

## Aktivitetsplan 1 - Precision medicine

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |  |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--|
| Aktivitet               | Forskning og udvikling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |  |
| Aktivitetsplan (titel): | Precision medicine – optimal udnyttelse af biomarkører i sygdomsdiagnostik og i lægemiddeludvikling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Aktivitetsplan nr.: 1 |  |
| Resumé                  | <p>For at imødekomme danske virksomheders behov for at effektivisere tidlig lægemiddeludvikling og skabe nye diagnostiske produkter samt for at dække samfundets behov for at forbedre og effektivisere behandlingen af patienter, vil Bioneer udvikle teknologier til analyse og visualisering i sygt væv af forskellige typer af biologiske relevante markører (DNA-, RNA- og protein-biomarkører) med henblik på præcis patientsegmentering og diagnostik. Udviklingsaktiviteterne er delt op i 3 hovedområder; 1.1) RNA- og DNA- teknologi til analyse af molekyler i vævssnit og celler, 1.2) Standardisering af teknologier, hvormed RNA og proteiner kan analyseres i kliniske prøver, og 1.3) Måling af flere forskellige molekyler samtidigt (Multiplex-biomarkøranalyser). Aktiviteterne vil udvide Bioneers teknologiske serviceportefølje inden for biomarkøranalyser til gavn for kunder i den farmaceutiske industri, den farmakodiagnostiske industri, kliniske laboratorier i hospitalssektoren og specielt SMVer, som har medikotekniske produkter i udvikling, hvor biomarkøranalyser indgår som et vigtigt element.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |  |
| 1) Målgruppe og behov   | <p>Adgang til biomarkører, som redskab i effektiv lægemiddeludvikling og skræddersyet behandling af en række sygdomme, er kritisk både for virksomheders mulighed for at føre nye produkter frem til markedet og for sundhedssystemets mulighed for at tilbyde effektive behandlinger til patienter. På trods af intensiv forskning i sygdomsområder som cancer og autoimmune sygdomme er der overraskende få godkendte analyser til rådighed, hvor biomarkører anvendes til at præcisere diagnosen mht. at forudsige behandlingseffektivitet og sygdomsforløb samt til at vurdere toksiske og bivirkningseffekter. En væsentlig kilde til at finde nye biomarkører er de store mængder af DNA-sekvensdata ("omics"-data), som både i Danmark (<a href="http://www.genomedenmark.dk">www.genomedenmark.dk</a>) og globalt genereres for at identificere mutationer, der kan associeres med sygdomsudvikling og behandlingseffekt.</p> <p>Bioneer var i løbet af 2014 initiativtager til etablering af et Dansk Biomarkørnetværk, som i januar 2015 blev initieret ved det første <i>"Danske Symposium om Biomarkører og Implementering af Personlig Medicin i Klinikken"</i>. Deltagerkredsen omfattede 27 danske virksomheder inden for lægemiddeludvikling og diagnostik samt 20 kliniske afdelinger med individualiseret terapi (Precision Medicine), som et vigtigt indsatsområde. Initiativet har skabt mulighed for at identificere nye områder inden for biomarkørfeltet, hvor der er virksomhedsbehov og kliniske behov for udvikling af nye og forbedrede teknologier, samt opbygning af ny viden.