



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Developing tissue specific antisense oligonucleotide-delivery to refine treatment for Duchenne muscular dystrophy**

Jirka, S.

### **Citation**

Jirka, S. (2017, July 4). *Developing tissue specific antisense oligonucleotide-delivery to refine treatment for Duchenne muscular dystrophy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/51132>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/51132>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/51132> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Jirka, Silvana

**Title:** Developing tissue specific antisense oligonucleotide-delivery to refine treatment for Duchenne muscular dystrophy

**Issue Date:** 2017-07-04

---

## Curriculum Vitae

Silvana Jirka was born in Apeldoorn on January 16<sup>th</sup> 1984. After finishing her Havo degree at the Koninklijke scholen gemeenschap Apeldoorn in 2001 she started to study biology and medical laboratory research at the academic life science and technology, Hogeschool Enschede the Netherlands. She received her Bachelor degree in 2006 and started working as a research technician at the hematology department in the VuMC in Amsterdam the Netherlands under the supervision of Dr. Martine Chamuleau. Here she was involved in studying the TRAIL-R3 expression on leukemic blast cells and the role in apoptosis resistance. In 2008 Silvana started as a research technician at the Department of Human Genetics in the LUMC in Leiden the Netherlands under the supervision of Dr. Peter-Bram 't Hoen. Here she implemented next generation sequencing in the analyses of phage display peptide selections and search for peptides homing to bone. In 2011 she was granted permission to the doctoral and started here PhD in 2012 by Prof. Dr. Gert-Jan van Ommen and Prof. Dr. Annemieke Aartsma-Rus at the Department of Human Genetics in the LUMC in Leiden the Netherlands. The main focus of her PhD research was to improve the delivery of 2'-O-methylphosphorothioate antisense oligonucleotides (AON) to skeletal and cardiac muscle for Duchenne muscular dystrophy (DMD). She used her knowledge on phage display technology and next generation sequencing to identify tissue specific homing peptides to improve the delivery of AON (in collaboration with BioMarin NL). In 2013 she received an award for 'best poster' at the annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutic Society (Napels, Italy) and in 2014 she won a travel fellowship to attend the World Muscle Society meeting (Berlin, Germany). In 2015 she again received an award for 'best poster' at the annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutic Society (Leiden, Netherlands). She is also co-inventor on patent 16199033.8-1405. All together this resulted in this thesis "developing tissue specific AON-delivery to refine treatment for Duchenne muscular dystrophy. Currently she is continuing her career as a scientist at the Centre for Human Drug Research in Leiden, the Netherlands.

---

## List of Publications

### Submitted:

1. **S.M.G. Jirka**, P.A.C. 't Hoen, V. Diaz Parillas, C. Tanganyika-de Winter<sup>1</sup>, R.C. Verheul, B. Aguilera, P.C. de Visser, A. Aartsma-Rus  
Cyclic peptides to improve delivery and exon skipping of antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy

### Published:

1. **S.M.G. Jirka**, C.L. Tanganyika-de Winter, J.W. van der Meulen, M. van Putten, M. Hiller, R. Vermue, P.C. de Visser and A.M. Aartsma-Rus  
Evaluation of 2'-deoxy-2'-fluoro antisense oligonucleotides for exon skipping in Duchenne muscular dystrophy  
Mol Ther Nucleic Acids. 2015 Dec 1;4:Online
2. **Silvana Jirka** and Annemieke Aartsma-Rus  
Update on RNA-targeting therapies for neuromuscular disorders  
Curr Opin Neurol. 2015 Oct;28(5):515-21
3. **Silvana M.G. Jirka**, Hans Heemskerk, Christa L. Tanganyika-de Winter, Daan Muilwijk, Kar Him Pang, Peter C. de Visser, Anneke Janson, Tatyana G. Karnaoukh, Rick Vermue, Peter.A.C.'t Hoen, Judith C.T. van Deutekom, Begoña Aguilera and Annemieke Aartsma-Rus.  
Peptide conjugation of 2'-O-methyl phosphorothioate antisense oligonucleotides enhances cardiac uptake and exon skipping in mdx mice.  
Nucleic Acid Ther. 2014 Feb;24(1):25-36
4. 't Hoen, Peter; **Jirka, Silvana**; ten Broeke, Bradley; Schultes, Erik; Aguilera, Begona; Pang, Kar; Heemskerk, Hans; Aartsma-Rus, Annemieke; van Ommen, G; den Dunnen, Johan. Phage display screening without repetitious selection rounds.  
Anal Biochem. 2012 Feb 15;421(2):622-31
5. Chamuleau ME, Ossenkoppele GJ, van Rhenen A, van Dreunen L, **Jirka SMG**, Zevenbergen A, Schuurhuis GJ, van de Loosdrecht AA. High TRAIL-R3 expression on leukemic blasts is associated with poor outcome and induces apoptosis-resistance which can be overcome by targeting TRAIL-R2. Leuk Res. 2011 Jun;35(6):741-9.

