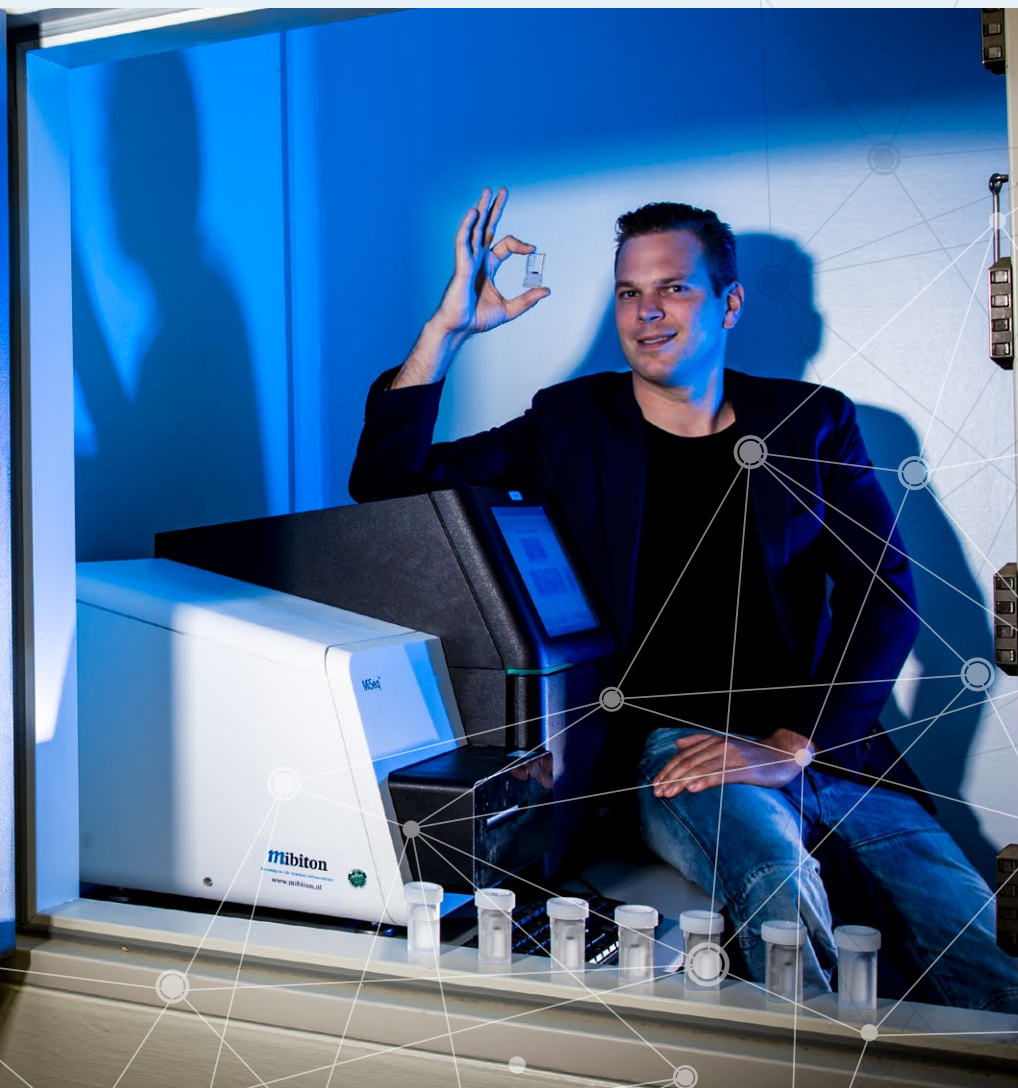




## ProQR Therapeutics werkt aan nieuwe generatie medicijnen





“Bij de start van ProQR was de lening van Mibiton voor kostbare apparatuur meer dan welkom.”