</p> <p>Både i relation til lægemiddeludvikling og i klinisk diagnostik er der en stigende anerkendelse af, at det er nødvendigt at danne sig et præcist billede af kompleksiteten af en given sygdom for en given patient specielt i relation til cancersygdomme, hvor målrettede behandlinger kun kan tilbydes en lille andel af patienter, og hvor effekten af disse kostbare behandlinger med tiden forsvinder, fordi der udvikles resistens. Diagnostiske værktøjer, som kan opfylde dette behov, vil basere sig på viden om, hvorledes lægemidler virker i komplekse sammenhænge, og det er en kendsgerning, at analyser af biomarkører skal indgå i de kliniske beslutningsprocesser for et stadigt stigende antal sygdomme. I dag testes der typisk kun for en eller meget få biomarkører. I den nære fremtid vil diagnostiske tests udvikle sig til samtidig måling</p> |                       |  |

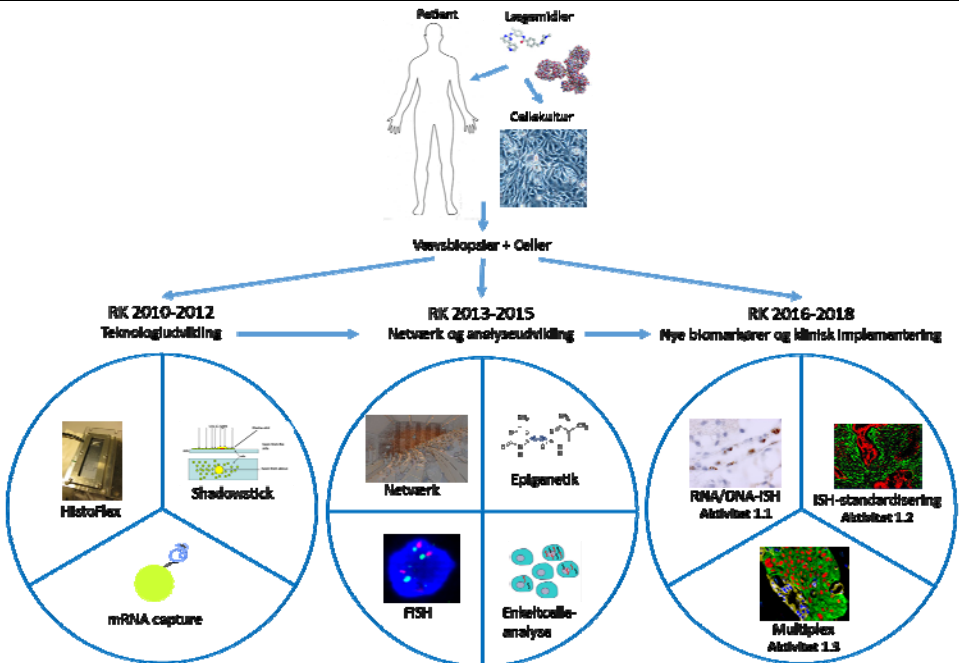
af et panel af forskellige typer af relevante biomarkører i kliniske prøver.

Et vigtigt udgangspunkt for at illustrere den komplekse sammenhæng mellem mange forskellige biomarkører er en typisk klinisk problemstilling, hvor det er diagnostisk påkrævet at visualisere de enkelte biomarkører i såvel det syge væv som i den enkelte celle. Vi forventer, at tilsvarende komplekse biomarkørmålinger vil være kritiske for at kvalitetssikre og udnytte cellebaserede sygdomsmodeller, idet modelleres udtryk af relevante molekyler (biomarkører) skal svare til det udtryk, som findes *in vivo*.

Bioneer ønsker at udvikle teknologiske services og kompetencer til at imødekomme den forventede virksomhedsefterspørgsel inden for analyse af det stadigt stigende antal af forskellige typer af biomarkører, som løbende identificeres, i biologisk materiale som respons på en række kritiske virksomheds- og samfundsrelevante behov, som har fokus på at opnå forbedret patientkarakterisering og behandlingseffektivitet samt øge succesraten i udvikling af nye lægemidler:

- "Omics"-data er en vigtig kilde til identifikation af nye potentielle biomarkører, som kan kaste nyt lys over en sygdomstilstand, kan forudsige en behandlingseffekt, eller som kan afsløre en persons følsomhed over for specifikke klasser af lægemidler. Farmaceutiske virksomheder og forskningsinstitutioner har behov for at omsætte globale "omics"-data til beskrivelse af en sygdom på cellulært niveau for at kunne forstå, hvorledes et lægemiddel vil kunne virke, og for at forstå, hvorledes en biomarkør kan udnyttes som indikator for en sygdom. Inden for cancersygdomme forventes dette realiseret i de kommende 3-6 år, og flere sygdomsområder vil have samme perspektiv i løbet af det næste tiår.
- Alle biomarkørkandidater og tilhørende analysemetoder skal valideres, før de kan blive godkendt af myndighederne eller anvendt af klinikerne i sygdomsbehandling. Dette gælder også for de nye klasser af RNA-markører, som fremadrettet forventes at komplementere klassiske proteinmarkører og indgå som en naturlig del af det panel af biomarkører, der kan beskrive en kompleks sygdomstilstand. RNA-markørklassen er endnu ikke implementeret på klinisk niveau, idet der er behov for at udvikle robuste og standardiserede analyser til at gennemføre valideringsstudier. RNA-markører har et lovende potentiale som både biomarkører og som terapeutiske targets, og analysemetoder efterspørges derfor i stort omfang af farmaceutiske og farmakodiagnostiske virksomheder og kliniske laboratorier.