---

## Presentations

- Oral:**
- 1)** 25<sup>th</sup> MGC symposium 2015, Sept 10th, Leiden, the Netherlands  
Title: Enhancing the delivery of antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy
  - 2)** COST Action BM1208 meeting 2014, Stockholm, Sweden  
Invited speaker, title: Evaluation of exon skipping activity of 2'- deoxy-2'-Fluoro antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy
  - 3)** Genetica Retraite 2013, Kerkrade, the Netherlands  
Title: Short peptides to improve delivery of exon skipping compounds in mouse models for Duchenne muscular dystrophy
  - 4)** 4<sup>th</sup> Next-generation sequencing meeting 2011, Utrecht, the Netherlands  
Title : Next-Generation Sequencing of phage display peptide libraries enables fast selection of true and false positive peptide sequences
- Poster:**
- 1)** Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica (NVHG), Arnhem, The Netherlands  
Title: Enhancing the delivery of antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy
  - 2)** Oligonucleotide Therapeutic Society (OTS),2015, Leiden, The Netherlands  
Title: Evaluation of exon skipping activity of 2'- deoxy-2'-fluoro antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy
  - 3)** World muscle society (WMS) 2014, Berlin, Germany  
Title: Evaluation of exon skipping activity of 2'- deoxy-2'-fluoro antisense oligonucleotides for Duchenne muscular dystrophy
  - 4)** Oligonucleotide Therapeutic Society (OTS) 2013, Napels, Italy  
Title: Peptide conjugation of 2'-O-methyl phosphorothioate antisense oligonucleotides enhances cardiac uptake and exon skipping in mdx mice

---

## Acknowledgements

Kijk hier mijn prachtig proefschrift! Het resultaat van een aantal jaar flink hard werken en veel toewijding. Maar zonder de steun van alle lieve mensen om mij heen had ik dit misschien nooit behaald. Ik zou graag iedereen (vrienden, familie, collega's) willen bedanken die op welke wijze ook heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Maar een aantal speciale mensen verdienen een extra dankjewel.

Annemieke, mijn dank is groot dat je in mij geloofde en dat ik onder jouw vleugels mocht promoveren, ik had me geen betere promotor kunnen wensen. Peter-Bram, veel dank voor alle wijze woorden, adviezen en ook voor de hulp met al het bioinformatica werk, je bent een waardig co-promotor. Laura, nu oud collega maar nog steeds vriendin, we hebben samen gelachen, gehuild, en hele serieuze discussie gevoerd over goede resultaten of mislukte experimenten. Je hebt het dik verdiend mijn paranimf te zijn! Ivo, mijn redder in nood als het gaat om computer problemen en de voor mij te ingewikkelde bioinformatica analyses. Mijn exon skip collega's (Maaïke, Monika, Pietro, Joke, Svetlana, Margriet, Laura, Christa Nisha, Maurice, Cindy, Marcel, Isabella en Kayleigh) bedankt voor jullie hulp en support. Mijn collaborators bij BioMarin NL, Peter dank voor al je input de afgelopen jaren. Carola & Remco heel veel dank voor alle steun, hulp en heerlijke chocolade door de jaren heen en natuurlijk alle hulp en oppasdagen voor Norah mogen zeker niet vergeten worden! Carola ook jij hebt het dik verdiend mijn paranimf te zijn en Remco veel dank voor het ontwerp en het maken van de layout van dit proefschrift. Hanneke, waar en wanneer ook, we staan voor elkaar klaar, je bent een super meid. Vincent, dank voor al je steun, je bent een geweldige vader. Samen met Norah bewonder ik nog elke dag je teken en illustratie talent. Ik ben er trots op dat je met zo veel toewijding altijd mijn illustraties hebt gemaakt en dat deze nu zijn samengebundeld in dit proefschrift, waar je zelfs mijn persoonlijke draai in hebt weten te verwerken. Marcel & fam en Natasja & fam. Mijn grote broer en zus, al zien we elkaar misschien niet zo veel we zijn er voor elkaar wanneer dat nodig is in voor en tegen spoed en dat waardeer ik enorm. Papa en Mama, van jullie heb ik geleerd om altijd vooruit te kijken naar het doel wat je wil bereiken en vooral om door te zetten. Vol vertrouwen zijn jullie altijd in mij blijven geloven en steunde jullie mij wanneer dat ook maar nodig was. Mijn dank aan jullie is te groot om met geschreven woorden te beschrijven. Norah, dankjewel voor je mooie lach, je stralende ogen en al die lieve knuffels die keer op keer mijn hart verwarmen.

Silvana Jirka