



CONTEXT

Bij ontvangers van nierallootransplantaten is de overlevingsduur na 10 jaar van het transplantaat niet verbeterd tijdens de voorbije decennia. Histologisch onderzoek van transplantaatbiopten was lang de gouden standaard om transplantaatletsels te bevestigen, maar biopsieën zijn invasief en histologische classificaties zijn niet heel betrouwbaar. Er is daarom nood aan betrouwbare, niet-invasieve methoden om acute en chronische transplantaatlaesies te voorspellen en te diagnosticeren. Zo kunnen we de behandeling en levenskwaliteit van de patiënt en de overlevingsduur van het implantaat op lange termijn verbeteren.

Er is bovendien een mogelijkheid om de immuun- en niet-immuunmechanismen van interstitiële fibrose/tubulaire atrofie en transplantaatverlies beter te begrijpen. **BioMargin** zal alle benodigde vaardigheden combineren om verder te bouwen op eerdere bevindingen.

Zo zal het in staat zijn om de nieuwe mogelijkheden inzake niertransplantatie te ontwikkelen door verschillende '-omica'-onderzoekgebieden (mRNA, miRNA, peptiden, lipiden en metabolieten) in het bloed, transplantaatweefsel en de urine te integreren in een onderbouwd, ontdekking-naar-validatie translationeel programma met meerdere fasen. De striktste Europese normen inzake ethiek en regelgeving zullen worden nageleefd en er zullen bij alle klinische en analytische stappen kwaliteitscontroles en kwaliteitsbeoordelingen worden uitgevoerd. Dit is waarschijnlijk een van de eerste programma's die een dergelijke geïntegreerde en systematische onderzoeks aanpak nastreven. Intellectueel eigendom, regelgevende en ethische problemen zullen zorgvuldig worden behandeld om de exploitatie van dit geïntegreerd systeem in het voordeel van de kmo's te maximaliseren.

DOELSTELLINGEN

Het is de missie van BioMargin om uitgebreid geteste en makkelijk toegankelijke hulpmiddelen te geven aan transplantatieartsen om transplantaatlaesies en verslechtering van de nierfunctie vroeg te kunnen voorspellen. Zo wordt hen de mogelijkheid geboden de behandeling van patiënten die een niertransplantatie ondergingen, beter te individualiseren. Met de ontwikkeling van nieuwe immunosuppressiva hebben transplantatieartsen meerdere therapeutische opties en hebben ze objectieve informatie nodig om hen te helpen de meest

geschikte combinatie en/of sequentie te kiezen, afzonderlijk voor elk individueel 'geval' (gedefinieerd als de actuele status van een individuele patiënt).

De praktische doelstellingen van Biomargin zijn:

>Ontdekken, selecteren en valideren van:

- (1) bloed- en/of urinebiomarkers, in verschillende '-omica'-onderzoeksgebieden, van laesies aan nierallotransplantaten, met goede diagnostische prestaties in vergelijking met de histologische analyse van een biopsie (de 'gouden standaard');
- (2) op mechanismen gebaseerde classificatie van transplantaatlaesies, met inbegrip van mRNA of miRNA van het transplantaat, maar ook van lokalisatie van lipiden, peptiden en eiwitten binnen het transplantaat, om zo de histologische interpretatie van de biopsie te kunnen uitvoeren; en
- (3) vroege biomarkers van chronische transplantaatdisfunctie en uiteindelijk transplantaatverlies, minder invasief dan een transplantaatbiopsie en met verbeterde voorspellende waarden voor het langetermijnresultaat.

>Clinici nieuwe hulpmiddelen bieden (analytische technieken, interpretatiealgoritmen, een gespecialiseerde website) om dergelijke informatie tijdig te kunnen krijgen, en het promoten van deze innovaties bij wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen.

