

LioniX International en Lead Pharma werken samen aan 'point-of-care device'

Het is een beetje koffiedikkijken, maar de ultieme droom van Henk Leeuwis, vice president Strategy & Innovation van LioniX International en Mark Musters, projectleider bij Lead Pharma, is een techniek te ontwikkelen waarbij biomarkers van patiënten op een chip bepaald kunnen worden. Dat bijvoorbeeld een specialist simpelweg een chip en een druppel bloed van een patiënt in een apparaat hoeft te laden om te checken of een medicijn aanslaat. Binnen de projecten BioCDx en BioMEANDER werken ze samen aan het naar de markt brengen van twee verschillende toepassingen van de fotonische chips die dit mogelijk maken.

Henk Leeuwis hield zich in de jaren negentig al bezig met Lab-on-a-Chip technologie. 'Daarbij ging het erom door middel van gebruik van chiptechnologie, en met name microfluidics, labprocedures te automatiseren en te verkorten. Dit door een volledig geautomatiseerd analysesysteem met vloeistofkanaaltjes, pompjes en kleppen in een chips gebaseerde module te ontwikkelen waarbij er heel weinig materiaal, handig in het geval van bloedmonsters, nodig is om veel verschillende analysestappen te doen, wat het ook veel sneller maakt.' Dat deze techniek na al die tijd niet is aangeslagen voor snelle diagnostiek in de vorm van 'goedkope' Point-of-Care had meer te maken met de kosten dan met de technische haalbaarheid. Daarom is het tijdperk waarin er steeds meer aandacht is voor personalised medicine, en dus voor diagnostiek die wat mag kosten, voor de bevoegen vice president een zegen. 'De fotonische chips van LioniX bieden een grote meerwaarde bij het snel en reproduceerbaar bepalen van biomarkers in bloed als een patiënteigen signature. Zo is tijdens een consult bijvoorbeeld al duidelijk of bepaalde medicijnen tegen kanker bij specifieke patiënten aanslaat. Een andere toepassing is het meten van molecuul-interacties om na te gaan of bepaalde (potentiele) medicijnen op targets een

reactie geven. Een werkwijze die ook wordt gebruikt bij high throughput screening, maar het daarbij toegepaste labelen om met fluorescentie die reacties te detecteren kan niet gebruikt worden bij de verdere zoektocht naar het optimale medicijn. Ook hier kan onze technologie ingezet worden vanwege de extreem hoge gevoeligheid.'

Fotonische chips

In zijn algemeenheid zijn fotonische chips (integrated photonics) sneller en energiezuiniger dan elektronische chips omdat ze niet op stroom, maar op licht ofwel met fotonen in golfgeleiders, een soort banen vergelijkbaar met glasvezels, werken. Vandaar ook dat er gewerkt wordt aan allerlei toepassingen in tele- en datacommunicatie. Revolutionair aan de werkwijze van LioniX is dat voor de herkenning van biomarker moleculen of het meten van de interacties op een eigen, gepatenteerde manier gebruik maakt van de fotonische golfgeleiders op de chip. 'In contact met de buitenwereld wordt een minieme verandering ervan door de optische sensor gedetecteerd. Door receptoren zoals antilichamen op die sensor te zetten, kun je specifieke moleculen, zoals de biomarkers, detecteren als deze gebonden worden. Daarbij maak je gebruik van het feit dat het licht door de massatoename aan het oppervlak van de golfgeleiders wordt vertraagd, wat met de technologie van LioniX uiterst gevoelig gedetecteerd wordt tot zo'n 100 maal hoger dan bij concurrerende label-free technieken. Dit dankzij het minimale lichtverlies in de golfgeleiders – die wereldwijd zelfs het laagst is – en een innovatief ontwerp van de interferometrische sensor.'

Companion Diagnostics

Leeuwis: 'Dergelijke projecten worden veelal ondersteund door subsidies, omdat het veel geld kost om deze op te zetten en de risico's in zo'n exploratieve samenwerking hoog zijn. LioniX had al eerder drie Europese projecten op dit gebied waaronder twee voor het meten van verontreinigingen in voedsel en één voor in zee. De gemeenschappelijke deler is dat je bij alle drie in een monster wilt meten of er een bepaalde stof in aanwezig is, net zoals in het huidige BioCDx project waarin we een point-of-care device ontwikkelen waarin we met een sample bloed naar drie stoffen ofwel biomarkers kijken.' Dat de fotonische chips heel geschikt zijn voor het meten van reacties onderkent ook Mark Musters van Lead Pharma. Hij werkt sinds twee jaar samen met LioniX binnen het Europese Horizon 2020 project BioCDx. Door de biomarkers te meten die bij onze ontwikkeling van nieuwe kankermedicijnen geïdentificeerd zijn, kan bepaald worden of ze aanslaan. Dat is vooral bij het gebruik van duurere medicijnen zeer zinvol, want op deze manier is het aangaan van een bepaald traject bij een hoge slagingskans gemakkelijker te verantwoorden. En vice versa natuurlijk.' Een ander voordeel van de techniek is dat er slechts een bloeddruppel en geen biopt nodig is om het juiste meetmonster te verkrijgen. Daardoor is de drempel voor zowel arts als patiënt voor het toepassen van de te ontwikkelen techniek laag. 'Doel is dat artsen uiteindelijk de beschikking krijgen over een zeer handzaam apparaatje waarin ze met de chip met een druppel bloed van een patiënt tijdens een consult

aan de hand van een set biomarkers de reactie van een patiënt op een bepaald medicijn weten. In dit project werken we met name aan de ontwikkeling van het apparaat voor een klinische setting voor borstkanker, prostaatkanker en melanomen.' In het geval van beschikbare selectiebiomarkers is een ander groot voordeel voor de artsen dat ze van tevoren patiënten kunnen screenen voor een therapie en eventueel bepaalde middelen erbij kunnen geven om de kans van slagen te vergroten.'

