

Valorisatie van kankermerkers

Was het vroeger nog ongehoord, nu worden banden tussen universiteit en bedrijfsleven juist toegejuicht. De Nijmeegse vakgroep Urologie richtte in 2006 een bedrijf op waarmee het nu vruchtbaar samenwerkt om kankermerkers te vinden.

Auteur: Eveline Thoenes | Fotografie: Foodnote

Om de opsporing van prostaatkanker te verbeteren, ging eind jaren negentig een team van de Radboud Universiteit Nijmegen op zoek naar biomarkers die alleen door prostaattumoren worden afgescheiden. Het gen dat ze vonden was de basis voor een inmiddels commercieel beschikbare RNA-test. Eind 2006 richtte de groep NovioGendix op: een spin-off bedrijf dat zich volledig wijdt aan de zoektocht naar nieuwe kankermerkers en daarnaast de bestaande test uitvoert voor ziekenhuizen.

Jack Schalken, hoogleraar Experimentele Urologie aan het UMC St Radboud en nu tevens wetenschappelijk directeur van

NovioGendix, vertelt: “Tot vier jaar terug was voor het opsporen van prostaatkanker alleen de PSA-test beschikbaar, die ook nu nog veel wordt gebruikt. Die test meet de hoeveelheid prostaat-specifiek antigeen (PSA) in het bloed. Die stof wordt van nature geproduceerd en uitgescheiden door de klierbuizen in de prostaat, maar als die buizen door een tumor beschadigd raken, komt het PSA-eiwit in het bloed en kan het daar worden opgespoord. Maar ook een ontsteking kan deze buizen kapot maken en het eiwit in het bloed laten belanden. Dus die test geeft wel een indicatie, maar is niet heel specifiek. Veel mannen moesten

vervelende biopsieën ondergaan om vast te stellen of er inderdaad sprake was van kanker, wat dan vervolgens vaak toch niet zo bleek te zijn. Er was dus behoefte aan een betere, niet-invasieve test.”

PCA3-gen

Samen met universiteitscollega's van Medische Microbiologie, die veel ervaring hadden met moleculair-diagnostische technieken, vergeleek het team van Schalken destijds de genexpressie van normaal weefsel met prostaatkankerweefsel. “Daaruit kwam het PCA3-gen naar voren. Dat komt in gezond prostaatweefsel slechts in zeer

