



Peter van de Sande (l) en  
Sander van Berkel (r)

## MAGIC BULLETS TEGEN TUMOREN

# Decoreren op moleculaire schaal

‘Een topmolecuul’ noemt Sander van Berkel BCN, de vinding uit 2010 toen hij nog aan de Nijmeegse Radboud Universiteit werkte. Nu vormt dit molecuul de basis onder Synaffix, een jong biotechbedrijf in Oss dat inmiddels tal van grote farmabedrijven als partner heeft. Een interview met mede-oprichter en directeur R&D Operations Van Berkel en CEO Peter van de Sande over de grote vlucht die ze met een klein molecuul willen nemen.

Aan het begin van de vorige eeuw stelde de Duitse arts Paul Ehrlich het concept van de ‘magic bullet’ voor: een ideaal geneesmiddel dat precies daar in het lichaam doel zou treffen waar zijn werking nodig was, en nergens anders. In praktische vorm lagen ‘magic bullets’ destijds nog ver buiten het bereik van de geneeskunde. Maar sinds het begin van deze eeuw, met de markttoelating van de eerste antilichaam-medicijn conjugaten (of ADC’s, naar ‘antibody drug conjugates’), beschikken artsen over middelen die Ehrlichs ‘magic bullets’ eer aan doen. Een ADC is, om in munitietermen te blijven, een ‘guided missile’: een destructieve lading (het medicijn) gekoppeld aan een navigatiesysteem (het antilichaam) dat deze lading precies naar zijn doel in het menselijk lichaam leidt, namelijk de tumor (zie kader).

Synaffix richt zich, zoals de toevoeging ‘Connect to Cure’ aan de bedrijfsnaam al verradt, specifiek op de koppeling tussen medicijn en antilichaam. Terwijl Van Berkel op een vel papier het proces tekent waarmee die koppeling tot stand komt, wijst Van de Sande vanuit zijn kantoor naar buiten, naar een grote boom op het Pivot Park-terrein in Oss waar Synaffix is gevestigd. “Let op, wat Sander tekent is niet op schaal. Als het antilichaam zo groot is als die boom daar, dan kunnen wij, tussen alle zwaaiende takken door, een vogelhuisje bevestigen op een specifieke tak hoog in de boom. Wat wij doen is ‘state of the art’ decoreren, maar dan op moleculaire schaal.”

## Wat hadden jullie in 2010 in handen waarmee je dacht een bedrijf op te kunnen bouwen?

Van Berkel: “De basis van Synaffix is bicyclononyne, afgekort BCN, een molecuul met fantastische eigenschappen: het kan heel selectief, zonder toevoeging van een katalysator, reageren met azide-bevattende moleculen in elk gewenst medium. Die reacties verlopen razendsnel, zonder afvalproducten te vormen en zijn zeer populair onder mensen die werken met biologische systemen. Als onderzoekers aan de Radboud Universiteit hebben Floris van Delft (mede-oprichter en huidig Chief Scientific Officer van Synaffix, red.) en ik lang gewerkt aan dit soort moleculen met als uiteindelijk resultaat BCN. Omdat het zo ontzettend goed bleek te werken en omdat de synthese zo eenvoudig is, hadden we een vinding in handen die we dachten goed te kunnen commercialiseren. Het idee was aanvankelijk om BCN en derivaten hiervan aan te bieden aan onderzoeksgroepen en bedrijven

*‘Het belangrijkste wat wij doen is proberen de genezing van kanker een stapje dichterbij te brengen’*

die net als wij met zogenaamde klikchemie bezig zijn, maar die het molecuul niet zelf kunnen maken.”

