# HOE FUNDAMENTEEL ONDERZOEK KAN LEIDEN TOT EEN BK VIRUS THERAPIE

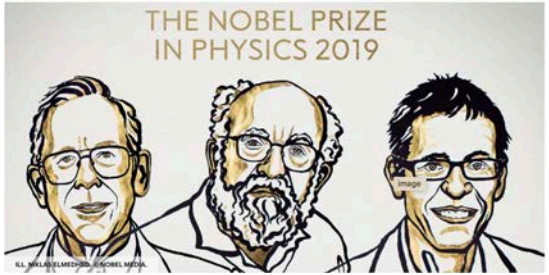
BENELUX Kidney Meeting 2019

HYBRIDIZE

PHARMA

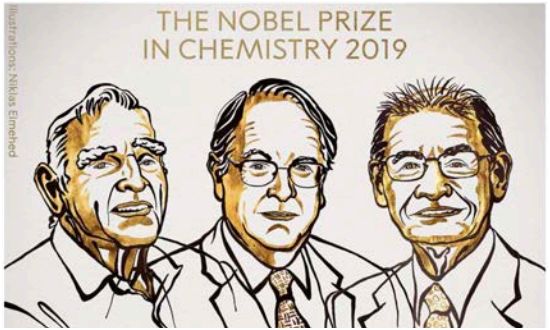
# Disclosure

Ik ben (mede-)oprichter, en CEO van Hybridize Pharma.
Ik ben aandeelhouder van Hybridize Pharma.



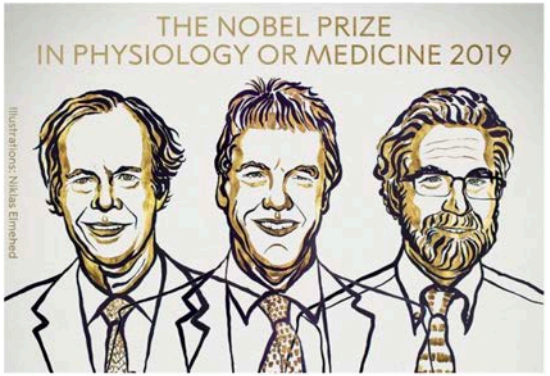

## Nobel Prijs voor Natuurkunde

James Peebles – Princeton University (USA)
Michael Mayor – University of Geneva (Switzerland)
Didier Queloz – University of Cambridge (UK)




## Nobel Prijs voor Scheikunde

John B. Goodenough – University of Texas at Austin (USA)
M. Stanley Whittingham – Binghampton University (USA)
Akahira Yoshino – Asahi Kasei Corporation (Japan)




## Nobel Prijs in Fysiologie en Geneeskunde

Gregg Semenza – Johns Hopkins University (USA)
Sir Peter Ratcliffe – Oxford University (UK)
William Kaelin Jr. – Harvard University (USA)

HYBRIDIZE
PHARMA

# Wie ben ik en hoe kom ik hier terecht?

Ajax, Ontario, Canada

Windsor en Guelph, Ontario, Canada

Amsterdam (M.Sc)

London, Ontario, Canada (Ph.D)

LACDR, Leiden

LUMC, Leiden

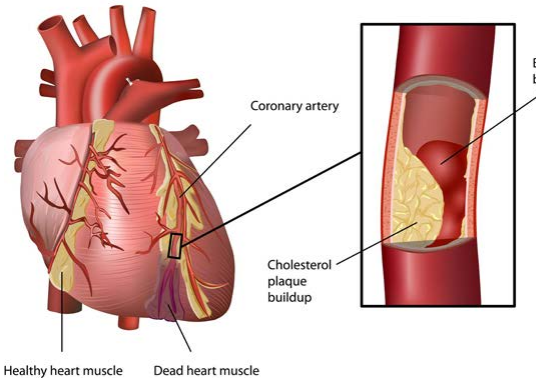
HYBRIDIZE PHARMA

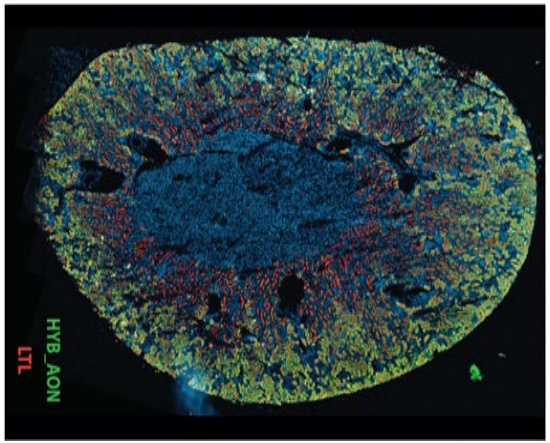
# Mijn wetenschappelijke carrière in een notendop

Pre–B-Cell Colony–Enhancing Factor Regulates NAD+-Dependent Protein Deacetylase Activity and Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Maturation

ACCELERATED PUBLICATION

Extension of Human Cell Lifespan by Nicotinamide Phosphoribosyltransferase




REVIEW

Emerging roles for RNA-binding proteins as effectors and regulators of cardiovascular disease

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

Quaking promotes monocyte differentiation into pro-atherogenic macrophages by controlling pre-mRNA splicing and gene expression

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

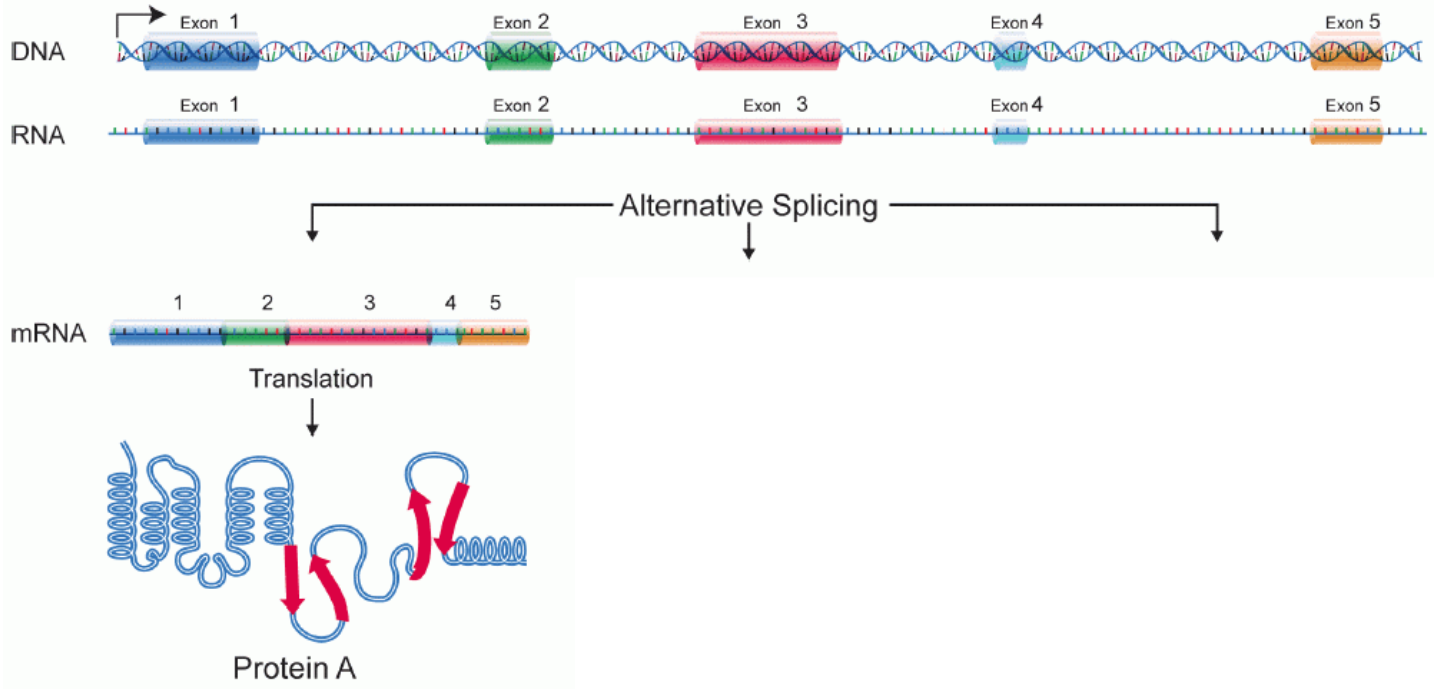
The RNA-binding protein quaking maintains endothelial barrier function and affects VE-cadherin and β-catenin protein expression