- Tilgængeligheden af tilstrækkeligt vævsmateriale fra patienter er ofte, f.eks. i lungecancer, en begrænsende faktor for præcisering af diagnosen og for dermed at kunne tilbyde effektiv, sygdomstilpasset behandling. Vævsmængden bliver kritisk, fordi der i stigende omfang stilles krav om både klassiske histologiske analyser og en række molekylære analyser som led i den kliniske sygdomsudredning. Dette sammenholdt med det ovennævnte kliniske behov for at kunne analysere paneler af mange biomarkører gør, at virksomheder og hospitaler har et markant behov for adgang til metoder, hvormed mange forskellige biomarkører i den samme prøve kan analyseres samtidigt og lokaliseres til celleniveau ved hjælp af *in situ*-teknologier.

Fra "BedreInnovation.dk" er vi blevet bekræftet i, at der er behov for at gennemføre de nævnte udviklingsaktiviteter. Vi fik i alt 17 kommentarer vedrørende dette initiativ. De kom fra SMVer (7), store virksomheder (4) og hospitalsinstitutioner (4). Flere kommentarer fokuserede på nødvendigheden af at forstå kompleksiteten i sygdomsbilledet for at kunne tilbyde den bedste behandling. Andre kommentarer fastslog behovet for at udvikle og dokumentere metoderobusthed og standardisering af de nye RNA-baserede analyser for at opnå klinisk implementering. Visionen med hensyn til implementering af panelbaserede biomarkøranalyser, som et nyt vigtigt

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>redskab til bedre at forstå kompleksiteten af en given sygdom, blev også anprist.</p> <p>De kundesegmenter, som vore serviceydelser er målrettet imod, omfatter teknologiske udviklingsvirksomheder inden for Life Science med særligt fokus på udvikling af diagnostiske analyser og medikoteknisk udstyr (ca. 50 virksomheder, heraf 5 store), den farmaceutiske industri (ca 100 virksomheder, heraf 5 store) og en stor gruppe af diagnostisk/kliniske laboratorier på hospitalerne (ca. 15). Repræsentanter fra alle disse kundesegmenter bidrog med kommentarer på vores aktivitetsoplæg på "BedreInnovation.dk".</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>2) Den nye teknologiske serviceydelse</b></p> |  <p><i>Fig. 1. Oversigt over og sammenhæng mellem biomarkørfokuserede RK-udviklingsaktiviteter siden 2010 i forhold til den nye RK-2016-18.</i></p> <p>Bioneer har i de seneste 2 resultatkontraktperioder siden 2010 arbejdet målrettet på at udvikle services og teknologi til analyse for biomarkører i biologisk materiale (primært vævsprøver og celleprøver) til at understøtte og forbedre diagnostik af sygdomme, til at karakterisere celler og cellekulturer og som redskab i den tidlige lægemiddeludvikling. Vi havde oprindeligt særligt fokus på at etablere services til analyse af RNA-biomarkører, men i den seneste resultatkontraktperiode har vi tilføjet en række nye services inden for dette område, således at vi nu også tilbyder analyse af proteinmarkører, af genetiske forandringer (mutationsanalyser) samt af epigenetiske markører – enkeltvis og i kombination (se Fig. 1).</p> <p>På baggrund af de behov, som vi har skitseret ovenfor, ønsker Bioneer derfor i den nye resultatkontraktperiode at fortsætte udviklingen af nye biomarkørfokuserede teknologiske services, som et naturligt produkt af de hidtil etablerede kompetencer, inden for tre områder, hvor SMVer inden for Life Science og teknologiudvikling, større medicinalvirksomheder samt hospitalssektoren vil efterspørge følgende ny viden, rådgivning og services:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bioneer ønsker at udbyde state-of-the-art-løsninger til <i>in situ</i>-visualisering af DNA/RNA-markører i celler og vævsmateriale. Bioneer vil tilbyde en række nye teknologier (f.eks. "branched DNA probe" teknologi) parallelt med egne innovative løsninger til formålet. Ved at udvikle og implementere disse <i>in situ</i> hybridiserings(ISH)-teknologier som services, introducerer vi et bredere repertoire af biomarkøranalyser baseret på RNA og DNA-analyse, som dels vil gøre det muligt at måle ikke-kodende RNA(ncRNA)-molekyler, dels vil give alternative løsninger til traditionel antistof-baseret analyse af proteiner, hvor tilgængeligheden af antistoffer er utilstrækkelig. Effekten af denne</li> </ol> |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <p>udviklingsaktivitet vil, både for virksomheder og for hospitaler være, at der ikke er nogen begrænsning i, hvilke molekulære biomarkører (protein, mRNA, ncRNA) vi kan tilbyde at måle.