Van de Sande: “Het veld van de klikchemie groeide in die vroege dagen spectaculair en dat vormde de grondslag voor het initiële businessmodel. We verkochten onze moleculen, die we inmiddels geoptimaliseerd hadden (zie kader, red.), op kleine schaal aan allerlei partijen die ze vooral voor onderzoeksdoeleinden gebruikten. We realiseerden ons echter dat we op deze manier niet de maximale waarde uit onze technologie haalden. Na een grondig marktonderzoek hebben we besloten ons vooral te richten op hoogwaardige toepassingen van onze moleculen in complexe biomoleculen, met name in het veld van de ADC's voor doelgerichte kankertherapieën. In deze toepassing komen de voordelen die onze technologie biedt uitstekend tot hun recht.”

## *‘De resultaten laten zien dat Synaffix ADC's effectiever zijn dan de marktproducten en dat de schadelijke bijwerkingen minder zijn’*

### **Wat maakt jullie technologie zo geschikt voor ADC's?**

Van Berkel: “Toen we de keus maakten om ons op ADC's te richten, hadden we met BCN nog maar één helft noodzakelijk voor de koppeling in handen, namelijk het deel dat aan het medicijn bevestigd is. Dankzij gerichte research hebben we vervolgens een mooie vinding gedaan waarmee we de andere helft op een elegante manier op het antilichaam kunnen bevestigen. Dat is op zich al een kleine revolutie in de manier waarop ADC's gemaakt kunnen worden. Daarnaast hebben wij met die tweede technologiepeiler de mogelijkheid om alle off-the-shelf antilichamen heel simpel en snel zo te modificeren zodat ze geschikt worden voor toepassing van onze technologie. Om de boom-analogie van Peter aan te houden: voor de ontwikkeling van nieuwe ADC's hoeven wij niet eerst nieuwe bomen te kweken en te laten groeien. Wij kunnen elke bestaande boom zo snoeien dat hij geschikt wordt voor onze technologie, wat veel tijd en kosten bespaart.”

Van de Sande: “Het belangrijkste wat wij doen is het verhogen van de effectiviteit en de veiligheid van medicijnen. Daarmee proberen we de genezing van kanker een stapje dichterbij te brengen. Met onze technologie verbeteren we de stabiliteit van de verbinding tussen antilichaam en medicijn, ook wel de payload. Die payloads zijn toxische stoffen

die tot tienduizend keer giftiger zijn dan bestaande chemotherapeutica. Zulke payloads kun je dus alleen gebruiken als deze heel selectief bij de tumor worden afgeleverd. Als ze voor dat moment loslaten en vrijkomen in de bloedbaan, dan leidt dat tot schadelijke bijwerkingen elders in het lichaam. In het algemeen geldt dat hoe groter de stabiliteit van de verbinding tussen antilichaam en medicijn, hoe hoger de dosering die je veilig toe kunt dienen en hoe effectiever de behandeling mogelijk is. Ten slotte worden Synaffix ADC's zo gemaakt dat ze homogener zijn dan de ADC's die nu op de markt zijn. Om weer de boom-analogie te gebruiken: wij koppelen de payload telkens aan dezelfde tak, bij de commerciële ADC's zijn de payloads aan verschillende takken bevestigd wat maakt dat die middelen veelal minder effectief zijn.”

### **Kun je de kracht van jullie technologie al uitdrukken in klinische termen? Met andere woorden: welke voordelen biedt het voor patiënten?**

Van de Sande: “Onze technologie is nog niet in mensen getest, alle data die we hebben zijn verkregen op grond van diermodellen. We vergelijken Synaffix ADC's veelal met de twee ADC's die nu op de markt zijn. We gebruiken dus dezelfde antilichamen en dezelfde payloads, maar dan gekoppeld via onze eigen technologie. De resultaten die wij tot nog toe hebben geproduceerd laten onder meer zien dat Synaffix ADC's effectiever zijn dan de marktproducten en dat de schadelijke bijwerkingen aanzienlijk minder zijn. Maar let op: deze resultaten gelden voorlopig alleen in dit bepaalde diermodel en voor het gebruikte tumormateriaal. In kankerpatiënten kunnen ze weer anders zijn. We blijven dus voorzichtig, maar aan de andere kant: alle testresultaten die we tot nu toe hebben wijzen erop dat onze technologie daadwerkelijk een verbeterde veiligheid en effectiviteit geven.”