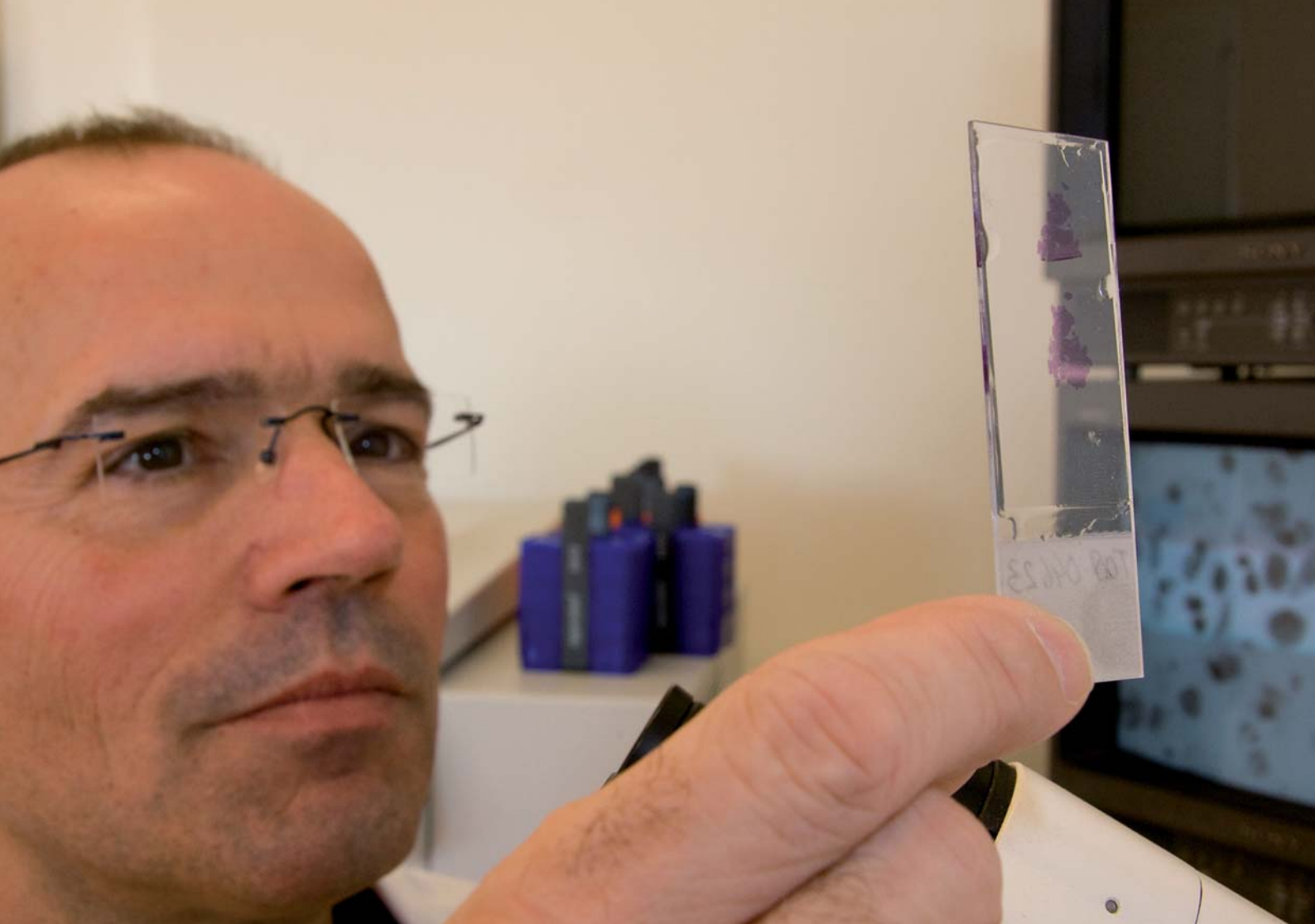
CEO en wetenschappelijke directeur



< Bastiaan de Leeuw, sinds 2009 CEO van NovioGendix: “Wij waren het eerste servicelab in Europa waar urologen urine-monsters heen kunnen sturen voor de PCA3-test.”

Jack Schalken, hoogleraar Experimentele Urologie aan het UMC St Radboud en wetenschappelijk directeur van NovioGendix: “De 21^e eeuw wordt wel gezien als de eeuw van de geïndividualiseerde geneeskunde. Biomarkers hebben daarin een grote rol.” >





Pim Peelen, hoofd servicelaboratorium, bekijkt een 5µm dunne coupe van vermeend blaaskankerweefsel. Microscopisch onderzoekt hij of het weefsel goed of kwaadaardig is op basis van kenmerken als kleur en vorm van de celkernen.

kleine hoeveelheden tot expressie, terwijl in 95% van de prostaatumcellen er een tien tot honderd keer zo grote hoeveelheid PCA3 mRNA wordt geproduceerd”, legt Schalken uit. “In plaats van een biopsie, volstaat een urinemonster dat wordt genomen na rectale stimulering van de prostaat, een methode waardoor prostaatkernen in de urine terecht komen. Alleen wie positief test op PCA3, hoeft prostaatweefsel af te staan.”