</p> <p>2. Bioneer ønsker at udvikle og udbyde valideret og standardiseret RNA-lokaliseringssteknologi til klinisk diagnostik for at sænke de teknologiske barrierer for virksomheders, forskningsinstitutioners og ikke mindst kliniske rutinelaboratoriers anvendelse/implementering af RNA-markører. Foruden kvalitativ validering af metoderne vil også kvantitativ validering indgå i serviceudbuddet. Effekterne af denne udviklingsaktivitet vil være, at der skabes et grundlag for at udføre RNA-ISH-analyser med betydeligt forbedret reproducerbarhed og troværdighed. Dette er helt afgørende for at opnå klinisk godkendelse af de nye RNA-biomarkører, som allerede nu er i pipelinen, og som på længere sigt vil blive testet i klinisk diagnostik. Endvidere vil etableringen af GLP-lignende ISH-analysefaciliteter og procedurer være væsentlige for at kunne udbyde servicen til kunder som har behov for klinisk fokuserede RNA-ISH-analyser i større skala.</p> <p>3. Bioneer vil udbyde <i>in situ</i> multiplex biomarkøranalyse, som har fokus på at analysere forskellige typer af biomarkører i patientmateriale, hvor der kun er begrænsede vævsmængder til rådighed. Bioneer vil med denne service bl.a. skabe grundlaget for at udvikle nye billedanalyseværktøjer i samarbejde med danske SMVer og kliniske laboratorier. I takt med at repertoire af biomarkører, som kan medvirke til at karakterisere de komplekse sygdomstilstande i f.eks. solide tumorer, bliver ved med at udvides, og der samtidig i mange tilfælde kun er begrænset biopsimateriale tilgængeligt, vil den her foreslåede udviklingsaktivitet medvirke til at effektivisere analysemulighederne og skabe innovative nye løsninger for multiplex visualisering af paneler af sygdomsrelevante biomarkører. For den farmaceutiske industri, SMVer inden for udvikling af "Companion Diagnostics – CDx", og billedanalyseværktøjer vil udviklingsaktiviteterne her bidrage til at skabe nye standarder for panel-baserede multiplex biomarkøranalyser på vævsniveau.</p> <p>De teknologiske services, som Bioneer ønsker at etablere er et kritisk bidrag til at forbedre mulighederne for at analysere og forstå kompleksiteten af sygdomsbilledet for patienter med f.eks. cancer og vil kunne anvendes bredt til at analysere komplekse biologiske systemer (primære humane celler, stamceller eller organlignende 3D-cellekulturer), som er eller bliver vigtige kilder for den farmaceutiske industri som led i lægemiddeludvikling.</p> <p>Udbud af teknologier til analyse af nye typer af RNA-biomarkører, som kan implementeres i klinisk diagnostik, og til analyse af paneler af mange biomarkører repræsenterer ydelser, som adresserer et marked, der er i betydelig stigning, men som i øjeblikket ikke kan imødekommes i det danske teknologiske servicenetværk eller hos danske virksomheder.</p> <p>Bioneer har en forventning om, at de udbudte serviceydelser efter, og i nogle tilfælde også undervejs (specielt aktivitet 1) i resultatkontraktperioden, vil kunne tilbydes danske virksomheder inden for lægemiddeludvikling (20-25 aftagere af viden) og diagnostiske produkter (5-10 aftagere af viden) samt kliniske laboratorier (10-15 aftagere af viden), der har biomarkører i udvikling.</p> |
| <b>3) Aktiviteter</b> | <p>For at udvikle de nye teknologiske services har vi planlagt en indsats inden for tre primære aktiviteter:</p> <p><b>Aktivitet 1:</b> Følsomme og robuste teknologier til visualisering af DNA/RNA biomarkører i biologisk materiale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Etablering og udvikling af state-of-the-art <i>in situ</i> hybridiseringsteknologi til</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>specifik påvisning af RNA og DNA i celler og væv med fokus på kendte molekyler, der har en høj sandsynlighed for at blive relevante i klinikken.</p> <p><b>Aktivitet 2:</b> Standardisering af molekylær histologiske og cytologiske <i>in situ</i> hybridiseringsanalyser til klinisk diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Validering af microRNA ISH som en robust og kvantitativ billedanalysebaseret diagnostisk metode i et klinisk prospektivt forløb.</li> <li>• Udvikling af referencestandarder for dag-til-dag analyser samt etablering af standardprocedurer for kvalitetssikring af reagenser som led i en opgradering til GLP-status af både <i>in situ</i> hybridiserings- og immunhistokemiske procedurer.</li> </ul> <p><b>Aktivitet 3:</b> <i>In situ</i> multiplex analyser i klinisk diagnostik til forbedret patientsegmentering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifikation og udvikling af multiplex biomarkøranalyser baseret på paneler af forskellige molekyler, hvis samtidige detektion og kvantificering har klinisk relevans.