### **Wat worden de volgende stappen voor Synaffix?**

Van de Sande: “Binnenkort moet de preklinische testfase zijn afgerond. De doelstelling is vervolgens om de aankomende jaren verschillende klinische testen op kankerpatiënten te starten. Hiervoor werken we samen met farmaceutische bedrijven die onze technologie toepassen in de ontwikkeling van hun ADC's. Als de eerste klinische resultaten goed zijn en het blijkt dat nieuwe ADC's gemaakt met onze technologie veilig en effectief zijn in mensen, dan gaat hier de vlag uit. Daarna zal het vanwege de noodzakelijke vervolgstudies nog wel minimaal drie tot vijf jaar duren voordat deze medicijnen daadwerkelijk op de markt komen. Verder biedt de eigen ontwikkeling van ADC's een mogelijk nieuw groeiperspectief. Maar die discussie bevindt zich nog in een exploratieve fase; we willen eerst goed leren lopen voordat we gaan rennen.”



#### DE 'MAGIC BULLETS' VAN DE GENEESKUNDE: WAT ZIJN ADC'S?

Antilichaam-medicijn conjugaten of naar het Engels Antibody-Drug Conjugates (ADC's) zijn antilichamen waaraan een cytotoxische of celdodende stof is gekoppeld.

Antilichamen zijn een essentieel onderdeel van het menselijk afweersysteem, zo'n 100 miljoen verschillende varianten bevinden zich overal in het lichaam. Elke variant herkent bepaalde lichaamsvreemde cellen, zoals bacteriën en virussen en in sommige gevallen ook kankercellen. Antilichamen herkennen zogenaamde markers op de buitenkant van deze cellen en binden zich daaraan. De nauwkeurigheid en selectiviteit waarmee dat gebeurt maakt antilichamen zeer geschikt voor therapeutische toepassingen tegen bijvoorbeeld kanker of reuma. Vijf van de tien best verkochte geneesmiddelen in 2015 waren gebaseerd op antilichamen.

Bij deze geneesmiddelen geeft alleen het binden van het antilichaam aan zijn doel al een therapeutisch effect. Dat effect kan voor antilichamen gericht tegen kankercellen worden versterkt door aan het antilichaam een toxische stof te koppelen. De ADC die zo ontstaat, wordt na het binden van het antilichaam opgenomen door de tumorcel. Eenmaal binnen de cel wordt de ADC afgebroken waardoor de toxische lading vrijkomt en de tumorcel wordt gedood.

Twee ADC's zijn toegelaten tot de markt: Adcetris tegen bepaalde lymfomen en Kadcyla tegen borstkanker. Tientallen nieuwe ADC's, ook vooral gericht tegen kanker, worden momenteel getest op patiënten in klinische trials.

### Hoe heeft Synaffix al zijn vindingen beschermd?

Van Berkel: "Ons eerste octrooi hebben we aangevraagd op het molecuul BCN zelf, een compound claim op de verbinding op het gebied van 'metal-free click chemistry'. Zoals gezegd zijn we vervolgens op zoek gegaan naar een methode om de voordelen van deze grensverleggende technologie te benutten in complexe biomoleculen, vooral met het oog op hoogwaardige toepassingen in doelgerichte kankertherapieën. De methode die we daarvoor ontwikkeld hebben heeft geleid tot ons tweede octrooi. Daarna hebben we ons heel sterk gericht op ADC's. De uitvindingen die we op dat gebied hebben gedaan beschermen we zowel door product claims en toepassingen daarvan, als met claims op reacties en processen om ze te maken. Als je een platformtechnologie hebt zoals wij dan is het gebruikelijk om je IE-portfolio verder uit te bouwen. Ons veld is sterk in beweging en er zijn veel spelers actief. Daardoor komt de lat steeds hoger te liggen en zijn we gedwongen om onszelf te blijven verbeteren en te blijven innoveren. Wat we nu kunnen in vergelijking met een paar jaar geleden, dat is een wereld van verschil. Al die verbeteringen moet je vervolgens natuurlijk ook beschermen."

### Bij startende ondernemingen ontbreekt soms het besef van het belang van IP-bescherming. Hoe is dat besef bij jullie ontstaan?

Van Berkel: "Dat is een harde leerschool geweest. Toen Floris en ik nog als onderzoekers aan de universiteit werkten hebben we het molecuul DBCO ontwikkeld, een voorloper van BCN, en hierover direct gepubliceerd. We hebben toen niet stilgestaan bij de mogelijkheid om dat molecuul te octrooieren. Inmiddels wordt het wereldwijd ontzettend veel toegepast. De les is geweest dat we bij alles wat we vinden direct moeten nadenken over de vraag of het interessant en relevant genoeg is om te octrooieren. Voor BCN, in meerdere opzichten superieur aan haar voorloper, was het dan ook direct duidelijk dat dit geoctrooieerd moest worden. Dit heeft uiteindelijk geleid tot de oprichting van Synaffix."

Van de Sande: "Gezien deze voorgeschiedenis zijn we het er binnen Synaffix over eens dat het publiceren van nieuwe data voor ons ondergeschikt is aan het octrooieren van nieuwe vindingen. Nu houden we een vinding wat langer onder de pet zodat we eerst goed weten wat de potentie is."

### Hoe beschermt de octrooiportfolio Synaffix in de praktijk?

Van de Sande: "Heel simpel: zonder octrooien is er geen Synaffix. Het is duidelijk dat de octrooiportfolio een deel van het bestaansrecht onder de onderneming vormt. Om te beginnen is het in onze branche een vereiste om investeerders aan te trekken. Bovendien zal je je IE-portfolio helemaal op orde moeten hebben voor je de markt op kunt. De afgelopen

jaren hebben we dan ook heel veel tijd en energie gestoken in het opbouwen van onze IE-portfolio. We hebben nu een heel compleet portfolio van vijftien octrooien inclusief lopende aanvragen, wat best veel is voor een jonge onderneming als Synaffix. We hebben daarmee een dusdanig sterke positie gecreëerd dat we niet afhankelijk zijn van één enkel octrooi en anderen niet in hetzelfde veld als wij actief kunnen zijn zonder een licentie op onze technologie te nemen."

### Heb je te maken met concurrenten die zich toch op jullie gebied proberen te begeven?

Van de Sande: "Op zich werken wij in een sector die octrooien respecteert. Maar als concurrenten een kans zien om om ons heen te werken dan moet je ervan uitgaan dat ze dat niet na zullen laten. We zien ook gevallen waarin vooral grotere farmabedrijven octrooien aanvechten die niet in hun straatje passen. Wat dat betreft kun je als klein bedrijf niet alles claimen. Je kunt geen luchtkastelen bouwen, je moet wel doordachte claims opbouwen die ook realistisch zijn."

### Synaffix heeft een aantal merknamen geregistreerd. Welke waarde voegen die toe voor een hooggespecialiseerd business-to-business bedrijf als Synaffix?

Van de Sande: "Het is niet zo dat klanten onze technologie kopen of in-licensen omdat wij bijvoorbeeld GlycoConnect of HydraSpace als merknaam hebben geregistreerd. In onze wereld zijn merken vooral heel nuttig voor de communicatie in business development. Het werkt prettig om een label te hebben voor je technologische innovaties en niet steeds octrooinummers of moeilijke beschrijvingen te hoeven gebruiken. En omdat onze merknamen soms reeds een tipje van de sluier oplichten met betrekking tot welke specifieke aanpak wij gebruiken, dan wel de beoogde toepassing ervan, kunnen we daarmee ook een stuk 'category leadership' onderschrijven. Merknamen helpen dus bij het communiceren van onze waarde propositie, en als ze consistent gebruikt worden dragen ze zeker bij tot het succes van de onderneming."

*'Zonder octrooien is er geen Synaffix'*