



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Developing an antisense oligonucleotide treatment for Spinocerebellar Ataxia Type 3

Toonen, L.J.A.

Citation

Toonen, L. J. A. (2018, May 31). *Developing an antisense oligonucleotide treatment for Spinocerebellar Ataxia Type 3*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62616>

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/1887/62616>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/62616> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Toonen, L.J.A.

Title: Developing an antisense oligonucleotide treatment for Spinocerebellar Ataxia Type 3

Issue Date: 2018-05-31

LIST OF PUBLICATIONS

Evers, M. M., **Toonen, L. J.**, & van Roon-Mom, W. M. (2014). Ataxin-3 protein and RNA toxicity in spinocerebellar ataxia type 3: current insights and emerging therapeutic strategies. *Mol Neurobiol*, 49(3), 1513-1531. doi:10.1007/s12035-013-8596-2

Evers, M. M., **Toonen, L. J.**, & van Roon-Mom, W. M. (2015). Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev*, 87, 90-103. doi:10.1016/j.addr.2015.03.008

Zalachoras, I., Verhoeve, S. L., **Toonen, L. J.**, van Weert, L. T., van Vlodrop, A. M., Mol, I. M., . . . Meijer, O. C. (2016). Isoform switching of steroid receptor co-activator-1 attenuates glucocorticoid-induced anxiogenic amygdala CRH expression. *Mol Psychiatry*, 21(12), 1733-1739. doi:10.1038/mp.2016.16

Toonen, L. J., Schmidt, I., Luijsterburg, M. S., van Attikum, H., & van Roon-Mom, W. M. (2016). Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping as a strategy to reduce proteolytic cleavage of ataxin-3. *Sci Rep*, 6, 35200. doi:10.1038/srep35200

Casaca-Carreira, J., **Toonen, L. J. A.**, Evers, M. M., Jahanshahi, A., van-Roon-Mom, W. M. C., & Temel, Y. (2016). In vivo proof-of-concept of removal of the huntingtin caspase cleavage motif-encoding exon 12 approach in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *Biomed Pharmacother*, 84, 93-96. doi:10.1016/j.biopha.2016.09.007

Toonen, L. J. A., Rigo, F., van Attikum, H., & van Roon-Mom, W. M. C. (2017). Antisense Oligonucleotide-Mediated Removal of the Polyglutamine Repeat in Spinocerebellar Ataxia Type 3 Mice. *Mol Ther Nucleic Acids*, 8, 232-242. doi:10.1016/j.omtn.2017.06.019

Toonen, L. J. A., Casaca-Carreira, J., Pellisé-Tintoré, M., Mei, H., Temel, Y., Jahanshahi, A., & van Roon-Mom, W. M. C. (2018). Intracerebroventricular administration of a 2'-O-methyl phosphorothioate antisense oligonucleotide results in activation of the innate immune system in mouse brain. *Nucleic Acid Ther*, doi: 10.1089/nat.2017.0705.

Toonen, L. J. A., Overzier, M., Evers, M. M., Leon, L. G., van der Zeeuw, S. A. J., Mei, H., . . . & van Roon-Mom, W. M. C. (2018). Transcriptional profiling and biomarker identification reveal tissue specific effects of expanded ataxin-3 in a spinocerebellar ataxia type 3 mouse model. *Mol Neurodegener*, in revision

CURRICULUM VITAE

Lodewijk Julius Anton Toonen is geboren op 18 mei 1988 te 's-Hertogenbosch. Hij begon in 2005 de studie Biologie en Medische Laboratorium Techniek aan de Avans Hogeschool te Breda. In 2008 en 2009 liep hij stage bij Johnson and Johnson Pharmaceuticals te Beerse (België), bij de afdeling Toxicologie en vervolgens bij de afdeling Neuroscience. In 2009 behaalde Lodewijk zijn Bachelor of Science diploma, waarna hij de studie Biomedische Wetenschappen begon bij het LUMC te Leiden. Tijdens deze studie liep hij stage onder begeleiding van dr. Thijs Houben en prof. dr. Joke Meijer, waar hij onderzoek deed naar elektrofysiologische veranderingen in migraine muismodellen. Zijn afstudeerstage deed hij in het LACDR te Leiden, onder begeleiding van dr. Ioannis Zalachoras en prof. dr. Onno Meijer. Tijdens deze stage assisteerde hij in een onderzoek waarbij antisense oligonucleotiden gebruikt werden om de mechanismen van stress adaptatie in het muizenbrein vast te stellen. In 2012 behaalde hij zijn Master diploma, waarna hij begon met zijn promotieonderzoek binnen de afdeling Humane Genetica van het LUMC, onder supervisie van dr. Willeke van Roon-Mom. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Sinds 2017 is Lodewijk werkzaam in dezelfde onderzoeksgroep als postdoctoraal onderzoeker, waar hij betrokken is bij het testen van antisense oligonucleotiden voor SCA3 en de ziekte van Huntington.



DANKWOORD

Een promotieonderzoek is een omvangrijk leerproces dat bovenal wordt gekenmerkt door teamwork. Ik heb de afgelopen jaren veel hulp gehad van enthousiaste en kundige collega's, zonder wie dit proefschrift er nooit had kunnen zijn. Ik wil jullie dan ook allemaal hartelijk bedanken voor jullie grote bijdrage aan dit onderzoek!