</li> <li>• Udvikling af nye biomarkør-klassifikationsparametre baseret på specifik cellelokalisering, ko-lokalisation og multiplex-detektion (specielt ved analyse af vævsmateriale af begrænset mængde).</li> </ul> <p>Disse tre aktiviteter adresserer hver for sig vigtige elementer i udviklingen og anvendelsen af biomarkører som redskab i etablering af forbedret diagnostik og i lægemiddeludvikling.</p> <p>Aktivitet 1 er på forkant med udvikling i detektionsprincipper for RNA og DNA markører, som i stigende omfang vil vinde indpas både i rutinediagnostikken og som redskab i karakterisering af biologiske prøver.</p> <p>Aktivitet 2 baserer sig på at få klinisk implementering af en veletableret og automatiseret hybridiseringsprotokol i rutinediagnostikken med hensyn til standardisering og validering af metoder og arbejdsgange.</p> <p>Aktivitet 3 bygger videre på en række erfaringer, som vi opnåede i den aktivitet, som omhandlede etablering af et biomarkørnetværket og identifikation og test af biomarkører med klinisk relevans. Diskussioner med virksomheder og hospitaler gjorde det klart, at der er et markant behov for at udvikle meget mere fleksible, panelbaserede multiplex analyser specielt i prøvetyper af begrænset tilgængelighed.</p> <p>En vigtig forudsætning for at gennemføre specielt aktivitet 2 og 3 er, at vi får etableret samarbejde med kliniske partnere omkring udveksling af klinisk prøvemateriale, men i og med vi allerede på nuværende tidspunkt har opbygget gode samarbejdsrelationer med de forventede samarbejdspartnere (se under 5), forventer vi ikke, at dette vil repræsentere en reel barriere for gennemførelse af aktiviteterne.</p> <p>Ligeledes forventes der ikke nogen væsentlige barrierer for at komme i mål med de udviklingsaktiviteter, som er planlagt i aktivitet 1. Det skyldes, at vi fra tidligere aktiviteter har rigtig god føling med, hvorledes det prøvemateriale der skal analyseres bør behandles for at maksimere sandsynligheden for at kunne detektere de RNA og DNA-molekyler, som er grundlaget for aktiviteten, i de forskellige komplekse prøvesammenhænge.</p> <p>I relation til aktivitet 2 og 3 er vi afhængige af, at vores nuværende udstyr (scanner og billedanalysesoftware) fortsat vil fungere optimalt, og mere specifikt i forhold til aktivitet 3 kan vi forudse, at der bliver behov for fluorescensscanner udstyr, som Bioneer pt. ikke har. Det forventes dog, at vi kan få adgang til denne type udstyr via samarbejdspartnere.</p> |
| <b>4) Viden-samarbejde og -</b> | <p>De teknologiske services som vi ønsker at udvikle i aktivitet 1 og 2 relaterer sig til to EU-initiativer som i øjeblikket er i gang. Det drejer sig om CarTarDis projektet</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>hjemtagning</b>                      | <p>(<a href="http://cartardis.eu">cartardis.eu</a>) under FP7-programmet, hvor vi bl.a. i samarbejde med TNO i Holland og Karolinska Institutet i Sverige arbejder med at validere nye drug targets (mål for lægemidler) i relation til hjerte/kar-sygdomme, samt RNATrain Marie Curie ITN netværksprojektet (<a href="http://rnatrain.ku.dk">rnatrain.ku.dk</a>) hvor en portugisisk PostDoc arbejder med at udvikle <i>in situ</i> teknologier til karakterisering af non-coding RNAs i relation til sygdomsudvikling.</p> <p>CarTarDis projektet fortsætter frem til 2017 og er delvist medfinansieret af RK-midler. Bioneers opgave er at gennemføre <i>in situ</i> hybridiseringsanalyser af de nye drug-targets, som projektets partnere identificerer for at validere deres ekspression og lokalisering i aorta vævsprøver fra patienter der er opereret for åreforkalkning. Der er derfor en glimrende synergi mellem den udviklingsaktivitet som ligger aktivitet 1 og de behov som CarTarDis projektet har. Projektet vil endvidere medvirke til at komplementere og udvide Bioneers solide viden inden for cancersygdomme til også at omfatte viden inden for karakterisering af hjerte/karsygdomme.</p> <p>I forlængelse af RNATrain projektet, hvor den portugisiske PostDoc afslutter sit projekt i april måned 2016, er der planer om at søge fondsfinansiering til fortsættelse af vedkommendes ansættelse hos Bioneer i et projekt, som vil kunne drage nytte af de udviklingsaktiviteter som gennemføres i aktivitet 1. Projektet vil mere specifikt omhandle udvikling af metoder til <i>in situ</i> påvisning af såkaldte cirkulære RNA molekyler (circRNA) - endnu en ny stor klasse af potentielt interessante biomarkører.</p> <p>Grundlaget for specielt aktivitet 3 baserer sig på det arbejde der i resultatkontraktperioden 2010-12 blev udviklet i samarbejde med DTU-Nanotech, og som i resultatkontraktperioden 2013-15 er blevet yderligere understøttet af de behov som Biomarkørnetværket har medvirket til at definere.</p> <p>Bioneer vil i perioden 2016 – 18 forsøge at initiere eller blive inddraget i et nationalt (Innovationsfonden) og et internationalt samarbejdsprojekt (Horizon, Eureka-Eurostars og/eller Innovative Medicines Initiative).</p> |