Testkit uit Amerika

Het UMC St Radboud vroeg patent aan op het PCA3-gen en de toepassing voor het opsporen van prostaatkanker. “Maar om er vervolgens ook een daadwerkelijk bruikbaar product van te maken voor ziekenhuizen, dat is een traject dat al gauw \$ 30 miljoen kost”, vertelt Schalken. “Dat heeft het Amerikaanse bedrijf Gen-Probe toen gedaan, dat hiervoor in 2003 de licentie overkocht.” In 2006 besloot de vakgroep bedrijfsmatig nieuwe merkers te gaan ontwikkelen, omdat daar binnen het academische onderzoek geen tijd meer voor was. Schalken: “De

PCA3-testkit van Gen-Probe kwam toen ook net beschikbaar voor de markt – onder de naam Progensa PCA3 test. Het was ook logisch om een servicelab op te richten dat die test uitvoert voor de ziekenhuizen. Want

lega’s bij Urologie die op loopafstand aan de andere kant van het gebouw zitten. “Wij waren het eerste servicelab in Europa waar ziekenhuizen hun urinemonsters heen kunnen sturen voor de PCA3-test, maar inmid-

*‘We konden het eerst ook niet geloven.
Het is een non-coding RNA’*

het is niet door henzelf te doen: je moet zoveel mogelijk testen in één keer draaien en je hebt toegewijd personeel nodig.”

Spin-off

Het bedrijf NovioGendix huist in een paar kantoorruimtes en vier labruimtes met state-of-the-art faciliteiten bovenin het gebouw van de Nijmeegse Bloedbank Sanquin. Er is uitzicht op de omliggende universiteitsgebouwen. “Hier was toevallig plek beschikbaar”, vertelt Bastiaan de Leeuw, sinds 2009 CEO van NovioGendix. Ze kunnen net niet zwaaien naar hun col-

dels zijn er meerdere in Europa”, vertelt De Leeuw. “Voor de Amerikaanse markt zit de test nog in een toelatingsprocedure.” Terwijl het NovioGendix-servicelab de PCA3-test uitvoert voor ziekenhuizen, richt het discovery-programma van het bedrijf zich op het vinden van nieuwe urologische kankermerkers. De urologiegroep van het UMC St Radboud doet ondertussen onderzoek naar de functie van de gevonden genen en waar die in de *pathways* van de cel zitten. De biologische rol van het PCA3-gen is overigens nog steeds niet duidelijk. Schalken: “Er is geen enkel gen