Allereerst wil ik mijn co-promotor Willeke bedanken. Jouw optimistische, gezellige, enthousiaste en bovenal kundige begeleiding is zonder twijfel de hoeksteen van dit proefschrift. Je stond voortdurend paraat om experimenten en ideeën te bespreken, kwam altijd met goede suggesties en had manuscripten en presentaties binnen no-time van deskundig commentaar voorzien. Bedankt voor je voortdurende vertrouwen, professionele ondersteuning en vrijheid die je aan al je promovendi geeft.

&

Ook mijn directe collega's hebben een belangrijke bijdrage aan dit proefschrift geleverd. Ten eerste Melvin, jouw succesvolle onderzoek was de basis voor mijn promotietraject. Met veel enthousiasme (en humor) heb je me ingewerkt op het SCA3 onderzoek en we hebben samen mooie papers geschreven en met veel plezier de congressen bezocht. Ontzettend bedankt voor je hulp en veel succes in je verdere onderzoek! Barry, jij bent zonder twijfel de steunpilaar van onze onderzoeksgroep en houdt het lab soepel draaiende. Bedankt voor al je goede suggesties en praktische hulp die je de afgelopen jaren gegeven hebt. Iris, ik had veel geluk dat jij het SCA3 onderzoek kwam versterken en me hebt kunnen helpen met vele succesvolle qPCRs en blotjes. Maurice, de *in vivo* expert, jouw stereotact- en gedragstest vaardigheden hebben ons enorm verder geholpen, bedankt hiervoor! Menno, een van een handjevol die in staat is mooie huntingtine blots te maken, bedankt voor het delen van al je westernblot kennis en de gezelligheid die je bracht in het lab en onze kamer, alsook onze discussies over de pitfalls van het onderzoek doen. Tassos, thanks for your advice during my PhD and best of luck continuing your career in Greece! Recentelijk wordt ons team ook versterkt door Linda; bedankt voor je hulp en inzet voor het Huntington project, het is erg fijn samenwerken met jou!

Ook Nisha, Elena, Sarah, Ronald en Isabella wil ik graag bedanken voor sporadisch experimenteel advies maar vooral ook de goede sfeer, humor en gezelligheid die jullie ons kantoor brengen/gebracht hebben. Collega's als jullie maken het erg fijn werken in onze kamer!

Ik heb ook het geluk gehad om uitstekende ondersteuning te krijgen in het lab van gemotiveerde studenten. Amena, Anastassia en Robyn, heel erg bedankt voor jullie inzet in je eigen ataxine-3 subprojecten. Jullie hebben alle drie erg goed onderzoek uitgevoerd en mogen trots zijn op jullie stage! Een begeleider leert net zoveel van een student als andersom en ook hiervoor ben ik jullie dankbaar. Vanuit mijn eigen studententijd moet ik vooral Ioannis en Onno bedanken om mij wegwijs te maken in het exon-skip veld en me vervolgens te helpen om deze promotieplek te bemachtigen.

We zijn de afgelopen jaren ook goede samenwerkingen aangegaan met andere labs om zo expertise te delen. João, Ali and Yasin, thank you so much for the great collaboration on the Huntington AON project. We've undoubtedly encountered many setbacks, but together we were still able to get two good publications out of our efforts. Thanks a lot for the great collaboration and good luck in your future research efforts! Haico, Martijn en Wouter, de samenwerking met jullie is het bewijs van een succesvolle fusie tussen HG en Toxgen. Jullie suggesties en praktische hulp zijn een prachtige toevoeging gebleken aan het ataxine-3 exon skip onderzoek; dank hiervoor! Frank Rigo, your collaboration has been a great helping hand in achieving *in vivo* AON efficacy, thanks a lot for your support. We hebben de laatste jaren ook uitstekende bioinformatische ondersteuning gekregen bij onze multi-omics experimenten. Leticia and Peter-Bram, thanks a lot for performing the RNA seq analysis, it would not have been possible without you. Linda S, bedankt voor de hulp bij de mass spec! Hailiang, Olafur, Sander, Szymon, Kristina and Eleni, thanks a lot for assisting with the data processing, analysis and general sharing of expertise in the field of omics data!

&

Mijn promotor Johan wil ik graag bedanken voor de goede begeleiding en feedback, met name in de laatste fase van het promotietraject. Annemieke, jij ook heel erg bedankt voor al het advies over AON gerelateerde experimenten en je feedback op alle manuscripten. Ook jullie onderzoeksgroepen, het LGTC, de DMD groep en overige leden van Lab-J, helaas te veel om hier individueel op te noemen, zou ik graag willen bedanken voor de uitstekende samenwerking. Jullie stonden altijd paraat om advies te geven over technieken waarmee we nog geen ervaring hadden, reagentia te delen en bovenal te zorgen voor veel gezelligheid en een stimulerende werkomgeving. Babs, bedankt voor je hulp bij alle promotieregelingen. Ook de overige collega's van de afdeling Humane Genetica bedank ik graag voor hun hulp, suggesties en vooral ook de goede werksfeer. Dominique en René, bedankt dat jullie ons onderzoek mede mogelijk hebben gemaakt.

Tot slot moet ik ook mijn ouders bedanken voor de voortdurende ondersteuning. Zonder jullie was ik nooit zo ver gekomen, bedankt voor alles.

