

De ontstaansgeschiedenis van FlexGen leest als een inspirerend jongensboek en is samen te vatten als een fraai staaltje van Nederlandse innovatiekracht op topniveau. Het pand waarin FlexGen is gevestigd, past perfect bij die achtergrond. Weinig bezoekers zullen niet onder de indruk zijn van de enorme hal van Dutch Space met daarin een metershoge, originele rakettrap. Dit blijkt geen toeval: FlexGen is een spin-off van deze succesvolle ruimtevaartontwikkelaar en staat op het punt het eerste eigen product, de FlexArrayer®, te lanceren in de markt. Met dit nieuwe apparaat is een tien maal snellere en meer flexibele DNA-profilering mogelijk dan met de huidige methoden. De toepassingen ervan zijn legio en strekken zich uit van medische diagnostiek tot voedselveiligheidsanalyse.



## Flexibel en supersnel DNA-onderzoek met nieuwe FlexArrayer®

Jaap Blaak, investeerder en partner in FlexGen, en dr. Joop van Helvoort, Chief Scientific Officer van FlexGen lichten het ontstaan van het bedrijf toe. "Het begon ongeveer vijf jaar geleden met het besluit van de leiding van Dutch Space, het voormalige Fokker Space, om nieuwe commerciële toepassingen te zoeken voor de zelf ontwikkelde ruimtevaarttechnologie. Er werd hiervoor contact gezocht met het LUMC (Leidsch Universitair Medisch Centrum) en dat bleek een gouden greep. Het LUMC wilde DNA chips ontwikkelen waarmee snel de sequentie van DNA monsters kon worden bepaald en zocht op dat moment partners die dit technologisch konden realiseren. Deze wens en onze vaardigheden bleken naadloos op elkaar aan te sluiten. De universiteit en het medisch centrum hebben de kennis van humane genetica, DNA-profilering en -synthese, en de experts van Dutch Space de vaardigheden op het terrein van werktuigbouw, elektrotechniek en lasers, robotica en softwareontwikkeling. Samen hebben we een technologie ontwikkeld waarmee op een hele snelle en efficiënte manier de samenstelling van een onbekend DNA of RNA-sample geanalyseerd kan worden." Aan de wieg van deze belangrijke innovatie stonden vooraanstaande wetenschappers met klinkende namen als Gertjan van Ommen (hoogleraar humane genetica), de inmiddels overleden Jacques van Boom (hoogleraar bio-organische chemie en gespecialiseerd in DNA-synthese), Johan den Dunnen (humane en klinische genetica) en Cock Heemskerk (expert mechanica, elektronica en robotica).

### Commerciële ontwikkeling

Met de komst van Jaap Blaak, ongeveer twee jaar geleden, kwam de ontwikkeling in een stroomversnelling en werd de nieuwe technologie verder ontwikkeld tot een commercieel product met grote marktpotentie. Blaak stond in de jaren

tachtig aan de wieg van het BioScience Park in Leiden, haalde het uiterst succesvolle Amerikaanse biotechnologiebedrijf Centocor naar Leiden en heeft een uitgebreid track record in de stimulering van veelbelovende technologiebedrijven in zowel de VS als Europa. Als expert op dit terrein, zag hij de potentie van de methodiek en nam de regie op zich voor de commerciële ontwikkeling ervan.

Met steun van het moederbedrijf Dutch Space, Blaaks eigen holding Tailwind en ontwikkelmaatschappij VenGen werd het nieuwe bedrijf FlexGen opgericht. Met eigendomsrecht op de patenten en financiële steun van BioPartner en andere externe financiers werd de methodiek tot een commercieel product ontwikkeld: de FlexArrayer®. Daarbij zijn de specificaties ontworpen door FlexGen, maar een groot deel van de uitvoering is uitbesteed aan externe partijen, die ieder expert zijn op hun terrein. Zo was het bedrijf Technobis verantwoordelijk voor de uitvoering van de mechanica en elektronica en zorgde Lasertec, de naam zegt het al, voor de laser. Quest Innovations verzorgde de software waarmee de elektronica wordt aangestuurd en Micronit optimaliseerde de vloeistofstromen waardoor zuinig en milieubewust met chemicaliën kan worden gewerkt.

De FlexArrayer wordt functioneel vormgegeven door NPK met nadruk op gebruiksvriendelijkheid en goed design. Dit bedrijf ontwikkelde bijvoorbeeld ook de beertender voor Heineken en onze nieuwe brievenbussen. De FlexArrayer® is daarom niet alleen een technisch hoogstaand product geworden maar is bovendien zeer functioneel en makkelijk te gebruiken.