Laboratoriumbenodigheden
Life Science _ Chemicaliën



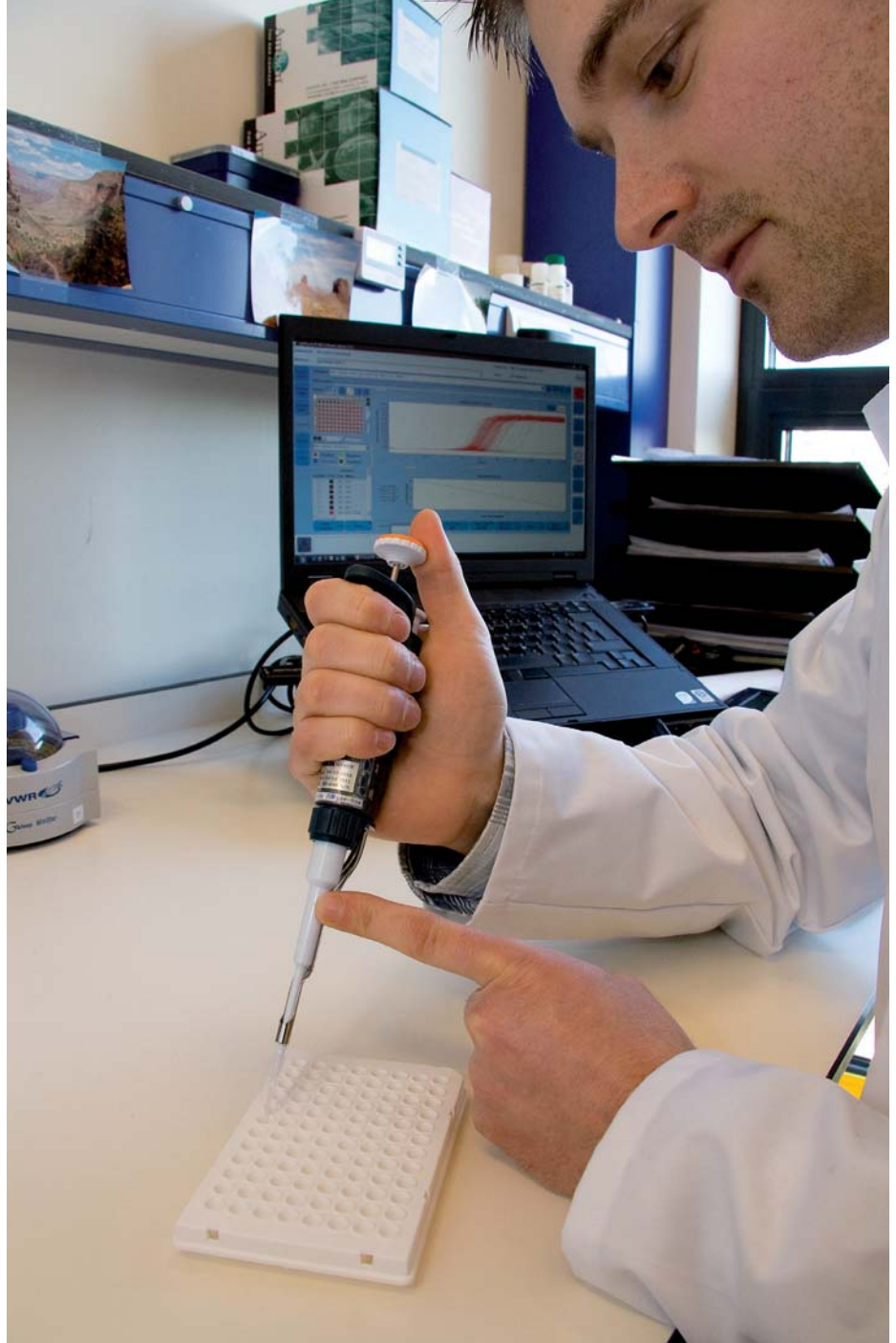
**... gunstige
prijzen door
directverkoop,
eigenproductie
en
kwantum-
korting**

**Met nieuws & speciale aanbiedingen
www.carlroth.nl**

**Sluwe labvossen
bestellen bij ROTH**

Carl Roth GmbH + Co. KG

Uw contactpersonen in Nederland: Rikie Krekels en Hans Oosterhof
Tel. 0180 516704
Fax +49 721 5606 260



Sander Jannink, researchanalist assay development, werkt aan de vertaling van de markers die met microarray-onderzoek in de weefsels zijn gevonden naar patiëntvriendelijke urinetesten.

dat erop lijkt. We hebben aangetoond dat het ook niet codeert voor een eiwit, wat trouwens erg moeilijk te bewijzen was, en we konden het eerst ook niet geloven. Het is een non-coding RNA, maar lijkt niet op microRNA's."

Agressiviteit voorspellen

Een van de dingen waar NovioGendix zich in het discovery-programma op richt, is het identificeren van markers die onderscheid kunnen tonen tussen agressieve en minder agressieve vormen van kanker. Dit gebeurt door genexpressieprofielen van normaal weefsel en van verschillende soorten tumorweefsel in meerdere stadia met elkaar te vergelijken. Zo wordt zichtbaar welke genen in welke celtypen wanneer wor-