**“Als startend Life Sciences bedrijf kun je moeilijk aan geld komen. Je moet nog bewijzen dat een nieuwe technologie of therapie werkt. De slaagkans is laag en het financiële risico dus hoog. In dat stadium is *enabling cash* ongelooflijk belangrijk. Bij de start van ProQR Therapeutics was de lening van Mibiton voor kostbare apparatuur naast startkapitaal dan ook meer dan welkom. Mibiton heeft er zeker toe bijgedragen, dat ons bedrijf in vier jaar tijd snel van de grond is gekomen.”**

Aan het woord is **Daniel de Boer, CEO van ProQR** (spreek uit: pro-q-r). Toen zijn zoon zeven jaar geleden werd geboren, bleek al snel dat hij taaislijmziekte had, een erfelijke aandoening met een gemiddelde levensverwachting van 27 jaar. Wereldwijd lijden hier meer dan 70.000 mensen aan. De Boer, toen nog ICT-ondernemer, besloot zijn bedrijven te verkopen en alle tijd te besteden aan het zoeken naar een panacee tegen de ziekte. Hij reisde twee jaar de wereld rond, bezocht congressen en liet zich door wetenschappers en ondernemers uitgebreid voorlichten over wat er wetenschappelijk over de ziekte bekend was en hoe ver men was met de behandeling van deze ziekte. “Op een gegeven moment werd mij duidelijk, dat ik deze ontwikkeling het beste kon steunen door een

eigen bedrijf te beginnen om een nieuw medicijn tegen de ziekte te ontwikkelen”, aldus De Boer.

Hij kreeg medewerking van mensen van naam en faam zoals Dinko Valerio (oprichter van Crucell), Henri Termeer (oud-CEO van het Amerikaanse bedrijf Genzyme) en Gerard Platenburg (oprichter van Prosensa en sinds 2014 CIO van ProQR). In 2012 richtten zij samen ProQR op. Het lukte De Boer om nog meer mensen met bewezen kennis en ervaring om zich heen te verzamelen. “Ik vroeg hen: ‘Wat gebeurt er allemaal en wat is het meest kansrijk’? We kwamen uit bij een methode van Massachusetts General Hospital in Boston in de Verenigde Staten en hebben daar een licentie op genomen.”



Bij taaislijmziekte (cystic fibrosis CF) is sprake van mutaties in het CFTR-gen, met als gevolg dat een eiwit in het membraan van bepaalde cellen niet meer in staat is chloorionen naar buiten te transporteren. Daardoor hoopt dik slijm zich op in vitale organen: niet alleen in de longen, maar ook in de nieren en darmen. ProQR werkt aan QR-010, een oligonucleotide in de vorm van een kort enkelstrengs RNA-molecule, dat er uiteindelijk voor zorgt, dat de cellen van deze organen weer chloorionen naar buiten kunnen pompen, zodat zich geen slijm meer ophoopt.

“Binnenkort presenteren we de eerste data van klinische studies en volgend jaar de resultaten van de twee studies, met de nadruk op de *proof of concept*. Daarna zijn nog enkele jaren van onderzoek nodig om te kunnen vaststellen of de therapie echt veilig en effectief is”, aldus De Boer.

In 2012 werkten er nog maar vier à vijf mensen bij ProQR Therapeutics. Inmiddels is het bedrijf aan de Amerikaanse technologiebeurs NASDAQ genoteerd en

werken er 150 mensen, waarvan enkele in Noord-Amerika. “Dat was allemaal nooit gelukt, als we in het begin geen steun hadden gekregen”, verklaart De Boer. “Om de kwaliteit van de RNA-constructen te controleren, moesten we de basevolgorde ervan kunnen bepalen. Aanvankelijk stuurden we monsters op naar laboratoria in het buitenland, maar het duurde maanden eer we de analyseresultaten terugzagen. Dat zette een enorme rem op de ontwikkeling.”