| <b>5) Inddragelse og videnspredning</b> | <p>En vigtig forudsætning for at gennemføre de foreslåede udviklingsaktiviteter beror på at Bioneer kan fortsætte det konstruktive samarbejde, som er etableret med en række kliniske partnere i det danske sundhedsvæsen bl.a. Herlev Universitetshospital, Rigshospitalet og Vejle Sygehus. Endvidere vil det nyligt iværksatte NEXT-partnerskab (<a href="http://nextpartnership.dk">nextpartnership.dk</a>) finansieret af Innovationsfonden, og som Bioneer er en del af, også aktivt blive inddraget, specielt i forhold til at foreslå prioritetsområder for udvikling/implementering af nye biomarkører og tilhørende teknologier.</p> <p>Konkret er der på nuværende tidspunkt planlagt et fælles udviklingsprojekt med den danske billeddiagnostiske virksomhed Visiopharm (SMV) og Hvidovre Hospital, som har fokus på at teste nye prognostiske og prædiktive biomarkører i relation til tarmkræft (CRC). Dette samarbejde vil give Bioneer adgang til vævsprøver fra Hvidovre Hospital, og vil også via Visiopharm give Bioneer adgang til kritiske faciliteter for scanning af fluorescenspræparater. Projektet vil involvere de kompetencer, som løbende bliver opbygget i aktivitet 3, idet der er fokus på analyse af et panel af biomarkører. Dette projekt vil danne grundlag for uddannelse af en PhD-student, som allerede er startet på Hvidovre Hospital, og som en del af sit uddannelsesforløb også vil blive oplært i de teknologier, som Bioneer bidrager med i projektet.</p> <p>For at styrke uddannelsessamarbejdet yderligere vil Bioneer indgå i et nyt Marie Curie ITN netværksprojekt, hvor det er hensigten at Bioneer i perioden skal bidrage til uddannelsen af 3-4 PhD-studerende med fokus på oplæring i <i>in situ</i> teknologier. Projektet bliver ansøgt under Horizon 2020 i januar 2016 og koordineres af Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine i Berlin.</p> <p>I relation til aktivitet 2 er der planer om at inddrage Vejle Sygehus i et prospektivt klinisk studie, som skal danne grundlaget for validering af en miRNA-baseret diagnostisk analyse til forbedret segmentering af stadie II colon cancer patienter.</p>                                                                                                                  |

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |      |      |      |                                                                                                 |    |    |    |                              |   |   |   |                     |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|------------------------------|---|---|---|---------------------|---|---|---|
|                                                                                                 | <p>Dette skulle gerne give patienter bedre muligheder for behandling på sigt.</p> <p>Som et naturligt udkomme af de udviklingsaktiviteter vi gennemfører, vil resultaterne blive præsenteret for en bred skare af interessenter både i form af foredrag, videnskabelige artikler og conferencebidrag. Vi har en forventning om i løbet af resultatkontraktperioden at afholde to seminarer i form af ”gå-hjem-møder”, hvor virksomheder og øvrige interessenter inviteres til at høre om fremskridt inden for denne aktivitetsplan. Vores ambition er også i løbet af den samlede resultatkontraktperiode at kunne publicere 4-6 videnskabelige artikler og levere et tilsvarende antal conferencebidrag (se tabel). Herudover vil vi promovere vores aktiviteter igennem de netværk vi har adgang til (se nedenfor).</p> <table><tr><td></td><td>2016</td><td>2017</td><td>2018</td></tr><tr><td>Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv</td><td>15</td><td>20</td><td>40</td></tr><tr><td>Antal uddannelsessamarbejder</td><td>1</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>Antal Publikationer</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td></tr></table> <p>Bioneer har i samarbejde med 3 danske innovationsnetværk (BioPeople, InfinIT og BrandBase) i september måned 2015 fået godkendt en ansøgning om støtte til et nyt tværfagligt innovationsnetværk med titlen ”Biomarkører som spirende vækstområde”. Dette netværk vil det styrke det allerede etablerede Danske Biomarkørnetværk og skabe grundlag for endnu mere effektiv spredning af den viden, som Bioneer opbygger i den kommende resultatkontraktperiode i form af f.eks. workshops. Endvidere vil netværket medvirke til at facilitere matchmaking mellem virksomheder og forskningspartnere omkring projektansøgninger både nationalt og internationalt bl.a. i samarbejde med Global Cluster Biomarker programme.