den overgeschreven in RNA-transcripten. De Leeuw: "Bij minder agressieve prostaatumoren besluiten artsen vaak af te wachten en niets te doen, omdat het middel erger kan zijn dan de kwaal. Het zou dus mooi zijn als je deze twee soorten ook met een urinetestje uit elkaar kunt houden. Op dit moment hebben we verschillende prostaatkankermarkers in klinische trials die de agressiviteit voorspellen. In 2009 zijn we ook begonnen met nierkankermarkers. Daarvan hebben we er inmiddels ook een aantal geïdentificeerd en gepatenteerd. In de loop van dit jaar zullen de klinische trials beginnen. Vorig jaar zijn we daarnaast met blaaskankermarkers begonnen. Daarvan zijn we nog bezig met de identificatie." Schalken is ervan overtuigd dat kanker-

merkers en andere typen biomarkers in de toekomst een grote vlucht zullen nemen. “De 21^e eeuw wordt wel gezien als de eeuw van de geïndividualiseerde geneeskunde en biomarkers hebben daarin een grote rol. Met biomarkers kun je niet alleen een diagnose stellen, maar ook bepalen welke therapie nodig is en welke dosis voor de betreffende patiënt optimaal is.”

Companion diagnostics

Momenteel is er pas een handvol kankermerker testen op de markt. “Maar er is steeds meer interesse voor, vooral in het kader van ‘companion diagnostics’, waarbij tests voorspellen welke patiënten baat hebben bij een bepaald geneesmiddel”, zegt De Leeuw. Medicijnen zijn namelijk vaak niet bij iedereen even effectief, afhankelijk van de persoon of de precieze aard van de aandoening. Dat is zowel vervelend voor patiënten als voor de farmaceutische bedrijven, die hierdoor bij trials vaak niet voldoende effectiviteit van hun geneesmiddel kunnen bewijzen. De Leeuw: “Als



Het NovioGendix-onderzoeksteam, met van links naar rechts Frank Smit (hoofd molecular profiling), Sander Jannink (researchanalist assay development), Daphne Hessels (projectleider), Pim Peelen (hoofd servicelaboratorium) en Hans de Jong (researchanalist). Zij tonen trots de Mercator-award, een Nijmeegse innovatieprijs die in 2009 werd toegekend.

dan op aanpassen. We willen daarom ook in de toekomst meer gaan samenwerken met farmaceutische partijen. Die gebruiken biomarkers trouwens ook steeds vaker als

Interessant aan deze spin-off is volgens De Leeuw vooral dat bijna alle R&D-medewerkers van het Radboud komen en daar de hele ontwikkeling van de PCA3-merker in samenwerking met Gen-Probe hebben meegemaakt. “Ze hebben ervaring in de academische setting opgedaan en die wordt nu in de commerciële setting benut. Het is een schoolvoorbeeld van valorisatie, en dan niet door simpelweg een licentie te verstrekken aan een derde partij.”

Kruisbestuiving

NovioGendix is een zelfstandig bedrijf, maar heeft, zoals Schalken het typeert,

‘Twintig jaar terug was het not done om banden met het bedrijfsleven te hebben’

je met een moleculaire test erachter kunt komen welk type patiënt specifiek baat kan hebben bij een bepaalde behandeling, is dat nuttige informatie. Farmaciebedrijven kunnen daar hun proefpersonenpopulatie

hulpmiddel voor het zoeken naar nieuwe therapeutica, want merkstoffen duiden op een wijziging in een bepaald biologisch proces en kunnen zo dus inzicht in dat proces geven.”



Bezoek ons tijdens de Laborama

Informeer u over de vele mogelijkheden van de nieuwe Kjeltec™ 8000 serie.