>Opstellen van een Europese onderzoeksomgeving voor verder biomarkeronderzoek bij transplantaties, door het voorzien van een database van alle biomarkerkandidaten bij niertransplantaties, ofwel gepubliceerd door BioMargin of eerder ontdekt door partners van BioMargin en andere groepen, samen met een netwerkbiobank van BioMargin met urine- en plasmastalen van ontvangers van niertransplantaten

STRATEGIE

Het BioMargin-consortium zal zijn doelstellingen bereiken door het systematisch afwerken van een werkschema dat is opgesteld om al deze verschillende aanpakken te ontwikkelen en door zoveel mogelijk van deze aanpakken over te brengen naar de klinieken, waarbij er enige nadruk ligt op de urine-mRNA's en de peptiden/eiwitten, die op dit moment het veelbelovendst zijn. Deze strategie verklaart het werkschema met meerdere fasen, mogelijk gemaakt door het bestaan van grote biobanken verzameld in vergelijkbare omstandigheden door vier van de BioMargin-partners (CHU Limoges, MHH, KU Leuven, AP-HP) om de retrospectieve analyse op te starten. De volgende stappen zullen worden aangewend om de diagnostische en voorspellende prestaties van de biomarkerkandidaten en klinische validatie te beoordelen bij volwassen en pediatrische patiënten. Hiervoor zullen er continu stalen van de novo-niertransplantatiepatiënten worden verzameld in de BioMargin-biobanken tijdens het eerste jaar na de transplantatie. Er zal bovendien een Europees cohort van volwassen en pediatrische niertransplantatiepatiënten worden samengesteld voor het verzamelen van urine- en bloedstalen op vooraf bepaalde tijdstippen. Van lokaal voorgeschreven biopsieën zullen er ook transplantaatstalen worden verzameld. Bij al deze stappen zal de blinde histologische beoordeling van de biopsieën van de allotransplantaten worden beschouwd als de 'gouden standaard'.

VERWACHTE RESULTATEN

BioMargin zal, met nieuwe hulpmiddelen voor vroegtijdige en betrouwbare diagnose, het succespercentage van niertransplantaties verbeteren door de overlevingstijd van de allotransplantaten te verlengen. Een vroege diagnose betekent dat er vroeger kan worden begonnen met de therapeutische en preventieve maatregelen. Zo kunnen de pathologische processen die leiden tot transplantaatverlies worden vermeden, gestopt of omgekeerd. De gevalideerde BioMargin-biomarkers zullen een diepgaandere monitoring van het transplantaat mogelijk maken, waardoor acute of chronische letsels vroeger kunnen worden gedetecteerd. Dit zal zich vertalen in vroegere interventies en, hopelijk, betere resultaten op lange termijn. De percentages van verslechtering van de werking van het niertransplantaat en van transplantaatverlies zouden lager moeten zijn, omwille van een betere monitoring van het transplantaat en een kortere reactietijd voor het aanpassen van de individuele behandeling van patiënten. De algemene gezondheidstoestand van de patiënten zal verbeteren, net als hun levenskwaliteit.

Drie Europese kmo's maken deel uit van het BioMargin-consortium; twee daarvan zijn onderzoeksbedrijven die onderzoek verrichten naar biomarkers en het derde is een Contract Clinical Research Organization. Dit zal bijdragen om de competitiviteit te verhogen en de innovatiecapaciteit van Europese gezondheidsgerelateerde sectoren een boost te geven.

PARTNERS

Het BioMargin-consortium wordt gecoördineerd door het Franse 'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM – Prof Pierre Marquet)' dat 13 complementaire Europese partners samenbrengt. De partners zijn drie kleine en middelgrote bedrijven, vijf academische laboratoria, vier universitaire ziekenhuizen en één bedrijf voor technologietransfers/-beheer, en ze bevinden zich in vier EU-lidstaten (Frankrijk, België, Duitsland en Zweden). De partners zijn uitermate complementair en het consortium combineert alle kennis uit de klinische nefrologie, klinische studies, histologie, '-omica'-onderzoeksvelden, statistische en wiskundige modellering en regelgevende en ethische expertise in klinische omgevingen.

BioMargin combineert alle '-omica'-onderzoeksvelden (transcriptomica, proteomica, metabolomica, lipodomica) om het gegevensbereik uit te breiden dat zal worden samengebracht en geïntegreerd in wiskundige modellen om zo de best mogelijke biomarkers te selecteren en te valideren. Deze analyses zullen worden uitgevoerd op een zeer groot aantal stalen urine, bloed en nierbiopten van patiënten die niertransplantaten hebben ontvangen. De analyses zullen een schema van vier stappen volgen, gaande van ontdekking tot longitudinale klinische validatie.



Biomargin has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological, development and demonstration under grant agreement N° 305499