</p> <p>Bioneer har også indledt en dialog med Danske Regioner i forbindelse med lancering af en ny strategi for anvendelse af genteknologi i sundhedsvæsenet med fokus på Personlig Medicin. Danske Regioner har afsat midler til en række konkrete projekter under følgende tre hovedoverskrifter: 1) Det Danske Genom Program, 2) Vækst i Danmark baseret på genteknologi og 3) Ethiske dilemmaer. Bioneer vil medvirke til at promovere denne indsats i løbet af 2016 og 2017.</p> <p>Ligeledes i regi af Biomarkørnetværket vil Bioneer kontinuerligt have fokus på at præsentere og diskutere de aktiviteter, som denne aktivitetsplan omfatter, med henblik på at kunne tilrette aktiviteterne så de så godt som muligt er tilpasset udviklingen i virksomhedernes og hospitalernes behov.</p> |      | 2016 | 2017 | 2018 | Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv | 15 | 20 | 40 | Antal uddannelsessamarbejder | 1 | 3 | 3 | Antal Publikationer | 1 | 2 | 2 |
|                                                                                                 | 2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2017 | 2018 |      |      |                                                                                                 |    |    |    |                              |   |   |   |                     |   |   |   |
| Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20   | 40   |      |      |                                                                                                 |    |    |    |                              |   |   |   |                     |   |   |   |
| Antal uddannelsessamarbejder                                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3    | 3    |      |      |                                                                                                 |    |    |    |                              |   |   |   |                     |   |   |   |
| Antal Publikationer                                                                             | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2    | 2    |      |      |                                                                                                 |    |    |    |                              |   |   |   |                     |   |   |   |
| 6) Sammenhæng med institut-strategi                                                             | <p>Bioneer har gennem adskillige år haft strategisk fokus på området ”biomarkører og individualiseret behandling”, idet vi – korrekt – forudså et stigende virksomhedsbehov for at effektivisere lægemiddeludviklingsprocesserne inklusive kliniske forsøg i patienter ved at udnytte biomarkører som proxy for effekt samt et virksomhedsbehov for sygdomsdiagnostik på niveau af den enkelte patient og tilsvarende muligheder for, hos den enkelte, at måle behandlingseffekt. En af de vigtigste drivkræfter for virksomhederne er de regulatoriske og tilskudsbevilgende myndigheders krav om dokumentation for, at nye lægemidlers terapeutiske effekt er signifikant bedre end eksisterende tilbud.</p> <p><b>Hvordan forventes den nye viden på længere sigt at indgå i instituttets kommercielle forretning.</b></p> <p>Den nye viden vil indgå i Bioneer serviceportefølje, hvor den sammen med andre</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |      |      |      |                                                                                                 |    |    |    |                              |   |   |   |                     |   |   |   |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <p>ydelser i området forventes at øge indtægtsgrundlaget. Vi forventer at de første kunder vil kunne udnytte de beskrevne services i 2016. Baseret på virksomhedernes udbytte og Bioneers "service kvalitet" vil de endelige ydelser blive yderligere skræddersyede og markedsført fra 2017 til 2018. Bioneer forventer fra 2016 til 2018 en tilgang i salg af danske kunder på 50 % i forhold til 2014. En del af disse vil være genkøbskunder.