Cellular Biology

Quaking, an RNA-Binding Protein, Is a Critical Regulator of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype

PHARMA

# Wat is alternatieve splicing?




HYBRIDIZE
PHARMA

# Hoe werkt alternatieve splicing nou echt?

AUTO

A


Verbeterd functie

B

Geen echte verandering

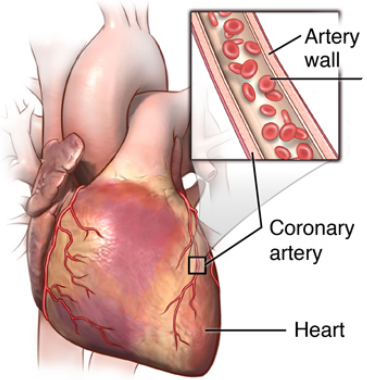
C

Verminderd functie

D

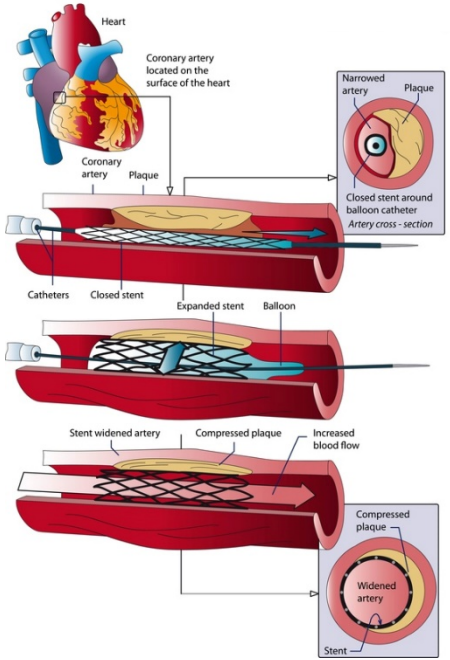
HYBRIDIZE
PHARMA

# Stents om nieuwe vernauwing te voorkomen

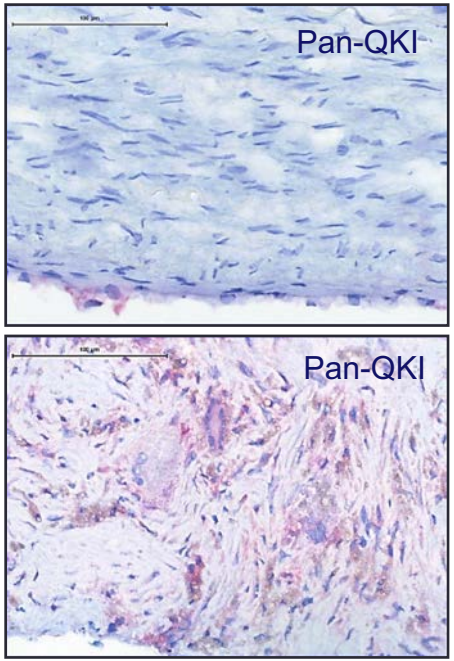



Gezond hart
en bloedvaten

Percutane Coronaire Interventie
(Dotteren)




Gezonde arterie

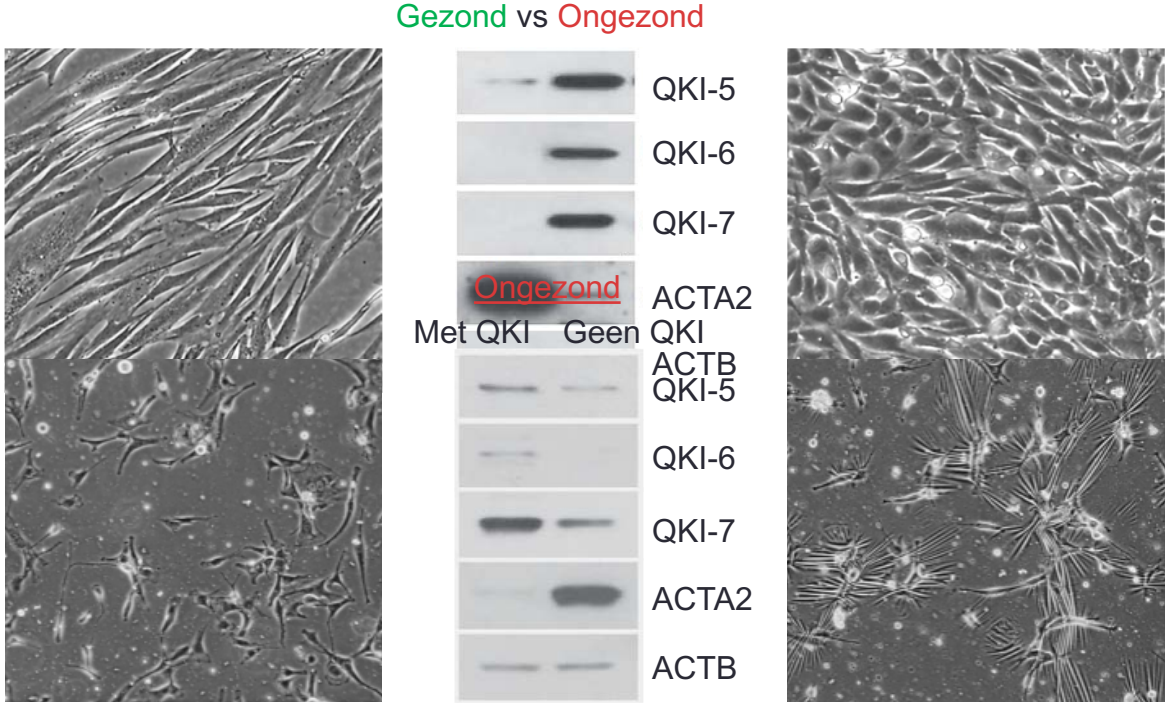



Ongezonde arterie

van der Veer et. al., Circ Res, 2013

HYBRIDIZE PHARMA

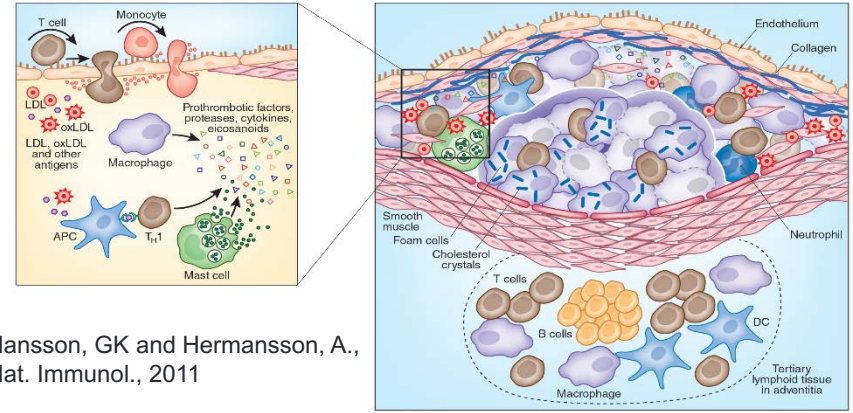
# Door splicing to moduleren kan je ongezonde cellen weer gezond maken




