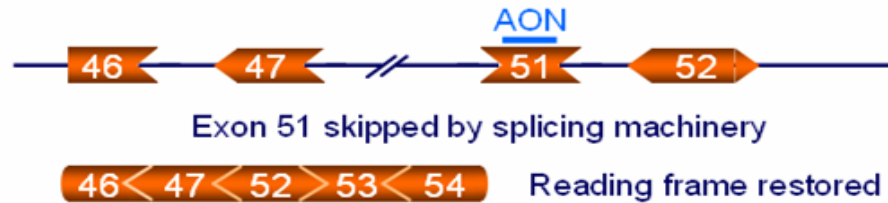


exon skipping: correctie gen defect

Duchenne: Open reading frame disrupted
Truncated, non-functional dystrophin



AON treatment: Exon skipped from pre-mRNA
Reading frame restored
Internally deleted, partly functional dystrophin
Becker-like phenotype



dystrofine exon skippen: spannende tijden!

ORIGINAL ARTICLE

Local Dystrophin Restoration with Antisense Oligonucleotide PRO051

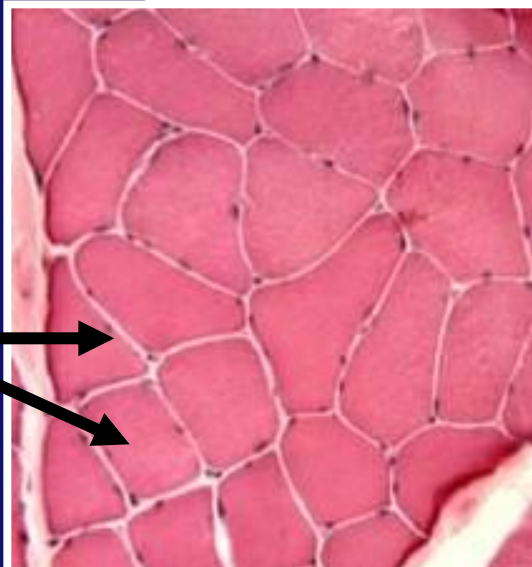
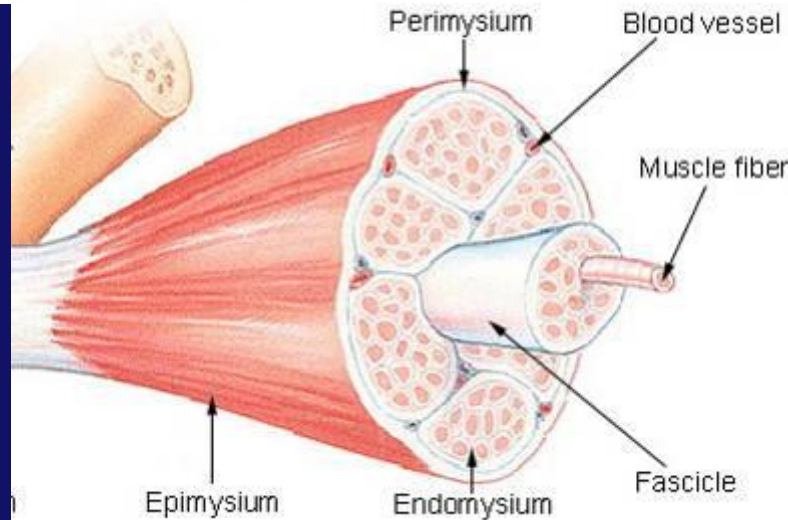
Judith C. van Deutekom, Ph.D., Anneke A. Janson, B.S., Ieke B. Ginjaar, Ph.D.,
Wendy S. Frankhuizen, B.S., Annemieke Aartsma-Rus, Ph.D.,
Mattie Bremmer-Bout, B.S., Johan T. den Dunnen, Ph.D., Klaas Koop, M.D.,
Anneke J. van der Kooij, M.D., Ph.D., Nathalie M. Goemans, M.D., Ph.D.,
Sjef J. de Kimpe, Ph.D., Peter F. Ekhardt, M.Sc., Edna H. Venneker, M.D.,
Gerard J. Platenburg, M.Sc., Jan J. Verschuuren, M.D., Ph.D.,
and Gert-Jan B. van Ommen, Ph.D.

**Local restoration of dystrophin expression with the
morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular
dystrophy: a single-blind, placebo-controlled,
dose-escalation, proof-of-concept study**

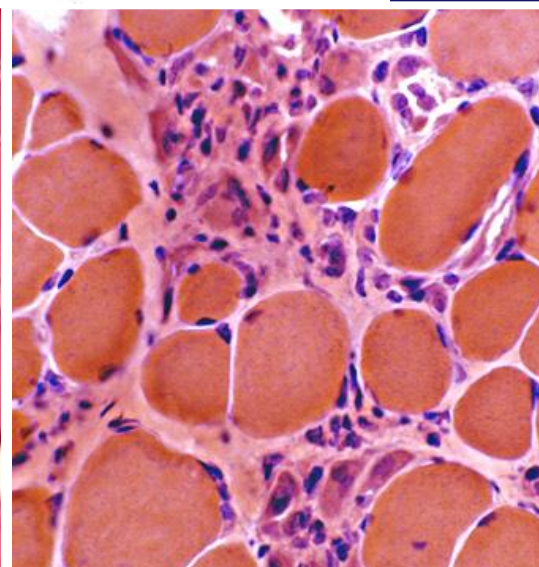


Maria Kinali, Virginia Arechavala-Gomez*, Lucy Feng, Sebahattin Cirak, David Hunt, Carl Adkin, Michela Guglieri, Emma Ashton, Stephen Abbs,
Petros Nihoyannopoulos, Maria Elena Garralda, Mary Rutherford, Caroline McCulley, Linda Popplewell, Ian R Graham, George Dickson,
Matthew JA Wood, Dominic J Wells, Steve D Wilton, Ryszard Kole, Volker Straub, Kate Bushby, Caroline Sewry, Jennifer E Morgan,
Francesco Muntoni*

normale spier en duchenne spier

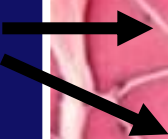


normale spier

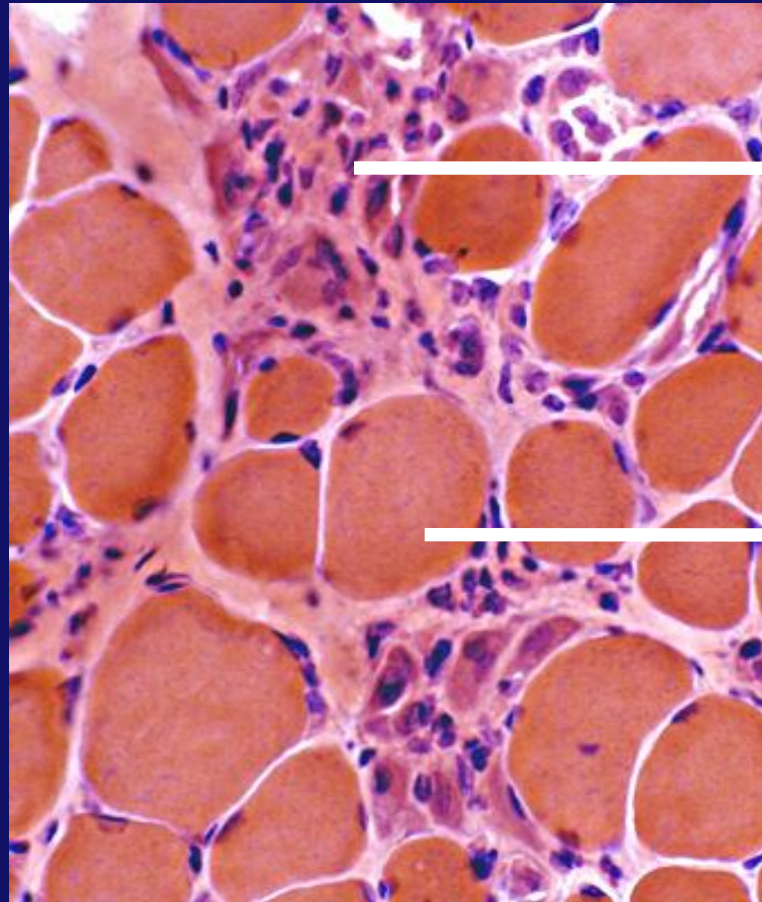


duchenne

spiervezel



verdere gevolgen van dystrofine gen defect

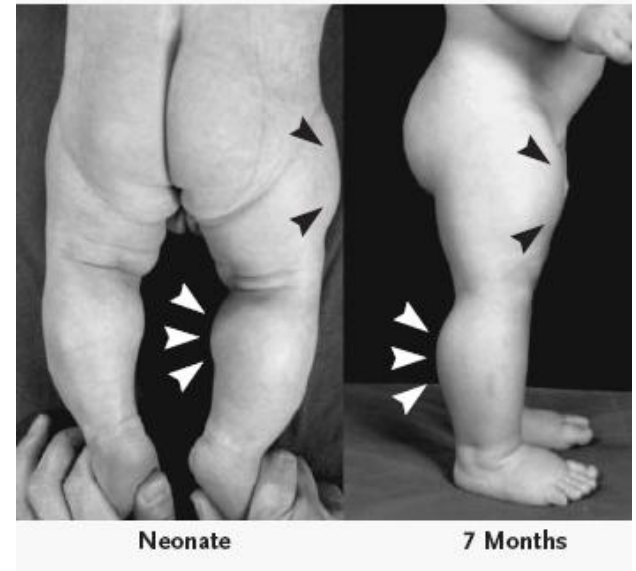


→ ontsteking/litteken vorming:
vervanging van spier door
litteken weefsel

→ aanhoudend spier herstel:
uitputting spier stam cellen,
slecht spier herstel

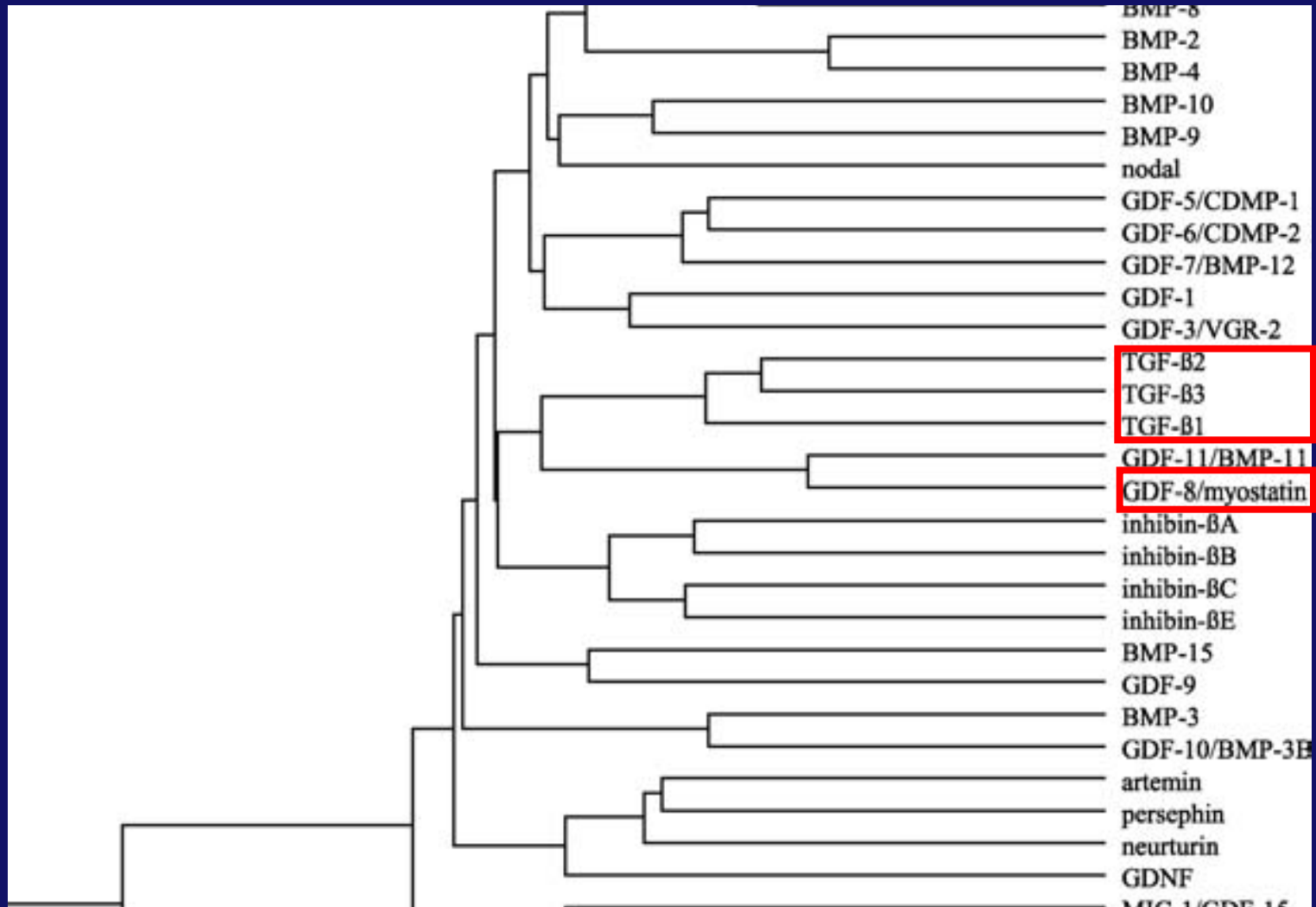
Deze gevolgen beginnen vroegtijdig in een
Duchenne patient (voor diagnose).