Ontdek de vele nieuwe functies van de Kjeltec™:

- Automatische destillatie en het leegzuigen van de buis
- Interne regeling van koelwater toevoer
- Communicatie naar een LIMS-systeem via de Compass software



hal 2 A15

Dedicated Analytical Solutions

Tel.: 33 45 19 033 www.foss.dk

FOSS

BEZOEK LABORATORIUM MAGAZINE TIJDENS LABORAMA



Standnummer
1-G4

Tijdens de beurs Laborama in Brussel op 24 en 25 maart kunt u kennis maken met het volledig vernieuwde Laboratorium Magazine. Heeft u ideeën voor reportages, wilt u adverteren of bent u geïnteresseerd in een proefabonnement, bezoek dan Stand 1-G4.

een 'symbiotische relatie' met het UMC St Radboud. Hij vindt dat de samenwerking tot nu toe wederzijds uitermate productief is gebleken. "Voor het bedrijf is het handig dat de universiteit dichtbij is, omdat ze tegen betaling gebruik kunnen maken van onze faciliteiten en onderzoeksresultaten. En NovioGendix op haar beurt genereert wetenschappelijke data waarmee onderzoekers op de universiteit weer verder kunnen gaan en waaruit publicaties voortkomen die voor de universiteit belangrijk zijn. Het is een kruisbestuiving. Daarnaast is er een gedeeltelijke eigendomsrelatie: de universiteit is aandeelhouder van NovioGendix en

genereert zo ook inkomsten die weer terugvloeien naar het academisch onderzoek. Zo is de cirkel weer rond."

Schalken vertelt dat deze valorisatie van kennis sinds 2004 ook een kerntaak is van academische instellingen. "Het idee van de toenmalige minister was dat de hoogleraren uit hun ivoren torens moesten komen en hun onderzoeksresultaten moesten omzetten in producten die nuttig zijn voor de samenleving. Het paradoxale is dat het twintig jaar terug *not done* was om banden met het bedrijfsleven te hebben, terwijl het nu juist wordt gewaardeerd." **LM**

De techniek van RNA-merkerdiagnostiek

Hoeveel van de kankermerker PCA3 boodschapper-RNA (mRNA) er in prostaatcellen aanwezig is, bepaalden de onderzoekers in hun eerste proeven door middel van reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Hierbij wordt het mRNA omgezet in DNA, dat daarna met specifieke primers wordt vermenigvuldigd tot detecteerbare hoeveelheden. Het Amerikaanse bedrijf Gen-Probe ontwikkelde vervolgens een commerciële testkit door deze methode te vertalen naar hun eigen Transcription Mediated Amplification (TMA)-platform. Die techniek maakt gebruik van magnetische bolletjes die gecoat zijn met oligonucleotiden. Ze zijn specifiek voor het mRNA van PCA3, waarmee deze transcripten uit de urine worden geïsoleerd. Vervolgens wordt met lichaamseigen RNA-polymerase een soort PCR uitgevoerd bij een constante temperatuur van 42 °C. Dit levert binnen een uur voldoende geamplificeerd RNA. De kleinste hoeveelheid RNA van het PCA3-gen in een urinemonster is na amplificatie nog te detecteren. Daarnaast wordt overigens altijd ook de hoeveelheid PSA mRNA gekwantificeerd om te



compenseren voor de variabele hoeveelheid urine of het aantal cellen daarin. Het gaat dus om de ratio tussen PCA3- en PSA-transcripten, want de hoeveelheid PSA mRNA is vrij constant in zowel gezonde als niet-gezonde prostaatcellen. De geamplificeerde producten worden uiteindelijk gedetecteerd met behulp van complementaire, chemiluminescente DNA-probes.



Projectleider Daphne Hessels precipiteert RNA afkomstig van een blaastumor en zet het epje koud weg. Ze is projectleider van het blaaskankerproject, en promoveerde in 2010 op de ontwikkeling van de PCA3-test. Binnen NovioGendix is ze de spil tussen het lab en de kliniek: "Ik vervul hier een brugfunctie. We werken al jarenlang intensief samen met urologen in verscheidene projecten. De testen die we hier ontwikkelen zullen door hen weer gebruikt kunnen worden in de patiëntenzorg. Dan is het prettig als je dicht bij elkaar zit en elkaar goed kent. Een patiëntenmonster is hier in tien minuten binnen voor onderzoek."