van der Veer et. al., Circ Res, 2013

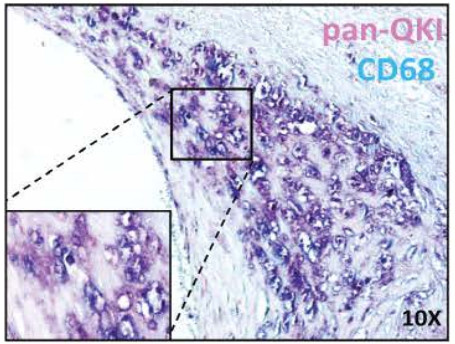
HYBRIDIZE PHARMA

# Aderverkalking – chronische ontsteking van de vaten

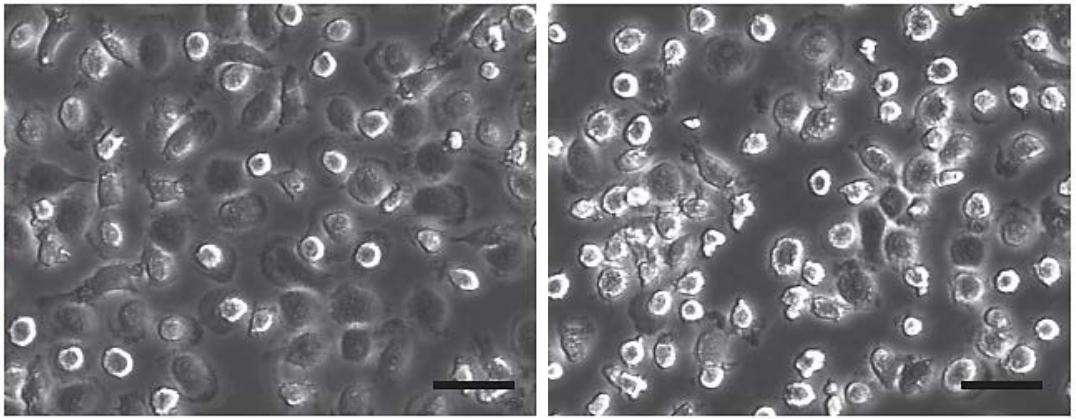



Hansson, GK and Hermansson, A., Nat. Immunol., 2011

Bloedvat met aderverkalking




Zus met normale hoeveelheid Quaking



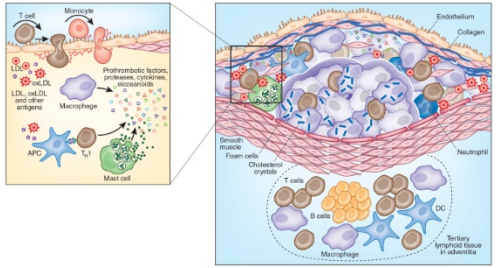
Patient met minder Quaking

HYBRIDIZE PHARMA

# Alternative splicing affects monocyte and macrophage function

Gezond (monocyt)

QKI laag



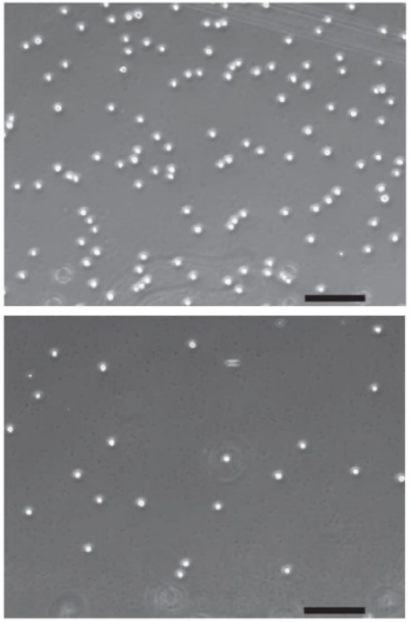
Ongezond (macrofaag)

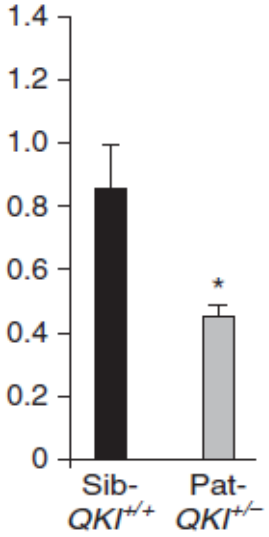
QKI hoog

## Adhesie

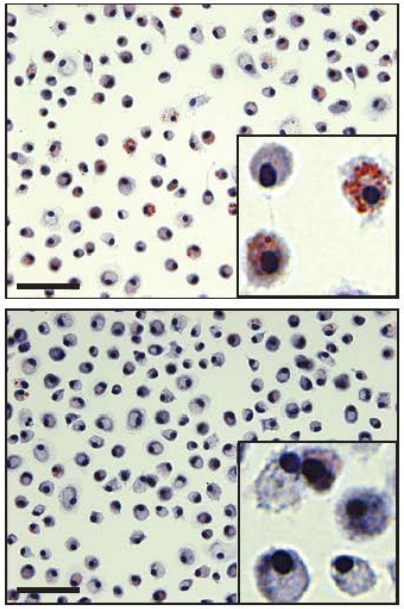
Normaal Quaking

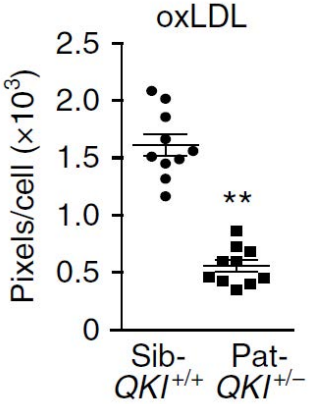
Minder Quaking






## Vet opname





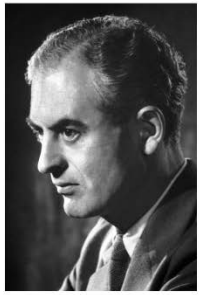

HYBRIDIZE PHARMA

# Orgaan transplantatie: Hoe denkt het Nobel committee daarover?

1911

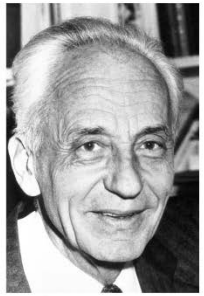
Alexis Carell

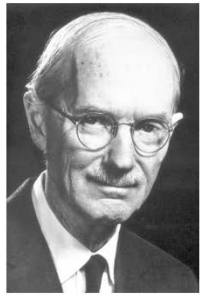
1960



Macfarlane Burnet & Medawar

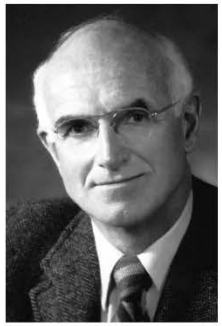
1980

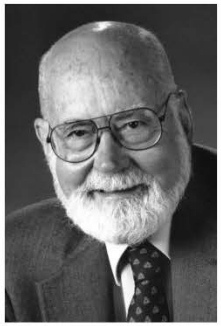




Benacerraf, Dausset & Snell

1990





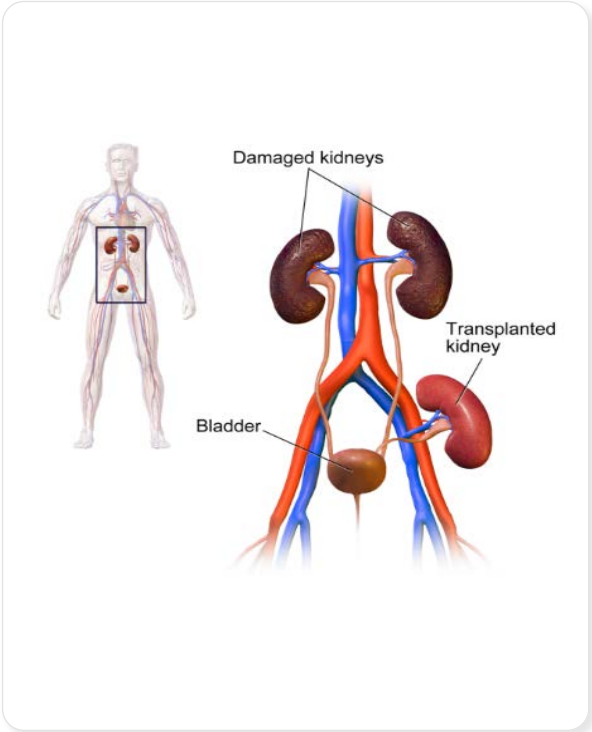
Murray & Thomas

1996

Doherty & Zinkernagel

HYBRIDIZE PHARMA

# Niertransplantatie: de beste oplossing voor patienten met nierinsufficiëntie




- 2.6 miljoen met eindstadium nierfalen wereldwijd

  Risico factoren: Leeftijd, Genetisch, Alcohol, Zuikerziekte*, Obesitas* (* toenemend in frequencie)

- Nier-vervangend therapie mogelijkheden

  1) Hemodialyse
  2) Peritoneal dialyse

  } 5-10 jaar max.

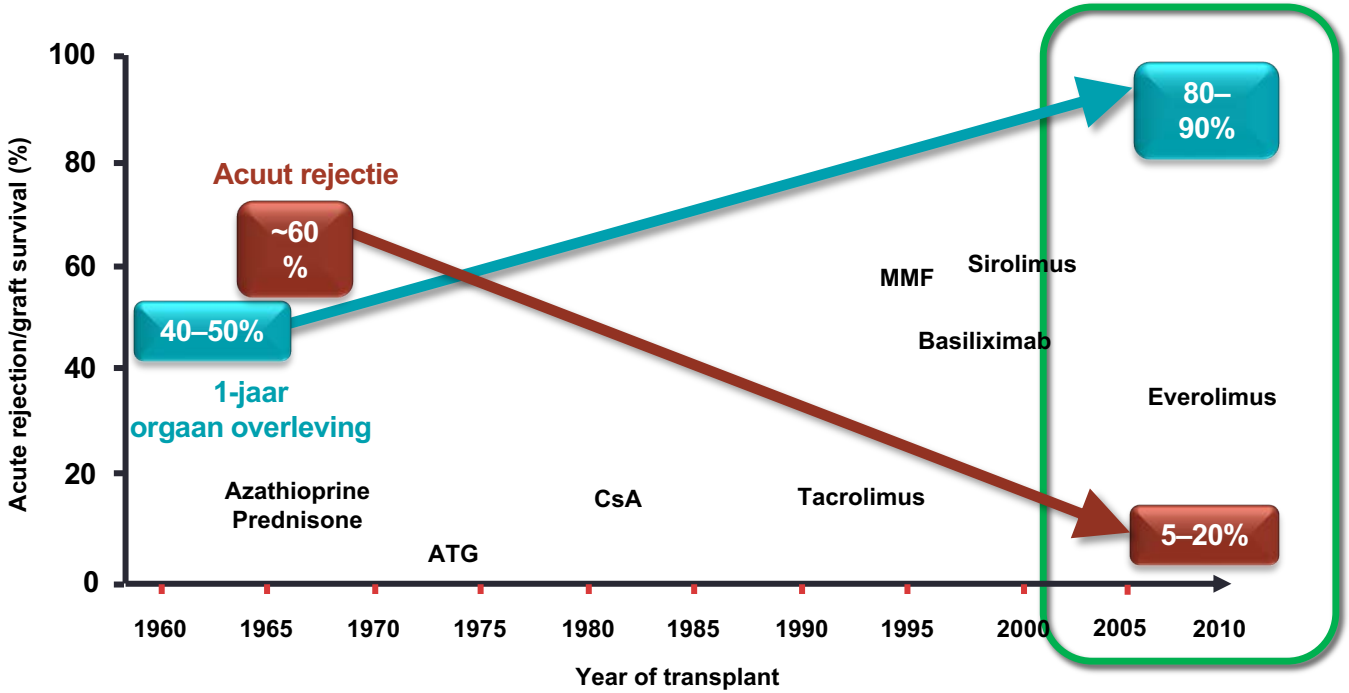
  3) Niertransplantatie

  } Meest aantrekkelijk optie
  Gem. Wachttijd: 679 days

- 135,860 orgaan transplantaties in 2017 wereldwijd; 89,823 nier transplantaties (66%)

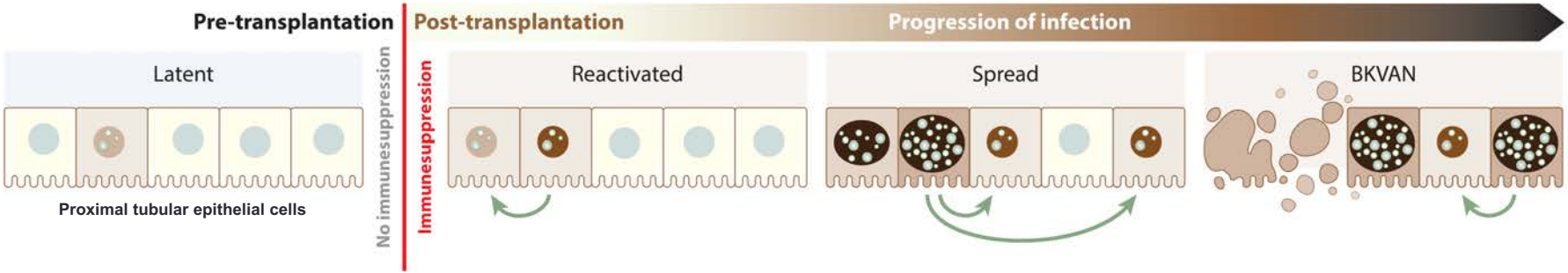
HYBRIDIZE PHARMA

# Niertransplantatie: Inmiddels een succes verhaal?



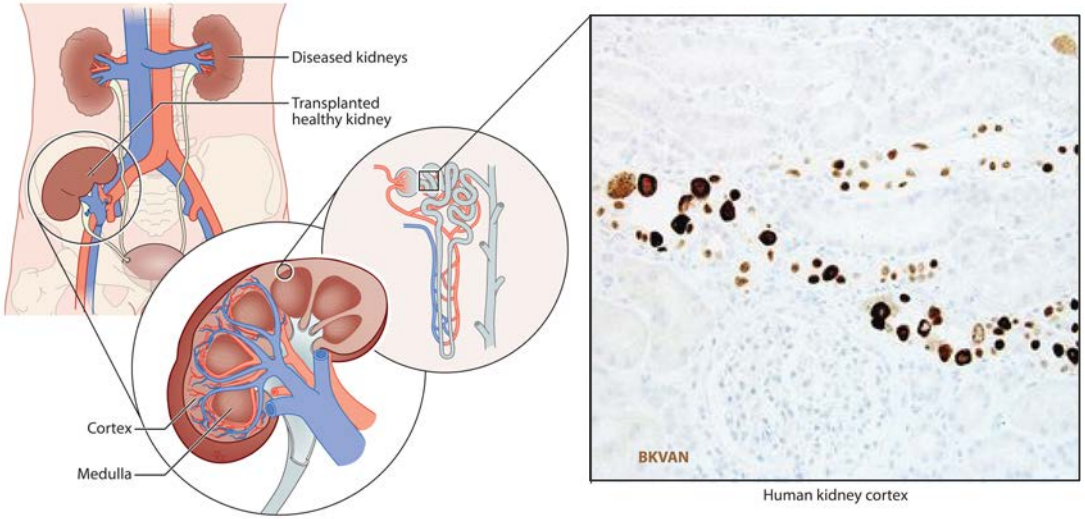

HYBRIDIZE PHARMA

# BKVAN: Immuunsuppressie-geinduceerd nierschade




- Immuunsuppressie kan leiden tot BK virus reactivatie (uit een soort van sluimerstand)
- Het produceren van virus in deze cellen leidt to het opzwellen van de kernen en het uitscheiden van nieuwe virus partikels die ervoor zorgen dat buurcellen ook geinfecteerd raken
- Tubulair epitheel cellen gaan dood, waardoor nierfunctie en levensduur achteruit gaan

# BK virus: Een virus dat nierfunctie en levensduur ernstig kan verminderen




**Er bestaat geen therapie!**

- Bij ∽40% van niertransplantatie patienten zal BK virus gedetecteerd worden in hun bloed
- ∽10% van deze patienten zullen ernstig schade oplopen aan hun nier (dit heet BK virus-geassocieerde nefropathie), en bij ∽5% kan dit zelfs leiden tot verlies van hun nieuwe nier
- Dit kan de levensduur van de nieuwe nier met ∽2-3 jaar verminderen