“Wilden we vooruitkomen, dan moesten we zelf de beschikking hebben over een *deep sequencer*, een apparaat dat de basevolgorde van DNA- en RNA-moleculen binnen een halve dag bepaalt”, vervolgt De Boer. “Dit kostte echter zo’n 160.000 euro, een bedrag dat we onmogelijk uit onze cashflow konden financieren. We kregen echter hulp van PROXY Laboratories. Dit bedrijf bood ons ruimte en faciliteiten in het Bio Science Park in Leiden aan, die we voor een schappelijk bedrag konden huren, waardoor we meteen van start konden gaan. Ook wilde PROXY de *deep sequencer* wel samen met ons aanschaffen

“Vier jaar na de oprichting heeft ProQR 150 medewerkers.”



en gebruiken, en ons leren met het apparaat om te gaan. Samen kwamen we als mkb-bedrijven in aanmerking voor een lening van Mibiton Share, waarmee we de aanschaf konden financieren. Die lening zou in maximaal vijf jaar terugbetaald moeten zijn. In het begin was PROXY voor driekwart eigenaar van het apparaat en ProQR voor een kwart. Naderhand hebben wij het apparaat overgenomen en inmiddels is de lening geheel afbetaald. Het Mibiton-systeem werkt dus heel goed en de overheid moet hier vooral mee doorgaan.

Continuïteit in dit beleid is heel belangrijk”, zo benadrukt De Boer. “Zonder de *enabling cash* van Mibiton en andere financiers was dit bedrijf nooit van de grond gekomen. Als startend bedrijf heb je tastbaar kapitaal nodig, dat is essentieel. Dit kapitaal heeft ons in staat gesteld om snel vooruit te komen en dat heeft er weer voor gezorgd, dat we in 2014 een notering aan de NASDAQ in New York konden krijgen, waardoor we ineens veel meer kapitaal konden inzetten voor de medicijnen-ontwikkeling”, voegt De Boer eraan toe.





“Het Mibiton-systeem werkt dus heel goed en de overheid moet hier vooral mee doorgaan. Continuïteit in dit beleid is heel belangrijk.”

Afgezien van een middel tegen taaislijmziekte (*cystic fibrosis*), ontwikkelt ProQR nu ook op RNA-gebaseerde medicijnen tegen andere ziekten. Er lopen nu zeven à acht ontwikkelingsprogramma's, zoals bijvoorbeeld voor een middel, QR-110, tegen Leber's congenital amaurosis LCA), een genetisch defect dat blindheid veroorzaakt bij kinderen in hun eerste levensjaren. Er zijn ca. 15.000 LCA-patiënten in de wereld. Met QR-110 hoopt ProQR een middel in handen te hebben, waarmee te zijner tijd 2.000 van deze patiënten met LCA Type 10 behandeld kunnen worden.

Ook werkt het bedrijf aan QRX-411, een middel tegen het Usher syndroom, een genetisch afwijking die blindheid en doofheid veroorzaakt, en aan QRX-504 een middel tegen de aantasting van het hoornvlies (Fuchs endothelial corneal dystrophy). Verder ontwikkelt het bedrijf een middel (QR-313) tegen een genetische ziekte, waarbij kinderen hun opperhuid verliezen, waardoor open wonden ontstaan. De

Mibiton-apparatuur wordt ook gebruikt bij ontwikkeling van medicijnen tegen deze andere ziekten.

Hoe uniek is dit allemaal? De Boer: “De RNA-technologie vormt een opkomend veld en is veelbelovend. Er zijn ook andere bedrijven mee bezig. Eerder hebben bedrijven geprobeerd om bijvoorbeeld *taaislijmziekte* met gentherapie te bestrijden, maar dat is niet gelukt, omdat daarbij veel grotere moleculen werden gebruikt. Oligonucleotiden zijn kleiner en dringen gemakkelijker door het slijm rond de cellen heen.”