Myostatine: natuurlijke spierremmer in dieren en mens



verlies van myostatine eiwit resulteert in meer spier massa!

Myostatine en z'n broertje TGF β



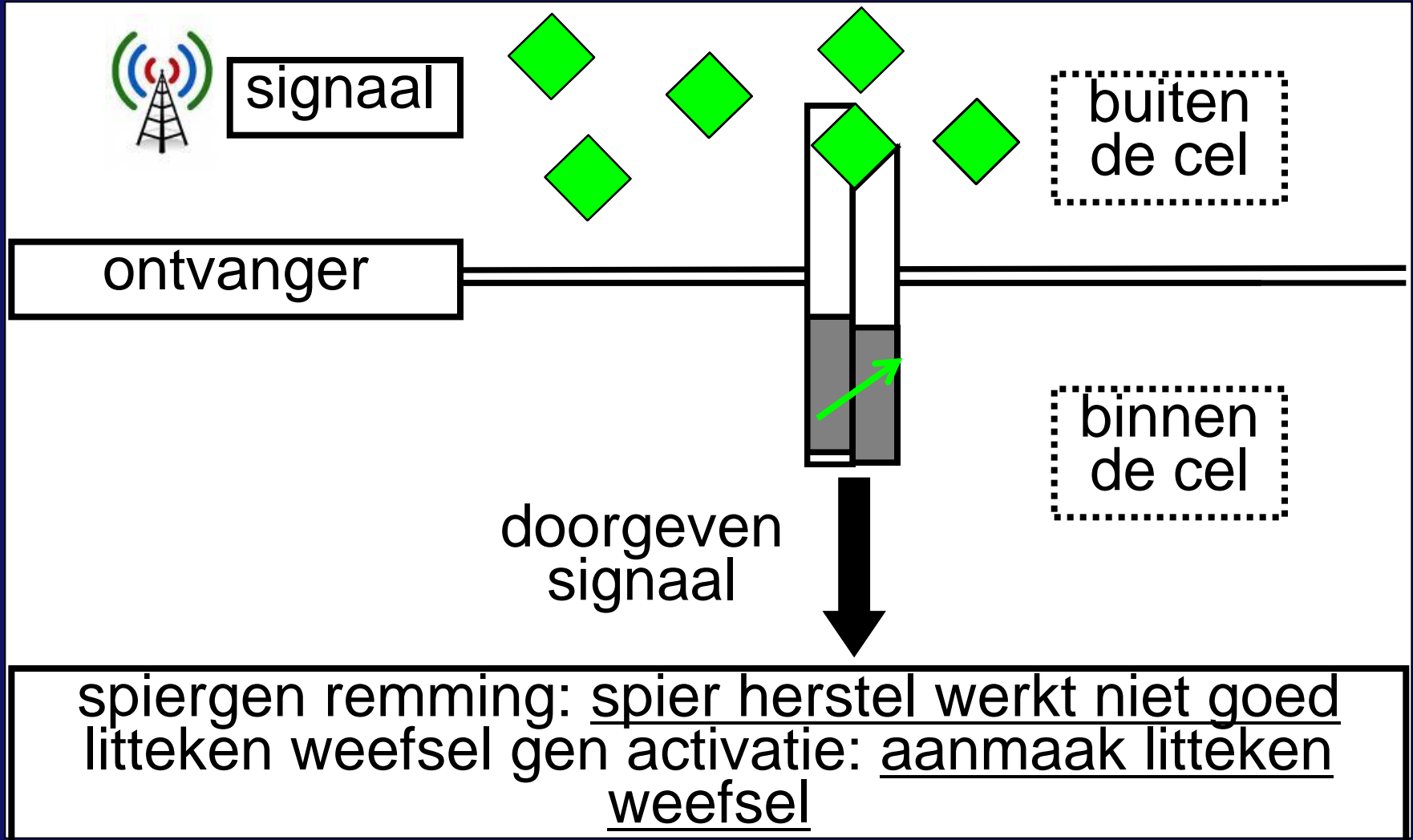
'stamboom' van verschillende TGF β eiwitten

rol TGF β /myostatine in ziektebeeld van spierdystrofie

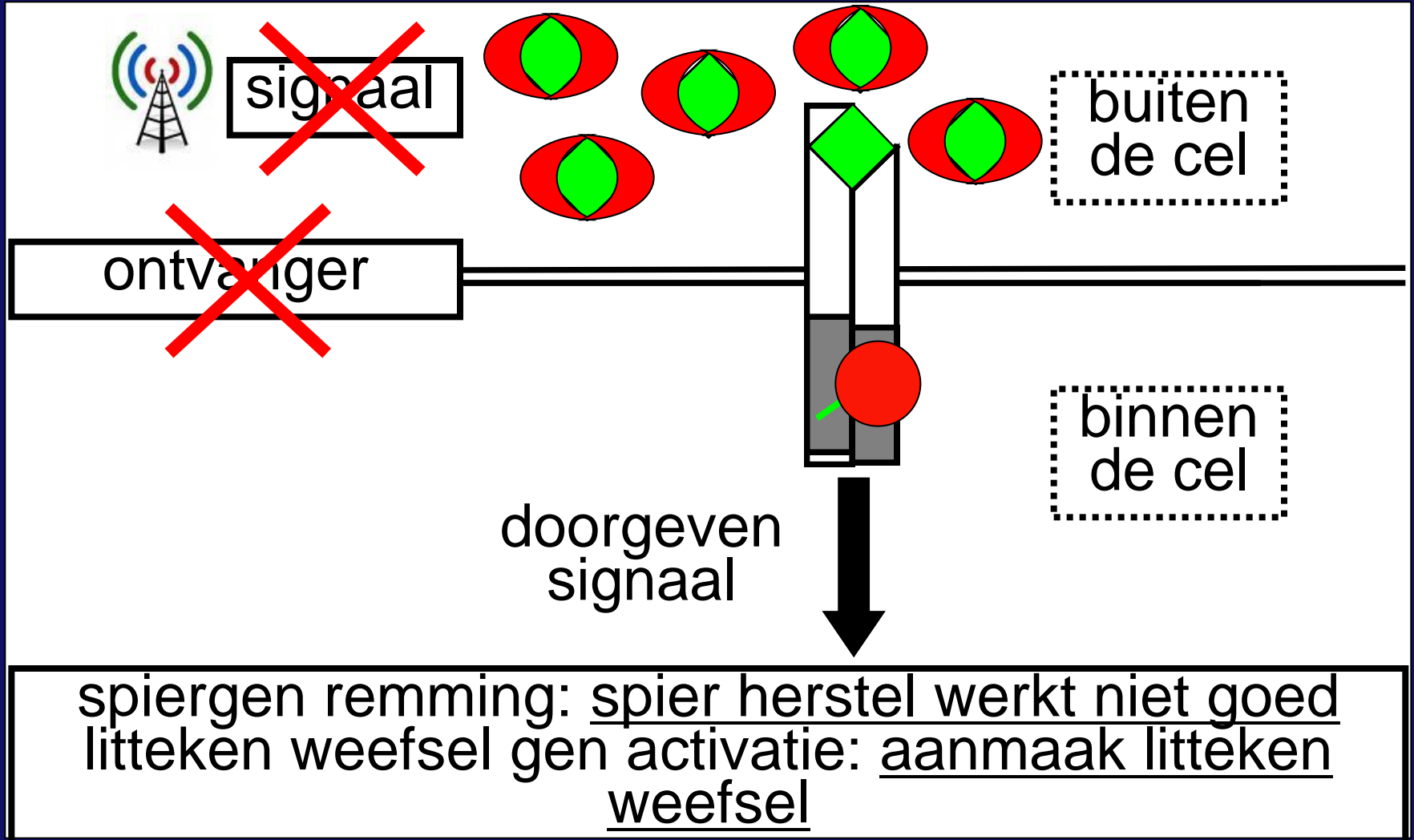
- teveel in spieren van DMD patienten
- remming in DMD-muis verbetert herstel van de spier
+ minder littekenweefsel

Remming als mogelijke extra behandeling om de spier te verbeteren?

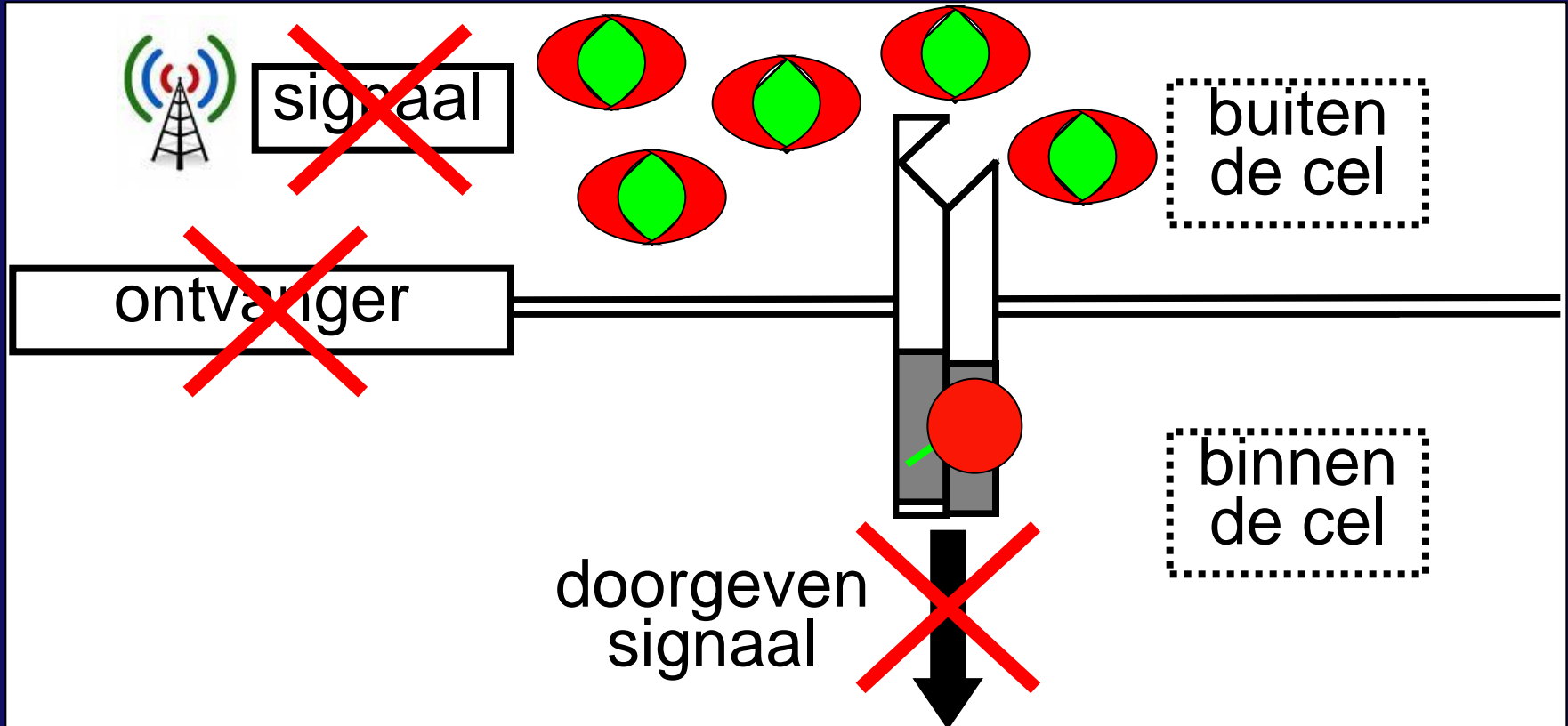
Myostatine en TGFβ: hoe werkt het eiwit?



werking van verschillende remmers



werking van verschillende remmers



spiergen activatie: spier herstel verbetert
 litteken weefsel gen remming:
litteken weefsel wordt minder aangemaakt

Vragen die we met dit project hopen te beantwoorden (1)

-Werken de remmers in de DMD-muis?



vergelijking verschillende mogelijkheden:

TGF β remming

Myostatine remming

remming beide

Vragen die we met dit project hopen te beantwoorden (2)

-Levert een combinatie van de beste remmer met exon skippen een betere behandeling op?



- Hoe efficiënt is de dystrofine exon skip?
- Ontstaat er minder litteken weefsel?
- Verloopt spierherstel beter?
- Verbeterd de werking van de spier?

onze groep in Leiden



Peter-Bram

Sandra

Dwi

Willem