HYBRIDIZE PHARMA

# Orgaan transplantatie: Hoe denkt het Nobel committee daarover?

1911

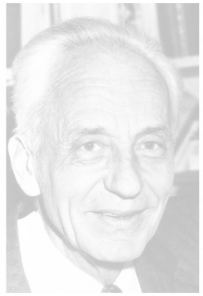


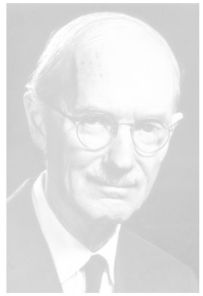
Alexis Carell

1960

Macfarlane Burnet & Medawar

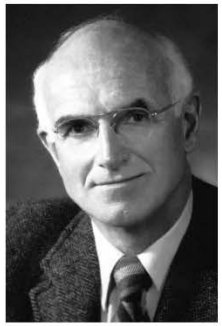
1980

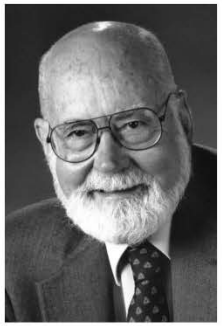




Benacerraf, Dausset & Snell

1990





Murray & Thomas

X

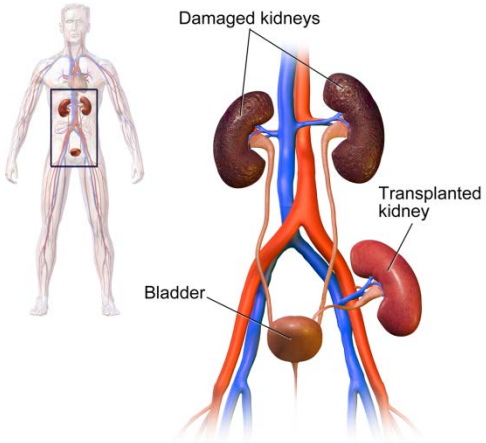
1996

Doherty & Zinkernagel

HYBRIDIZE PHARMA

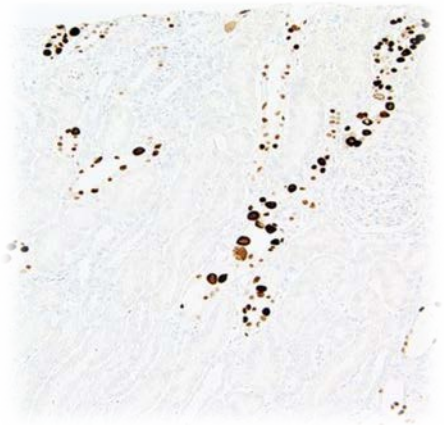
# BK virus in niertransplantatie: Een probleem zonder oplossing

## Niertransplantatie




~ 85,000 patienten per jaar

## BK virus



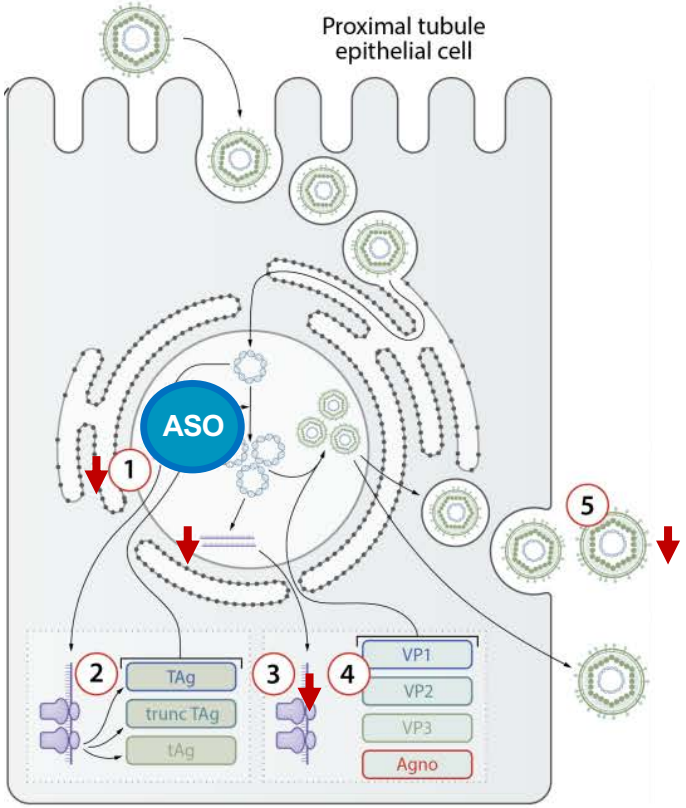
30-40% lopen risico op BK virus-gemedieerd nierschade

## Onze oplossing


Innovatieve BK-specific antisense oligonucleotide

HYBRIDIZE PHARMA

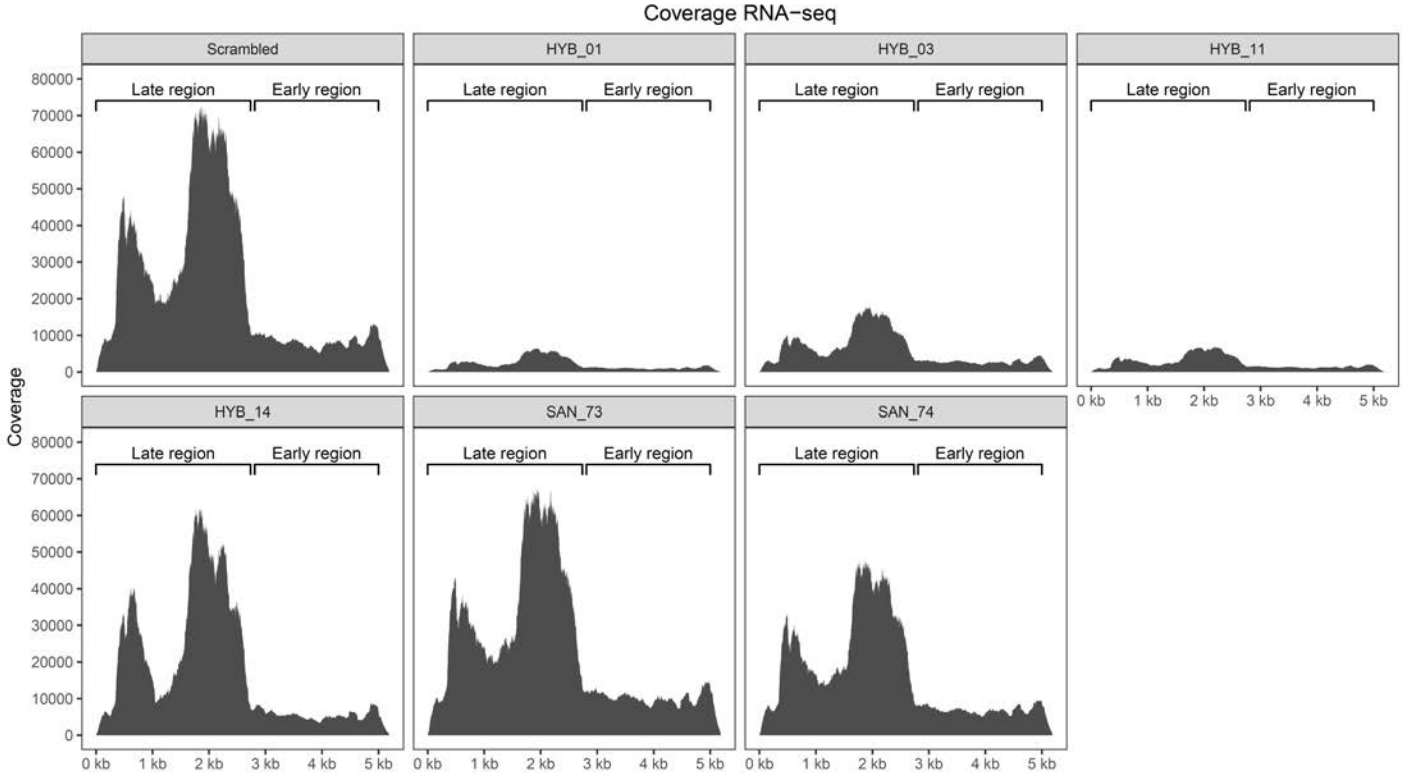
# Hoe weten we of ons geneesmiddel wel of niet goed werkt?




1. **Reductie** van RNA van sleuteleiwit
2. **Reductie** van RNA dat nodig is om het virus te voorzien van een beschermlaag
3. **Reductie** van beschermlaag eiwit
4. **Reductie** van virus productie of capaciteit om zijn buurcellen ook te infecteren.

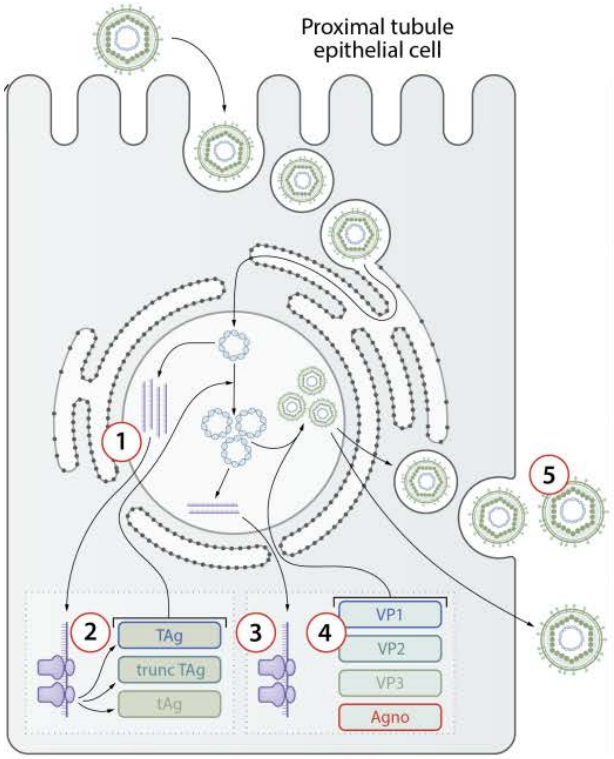
HYBRIDIZE
PHARMA

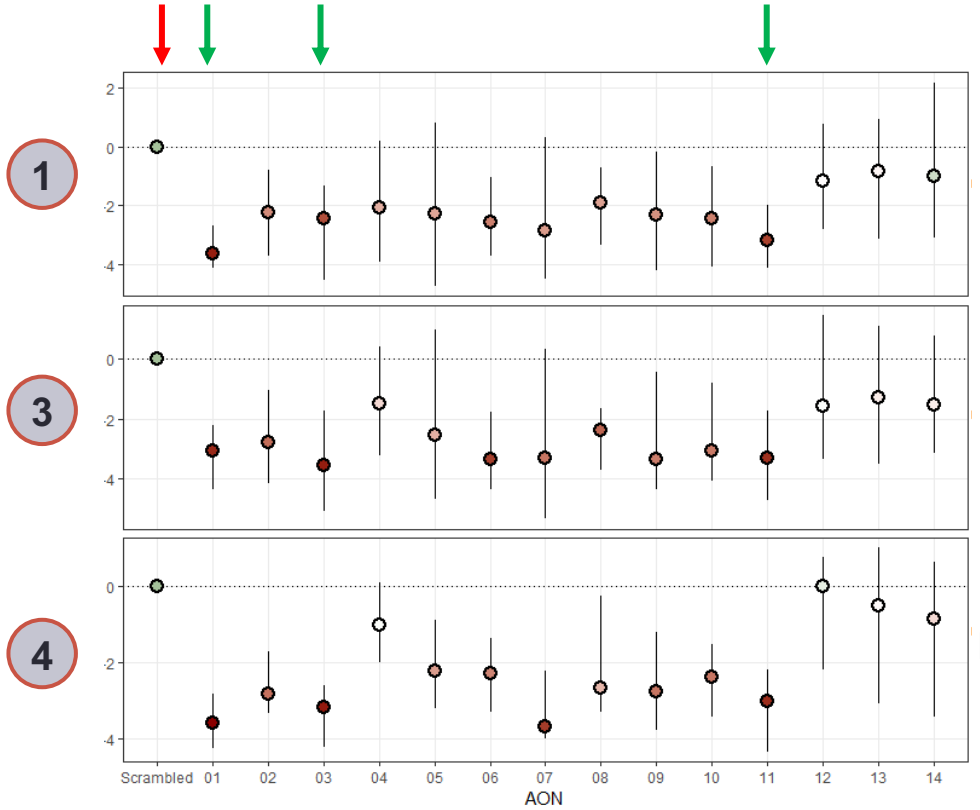
# Ons geneesmiddel verminderd productie van BK virus RNAs




HYBRIDIZE
PHARMA

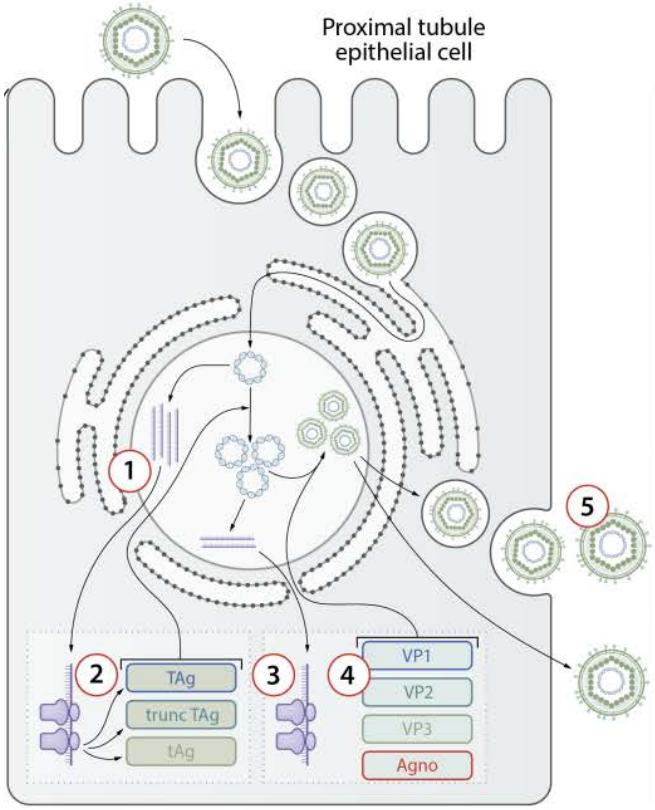
# Testen van de effectiviteit van ons geneesmiddel in humane niercellen



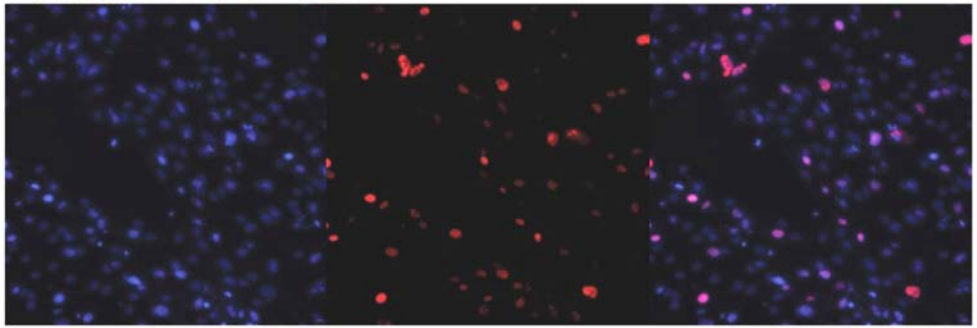




HYBRIDIZE PHARMA

# Testen van de effectiviteit van ons geneesmiddel in humane niercellen



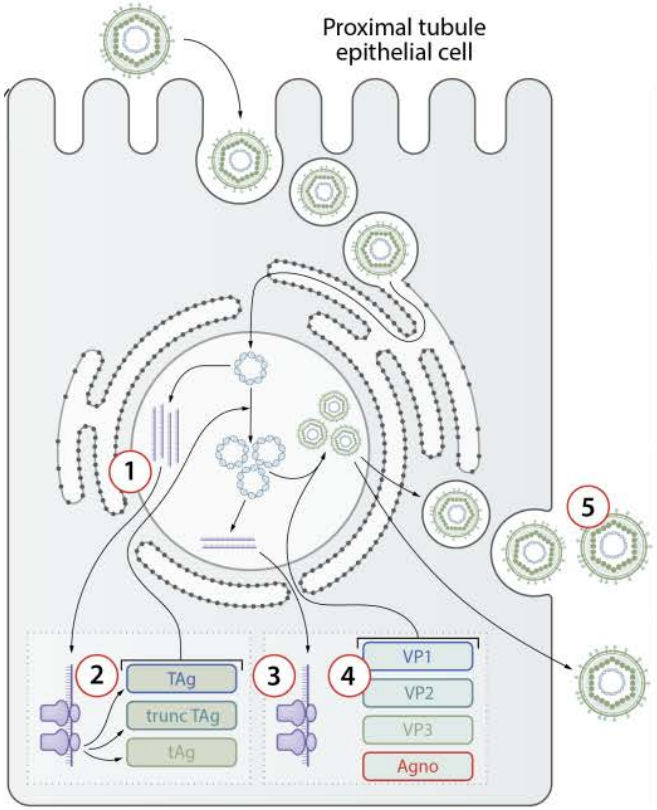

Controle RNA

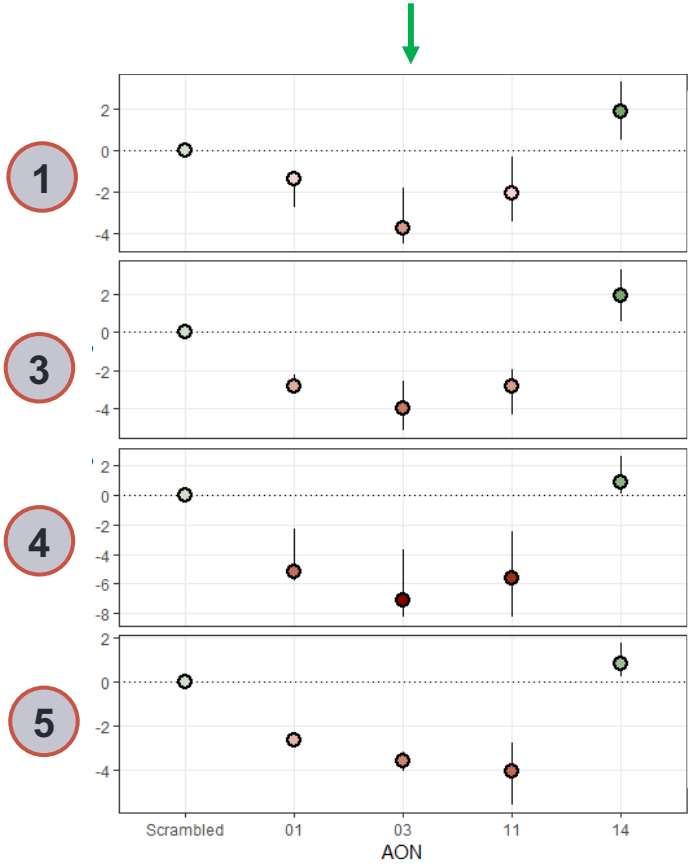


Ons geneesmiddel

HYBRIDIZE
PHARMA

# Meer testen: nu in niercellen van humaan weefsel



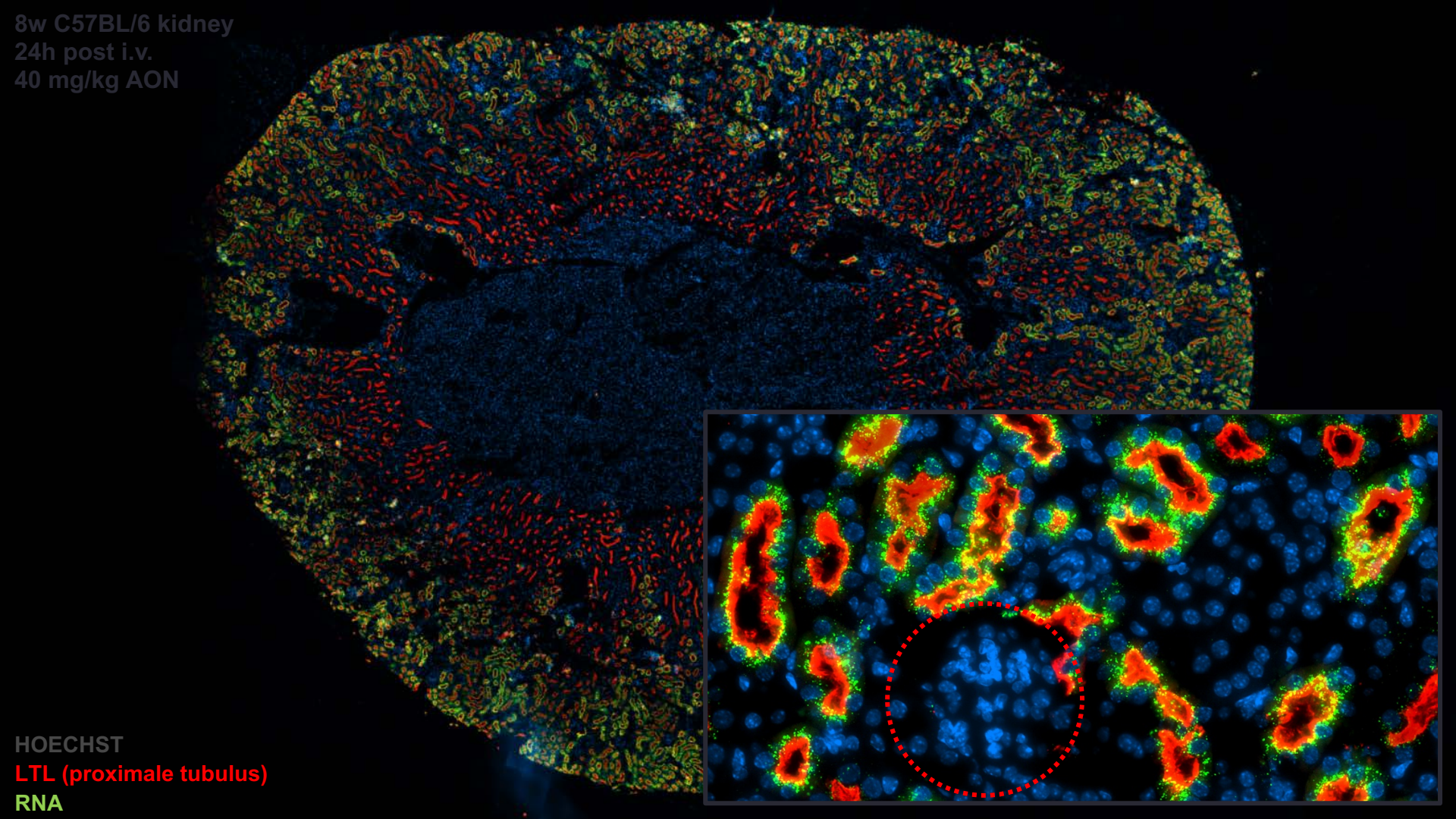

Sleuteleiwit RNA

Beschermlaag RNA

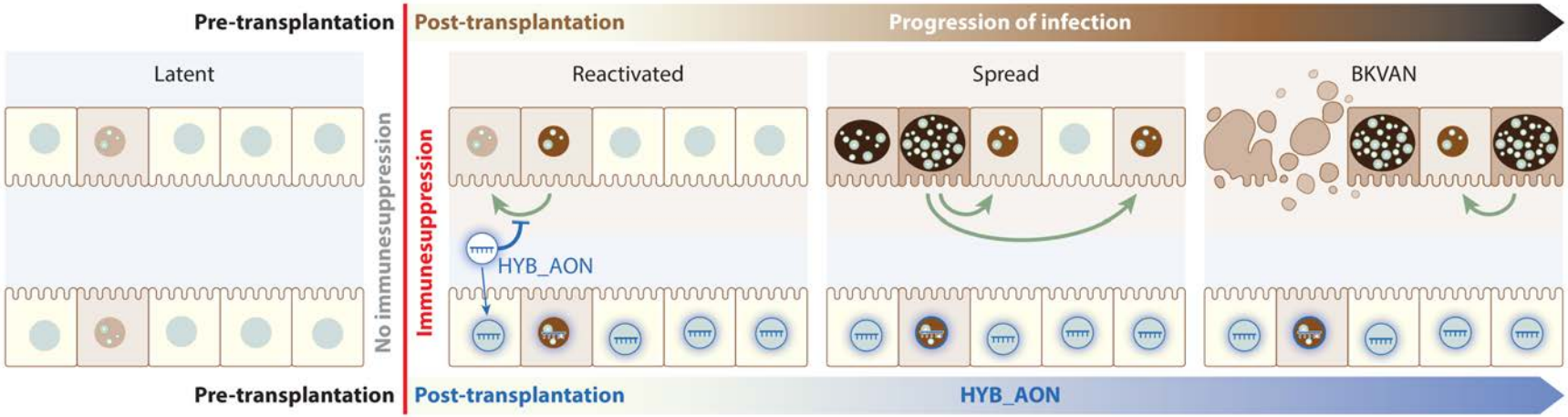
Beschermlaag eiwit

Infectie van buurcel

HYBRIDIZE PHARMA

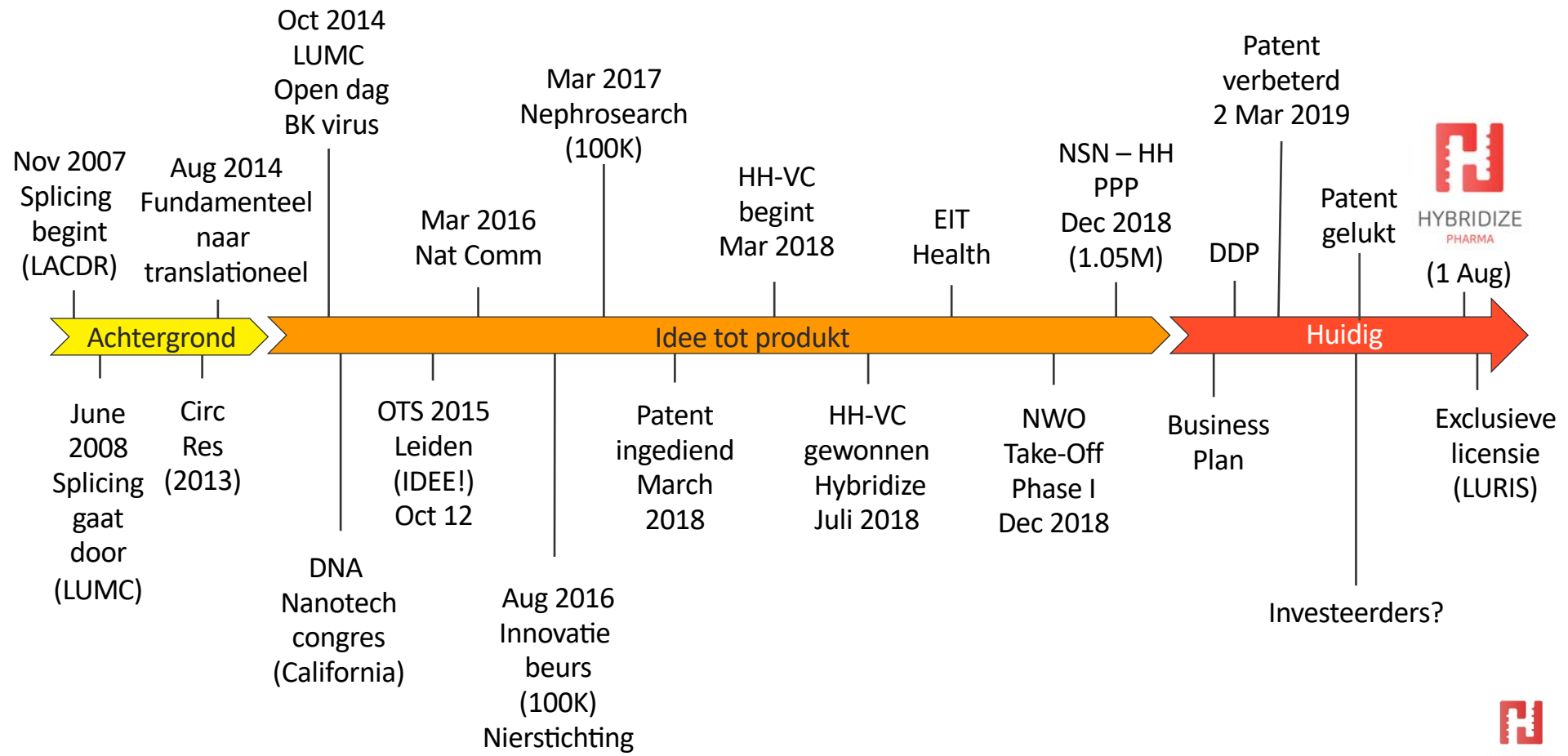

8w C57BL/6 kidney
24h post i.v.
40 mg/kg AON
HOECHST
LTL (proximale tubulus)
RNA

# Samenvatting




*Het werkt in een petrischaaltje? Werkt het ook in een dier/mens?*

HYBRIDIZE
PHARMA


Nov 2007
Splicing
begint
(LACDR)
Aug 2014
Fundamenteel
naar
translationeel
Oct 2014
LUMC
Open dag
BK virus
Mar 2016
Nat Comm
Mar 2017
Nephrosearch
(100K)
HH-VC
begint
Mar 2018
EIT
Health
NSN – HH
PPP
Dec 2018
(1.05M)
DDP
Patent
verbeterd
2 Mar 2019
Patent
gelukt
HYBRIDIZE
PHARMA
(1 Aug)
Achtergrond
Idee tot produkt
Huidig
June
2008
Splicing
gaat
door
(LUMC)
Circ
Res