ProQR is en blijft volgens hem een Nederlands bedrijf. De vraag of het bedrijf ooit overgenomen zal worden, boeit hem niet zo: “Het belangrijkste is, dat er nieuwe medicijnen bij de patiënten komen. Of dat nu via ons als zelfstandig bedrijf gebeurt of via ProQR als onderdeel van een groter geheel maakt niet zoveel uit.”



Tot slot heeft De Boer nog twee wensen ten aanzien van het Nederlandse vestigingsklimaat. "Recruteren is hier heel moeilijk en remt onze groei. We hebben veel talent uit het buitenland moeten aantrekken. Zodoende werken we hier nu met dertig verschillende nationaliteiten. Aantrekken van talent uit het buitenland is echter niet gemakkelijk."

Immers voor een onderzoeker met een gezin uit bijvoorbeeld Milaan is het een hele stap om hier naartoe te verhuizen. Verder zou de overheid meer krediet beschikbaar moeten stellen. Dan kunnen we meer programma's starten, sneller nieuwe medicijnen ontwikkelen en daardoor ook sneller uitgroeien tot een groot bedrijf dat veel banen biedt."



*"Het belangrijkste is, dat er nieuwe medicijnen bij de patiënten komen. Of dat nu via ons als zelfstandig bedrijf gebeurt of via ProQR als onderdeel van een groter geheel maakt niet zoveel uit."*



## Taaislijmziekte bestrijden met QR-010

ProQR werkt aan QR-010, een oligonucleotide in de vorm van een kort enkelstrengs RNA-molecule. Dit synthetisch stuk RNA zorgt ervoor dat het CFTR-eiwit weer actief wordt en de chloorionen weer actief kunnen worden getransporteerd. Patiënten, die aan klinisch onderzoek meedoen, krijgen het RNA toegediend via een zoutoplossing die via een inhaler wordt verneveld en zo de longen bereikt, waar het ten slotte in de cellen wordt opgenomen. Een deel van het medicijn bereikt via het bloed ook de darmen en nieren. In de cellen repareert het oligonucleotide QR-010 het actieve CFTR-eiwit, zodat de cellen weer chloorionen naar buiten kunnen pompen en er zich geen slijm meer ophoopt. Uit proeven met muizen blijkt, dat op die manier tachtig procent van de eiwitfunctie tijdelijk kan worden hersteld. De hoop bestaat, dat een groot deel van de patiënten over enige jaren baat zal hebben bij een behandeling met QR-010. Zij zullen het medicijn dan regelmatig moeten inhaleren.

Momenteel lopen met QR-010 wereldwijd twee klinische studies. De eerste studie betreft het bestuderen van de effecten van de inname van een eenmalige of een meermalige dosis via inhalatie tot maximaal vier weken bij 64 patiënten. Hierbij wordt onder meer gekeken naar de veiligheid van het nieuwe CF-medicijn, de tolerantie ervoor en of patiënten baat hebben bij de behandeling.

Bij de tweede studie krijgen 16 patiënten een kleine elektrode in hun neus die de elektrische spanning meet voor en na het toedienen van het medicijn. Die spanning (en stroomsterkte) is een maat voor het chloorionentransport. Dit dient om aan te tonen dat het CFTR-eiwit actiever is en het medicijn daarmee zijn werk doet (*proof of concept*). In totaal zijn 80 patiënten in 27 ziekenhuizen in Noord-Amerika en Europa bij het onderzoek betrokken.

QR-010



**mibiton**



Loire 150, 2491 AK Den Haag  
Postbus 443, 2260 AK Leidschendam  
Telefoon: (070) 337 87 80  
Fax: (070) 337 87 37  
Mobiel: (06) 53 29 87 65  
E-mail: [blom@mibiton.nl](mailto:blom@mibiton.nl)  
Website: [www.mibiton.nl](http://www.mibiton.nl)

Interviewer: Erik te Roller  
Fotografie: Nils van Houts