### 40.000 genen op een glasplaatje

"Het idee achter de innovatieve technologie is eigenlijk verassend eenvoudig", zegt CSO Joop van Helvoort,

"Met hulp van geavanceerde lasertechnologie en robotica worden stapsgewijs enkele (losse) DNA-bouwstenen aangebracht op een eenvoudig glasplaatje. Deze DNA bouwstenen zijn chemisch afgeschermd met een lichtgevoelig kapje, waardoor niet zomaar de volgende bouwsteen eraan geplakt kan worden. Daarvoor moet eerst het lichtgevoelige kapje geactiveerd worden met een ingebouwde laser. Door met de laser bepaalde plaatsen wel te activeren en andere niet, kan daarna selectief een volgende DNA-bouwsteen aan de eerste gekoppeld worden: het gaat dan om bouwstenen van bekend DNA. Op deze wijze kan op elk punt van het glasplaatje een 'ketting' geregen worden van DNA bouwstenen met een bekende en zelfgekozen volgorde. Het resultaat is een glasplaatje waarop minstens 40.000 stukjes bekend DNA puntsgewijs kunnen worden vastgemaakt, elk tot ongeveer 25 bouwstenen lang: een DNA-chip."

Met deze DNA-chip kan vervolgens de samenstelling van een streng onbekend DNA onderzocht worden, DNA-moleculen hebben namelijk de eigenschap zich te kunnen binden aan hun exacte spiegelbeeld. Onbekend DNA dat zich hecht aan een van de bekende stukjes DNA op het glasplaatje, heeft dus een spiegelbeeldig stukje DNA in zich. Een fluorescent (lichtgevend) label laat zien waar op het glasplaatje het onbekende DNA wel gebonden is en waar niet. In de fluorescendetector lichten alleen de puntjes met 'herkend' DNA op: de overige blijven donker. De stukjes die oplichten komen dus ook in het onbekende DNA voor. Deze technologie is ook toe te passen met RNA bouwstenen.

### Flexibel, sneller en goedkoper

De ontwikkelde methode maakt gebruik van gewone microscoopglasjes als drager en is te gebruiken in combinatie met de standaardapparatuur voor DNA-typering. Dat betekent dat elk centrum dat al gebruik maakt van microarray faciliteiten, de FlexArrayer® zonder meer kan inzetten in combinatie met de al aanwezige apparatuur. Een uitkomst voor bedrijven die vanuit het oogpunt van vertrouwelijkheid liever zelf een apparaat kopen dan de analyses uit te besteden. Bovendien is de nieuwe methode door de inzet van geavanceerde lasertechnologie flexibeler en beduidend sneller dan de reeds bestaande methoden. Blaak: "Een reeks monsters is met de FlexArrayer binnen een paar dagen te analyseren op de aanwezigheid van zelfgekozen DNA-sequenties: dat is een proces dat nu nog meerdere weken tot maanden in beslag neemt! Door de grotere flexibiliteit van het systeem zijn bovendien de kosten lager en kunnen de DNA-chips ook in kleinere oplagen geproduceerd worden. Dat maakt het apparaat zeer aantrekkelijk voor heel uiteenlopende praktische toepassingen. Denk bijvoorbeeld aan het gebied van medische diagnostiek, met vragen als 'welk type kanker heeft deze patiënt en welk geneesmiddel past daar het beste bij'. De techniek is ook te gebruiken op terrein van de voedselveiligheid bij testen van bijvoorbeeld kippenvlees op nieuwe varianten van salmonellabesmetting. De techniek is natuurlijk ook inzetbaar voor vele onderzoeksdoelstellingen."

Inmiddels is het tot acht man uitgegroeide FlexGen-team bezig met de benchmarking en wordt verwacht dat begin 2007 de eerste FlexArrayers geplaatst kunnen worden. Daarbij is het bedrijf zeer geïnteresseerd in partijen die nieuwe toepassingen kunnen ontwikkelen voor de nieuwe methodiek, ook met het oog op de toekomst. Daarin wil FlexGen zich niet beperken tot de levering van apparatuur, maar zelf ook DNA-chips gaan ontwikkelen en produceren voor diagnostische doeleinden. Een ontwikkeling die daarop logisch aansluit, is de verdere uitbouw van FlexGen tot servicebureau voor DNA-typering en diagnostiek van aan te leveren monsters. Een even rooskleurig als helder toekomstperspectief voor FlexGen waarbij 'the sky' niet 'the limit' blijkt voor de toegepaste ruimtevaarttechnologie.

Meer weten over de FlexArrayer®? Kijk op [www.flexgen.nl](http://www.flexgen.nl).