(2013)
DNA
Nanotech
congres
(California)
OTS 2015
Leiden
(IDEE!)
Oct 12
Aug 2016
Innovatie
beurs
(100K)
Nierstichting
Patent
ingediend
March
2018
HH-VC
gewonnen
Hybridize
Juli 2018
NWO
Take-Off
Phase I
Dec 2018
Business
Plan
Investeerders?
Exclusieve
licensie
(LURIS)

# Acknowledgements


**Nephrology, LUMC**

- Anton Jan van Zonneveld
- Ton Rabelink
- Jurrien Prins
- Janneke Kouwenberg
- Anouk Spruit
- Hans de Fijter
- Cees van Kooten
- Joris Rotmans
- Cathelijne van den Berg
- Loes Wiersma
- Angela Koudijs
- Ellen Lievers
- Sandra van der Kooij
- Roel Bijkerk
- Carla van Alem

**Medical Microbiology, LUMC**

- Mariet Feltkamp
- Caroline de Brouwer
- Herman Wunderink
- Els van der Meijden

**Human Genetics, LUMC**

- Annemieke Aartsma-Rus
- Willeke van Roon

**SASC, LUMC**

- Leon Mei

**Universidad de Navarra, San Sebastián, Spain**

- Juan Pablo Romero

**University of Massachusetts Medical School, USA**

- Jonathan Watts

**University of North Carolina School of Medicine, USA**

- Volker Nickeleit


LUMC

NIERSTICHTING
Leven gaat voor. Al 50 jaar.

Starfish INNOVATIONS

HYBRIDIZE PHARMA