Het grootste obstakel voor het versneld introduceren van de techniek na de klinische fase ligt volgens Leeuwis vooral aan het feit dat in Nederland en de rest van Europa de vergoeding van een medicijn niet afhangt van dit soort diagnostiek. 'Dit in tegenstelling tot in Amerika waar er sterk gestimuleerd wordt om nieuwe medicijnen samen met een goede 'companion diagnostics' (CDx) te ontwikkelen.' Voor LioniX en Lead Pharma is de stap naar de markt echter nu nog ver weg, want ze verwachten dat ze minstens nog twee jaar zullen werken aan een prototype van hun techniek. Dit samen met LRE Medical uit Duitsland dat het apparaat zal ontwikkelen, terwijl CSEM uit Zwitserland verantwoordelijk is voor de insteekcassette met naast de chip ook de bloedmonster preparatie en Future Diagnostics voor het ontwikkelen van een verantwoorde biochemische procedure om de biomarkers met een bepaald antilichaam te detecteren. Surfix tenslotte is gespecialiseerd in nanochemische, gepatenteerde oppervlaktechemie en zorgt ervoor dat de antilichamen actief blijven en de verdeling daarvan op de sensorchip optimaal is.'



Henk Leeuwis (LioniX) en Mark Musters (Lead Pharma) werken samen aan het ontwikkelen van een techniek waarmee ze met fotonische chips biomarkers in bloed kunnen bepalen.

125 miljoen

Dat in het huidige regeerakkoord vanuit de overheid 125 miljoen is gereserveerd voor publiek-private samenwerking in de fotonica onderstreept voor de twee heren het grote belang van het project waar zij aan werken omdat het perfect in lijn ligt met de door de overheid gedefinieerde 'maatschappelijke uitdagingen'. 'Dit betekent (helaas) niet dat er veel subsidie uit Nederland beschikbaar komt voor dit soort samenwerkingsprojecten. Integendeel, want sinds 2012 is in Nederland de geldkraan voor subsidies dichtgedraaid en daardoor zijn we grotendeels afhankelijk van Europese funding voor onze R&D projecten, met als nadeel dat de opzet meer tijd (en geld) kost terwijl de kans op honorering relatief klein is (10%!).' Is het platform dat wij willen introduceren eenmaal gereed, dan is het natuurlijk ook mogelijk dit voor andere metingen zoals bijvoorbeeld bij hart- en vaatziekten te gebruiken, maar bijvoorbeeld ook bij het bepalen van voedselveiligheid en milieuverontreiniging in die gevallen waarbij een meetresultaat on-the-spot en snel beschikbaar moet zijn tegen geringe kosten.' Om deze te ontwikkelen zijn samenwerkingen nodig met relevante spelers in die sectoren wat ook weer gestimuleerd wordt wanneer er geschikte subsidie-instrumenten voorhanden zijn.

BioMEANDER

Een ander project waarin LioniX samenwerkt met Lead Pharma is het EFRO-project BioMEANDER. Binnen BioMEANDER werken LioniX, Surfix, Lead Pharma en de Universiteit Twente samen aan het ontwikkelen van een gevoelig biologisch detectieplatform. Dit platform gaat vervolgens ingezet worden om een zeer gevoelige virusdetector te ontwikkelen, een toepassing van de Universiteit Twente en voor het screenen van kandidaat-medicijnen, een tak van sport waarmee Lead Pharma zich bezighoudt. Vooral in de fase waarin er al de beschikking is over een serie van potentiële 'small molecule' medicijnen die moeten worden getest, kan het meten met de fotonische chips van LioniX een grote winst opleveren omdat functionele fragmenten ervan door de hoge gevoeligheid goed te detecteren zijn. Het betreft dan heel kleine gewichtsveranderingen bij de reacties ervan met het ziekte kenmerkende target die met state-of-the-art apparatuur, meestal gebaseerd op Surface Plasmon Resonance zoals bijvoorbeeld de welbekende Biacore, met de grootste moeite waarneembaar zijn. Daardoor beschikken wetenschappers over veel meer informatie om nieuwe medicijnen te ontwikkelen op basis van de gevonden hits. En in een betere encyclopedie is het natuurlijk gemakkelijker om te vinden wat je uiteindelijk zoekt. Bij deze ontwikkeling is ook weer Surfix betrokken, nu zelfs als project coordinator, wat het belang van innovatieve oppervlaktechemie onderstreept.

Kijk voor meer informatie over BioMEANDER op www.surfix.nl/technologies/r-and-d-projects/biomeander en voor BioCDx op www.biocdx.eu