</p> <p><b>Vedrører planen et område, hvor instituttet har eller kan få en klar spidskompetence?</b></p> <p>Bioneer er anerkendt som "Center of Excellence" med hensyn til ydelser inden for mikroRNA baserede services. Bioneers knowhow og laboratoriebaserede ekspertise inden for området placerer virksomheden blandt de førende i Europa. Bioneer har helt klart en spidskompetence som vil blive yderligere underbygget fremover.</p> <p><b>Hvordan vil den udviklede viden blive forankret i instituttet?</b></p> <p>Vi forventer at den opbyggede viden forankres blandt Bioneer stab inden for det molekylære patologiområde så metoder og teknikker kan udbydes på et højt kvalitetsniveau.</p>                                                                                              |
| <b>7) Milepæle<sup>1</sup> år 2016</b> | <p><b>Akt 1.1</b> Udvikling og tidlig modning af bDNA-baseret ISH-teknologi til detektion af mRNA og ikke kodende RNA (ncRNA). Delvis medfinansieret af Cartardis (UTS).</p> <p><b>Akt 1.1</b> Etablering af forskningssamarbejde omkring <i>in situ</i> detektion af cirkulære RNA molekyler (circRNA) (VHK).</p> <p><b>Akt 1.2</b> Etablering af samarbejde med Vejle Sygehus omkring adgang til vævsmateriale og validering af en miRNA-baseret diagnostisk analyse af stadie II colon cancer biopsier i et prospektivt forløb (IOV).</p> <p><b>Akt 1.2</b> Etablering af standardprocedurer for kvalitetssikring af reagenser for ISH- og IHC-procedurer (Andet).</p> <p><b>Akt 1.3</b> Etablering af samarbejde med Visiopharm og Hvidovre Hospital om adgang til kritisk fluorescensscannerudstyr samt vævmateriale i forbindelse med udvikling af multiplex biomarkøranalyse i relation til tarmkræft (IOV).</p> <p><b>Akt 1.3</b> Bioneer publicerer artikel om multiplex biomarkørdetektion i cancerbiopsier af begrænset størrelse (IOV).</p> <p><b>Akt 1</b> Bioneer medvirker til tilrettelæggelse og afholdelse af 3-4 workshops i relation til det Danske Biomarkørnetværk og projektet "Biomarkører som spirende vækstområde" (IOV).</p> |
| <b>Milepæle år 2017</b>                | <p><b>Akt 1.1</b> ISH-teknologi til identifikation af circRNA-molekyler udviklet (UTS).</p> <p><b>Akt 1.2</b> Udvikling af referencestandarder for dag-til-dag analyser (Andet).</p> <p><b>Akt 1.2</b> Der er gennemført analyse af mindst 20 stadie II colon cancer biopsier i et prospektivt studie i samarbejde med Vejle Sygehus.</p> <p><b>Akt 1.3</b> Udvikling af første generations multiplex analyse af tarmkræftbiopsier, som visualiserer mindst 3 forskellige kendte klinisk relevante markører i den samme prøve (UTS).</p> <p><b>Akt 1</b> Bioneer afholder medio dette år et seminar i Danmark om de seneste udviklingsaktiviteter i relation til biomarkørområdet for inviterede virksomheder og forskningspartnere (IOV).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>1</sup> Milepælene har typen:

Vidensamarbejde, -hjemtagning- og kompetenceopbygning (VHK)

Udvikling af teknologisk service (UTS)

Inddragelse og vidensspredning (IOV)

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p><b>Akt 1</b> Bioneer medvirker til at organisere Horizon2020 matchmaking møder i regi af det Danske Biomarkørnetværk og projektet ”Biomarkører som spirende vækstområde (IOV).</p> <p><i>Akt 1</i> Bioneer medvirker i medicobazar eller sundhedsbazar arrangeret af netværk (IOV).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Milepæle år 2018</b>                             | <p><b>Akt 1.2</b> På basis af resultaterne af det prospektive studie for evaluering af stadie II colon cancer patienter er mindst en microRNA ISH-analyse blevet valideret som en robust og kvantitativ billedanalysebaseret diagnostisk metode (UTS).</p> <p><b>Akt 1.2</b> Publikation af resultater for prospektivt studie (IOV).</p> <p><b>Akt 1.3</b> Udvikling af nye biomarkørklassifikationsparametre baseret på multiplex analyse af 3 forskellige kendte biomarkører, der kan medvirke til forbedre prognostiske og prædiktive analyser i tarmkræft (UTS).</p> <p><b>Akt 1.3</b> Publikation af resultater fra multiplex biomarkøranalyse i relation til tarmkræft (IOV).</p> <p><b>Akt 1</b> Bioneer afholder i sidste kvartal et seminar om de seneste udviklingsaktiviteter i relation til biomarkørområdet for inviterede virksomheder og forskningspartnere (IOV).</p> <p><i>Akt 1</i> Bioneer medvirker i mediko eller sundhedsbazar arrangeret af netværk (IOV).</p> |
| <b>Titel ved præsentation på BedreInnovation.dk</b> | <b>Precision medicine – optimal udnyttelse af biomarkører i sygdomsdiagnostik og i lægemiddeludvikling</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |