

## miDiagnostics slaat aan het testen

Het Leuvense miDiagnostics, gevestigd in de BioIncubator, staat voor laagdrempelige, maar zeer precieze en snelle mini-diagnose-systemen, waarvoor een passage via het labo niet meer nodig is. Het haalt de diagnostiek uit de gecentraliseerde keten en kiest daarbij voor kleine, dus draagbare, lab-on-chip wegwerp-‘testkaarten’.

DOOR LUC DE SMET

**M**iDiagnostics gaat nu voluit voor een ultrasnelle PCR test voor Covid-19 die op geen vijftien minuten het resultaat laat aflezen. Het plant zijn eerste proef-programma's met eindgebruikers voor september. De klinische studies lopen. Uiterlijk eind Q1 2022 moet de test op de markt zijn. Het bedrijf, dat in 2015 opgericht werd als een spin-off van imec en van bij de start de steun kreeg van de Amerikaanse Johns Hopkins University, telt nu net geen 120 medewerkers. Het haalde ondertussen 60 én 14 miljoen euro op en in april nog

eens 58 miljoen euro. Een product op de markt brengen, kost geld. miDiagnostics heeft IP-exclusiviteit voor drie productlijnen. De eerste is een nano-vluidige microbeeldprocessor (zonder lens) die een Complete Blood Count levert van een bloedtest. Het telt de samenstelling van het bloed: de witte en rode bloedcellen, de bloedplaatjes, de concentratie van hemoglobine en hematocriet. “Op termijn zullen we in bloedstalen ook circulerende tumorcellen kunnen detecteren met een online microscoop”, vertelt kersverse CEO Katleen Verleysen. De juiste gevoelig-



**miDiagnostics ontwikkelt een PCR-test op een siliciumchip. De test gebeurt met de eenvoud en snelheid van een antigenetest. De testkaart wordt uitgelezen in een slimme lezer die draadloos verbinding maakt met smartphone, tablet, laptop ... De diagnose is gesteld op 9 minuten (Foto miDiagnostics)**

heid om die te detecteren, vergt echter heel grote staalvolumes. “Dat is op dit moment niet compatibel met onze capillary fluidics”, tempert CTO Nicolas Vergauwe. Een tweede productlijn is moleculaire diagnostiek, de welbekende PCR technologie, maar dit op een ultrasnelle en accurate manier, weg van het labo, eveneens oplossingen die schaalbaar zijn. De derde productlijn: proteïnen en small molecules.

### En toen kwam Covid

En toen kwam Covid en schoof de grote focus naar het ontwikkelen

**miDiagnostics ontwikkelde een lab-on-chip technologie, met microkanalen en reactoren, die het kan inzetten om verschillende aandoeningen te diagnosticeren. De chip komt op een testkaart, niet groter dan je bankkaart. (Foto miDiagnostics)**



### Investeerders

De oorspronkelijke investeerders in miDiagnostics zijn Marc Coucke (Alyclo), Michel Akkermans (Pamica), PMV, imec en Johns Hopkins University. In april 2020 kwamen daar ook Urbain Vandeurzen en Rudi Pauwels, die richting gaf aan de O&O-roadmap, bij. In die roadmap zou er eerst een Complete Blood Count test komen. Vervolgens is er beslist om ook het PCR track op te starten. miDiagnostics heeft ook nog een derde programma in de steigers staan rond proteïnen en small molecules, maar dat is op dit moment niet actief om de juiste focus te houden.

van een uiterst snelle PCR test op een chip. De Polymerase Chain Reaction versterkt de genetische code om virussen en bacteriën te identificeren. “Dat zal op een siliciumchip gebeuren, met de eenvoud en snelheid van een antigentest maar met de gevoeligheid van een PCR test”, aldus Verleysen. De diagnose wordt gesteld op 9 minuten. De engineeringuitdaging bestond er in zo’n chip te ontwikkelen die niet alleen compatibel is met de biologie maar ook de staalname naar een thuisomgeving kan brengen. “Een typische neustest resulteert in 3 ml testmateriaal. Onze reactiekamer doet het met 1µl! Hoe maak je de chip compatibel met de neustest én met uitgeademde lucht? Hoe voorkom je dat de chip verstopt geraakt, bijvoorbeeld.” Er lopen gesprekken om een door imec ontwikkelde snelle PCR ademtest voor Covid te commercialiseren. Die ademtest kan trouwens ook andere aandoeningen opsporen. Vlaanderen investeerde vorig jaar twee miljoen euro in dit project. Ondertussen lopen de klinische studies in UZ Leuven bij prof. Emmanuel André. “Gesprekken met Brussels Airport zijn gaande voor het uitrollen van zowel de ultrasnelle PCR, evenals een pilootproject voor de ademtest van imec.” Er lopen eveneens gesprekken met Singapore en anderen. “De vraag is groot. Vaccinatie zal immers niet de enige oplossing zijn voor de pandemie”, zegt Verleysen. “Heel wat landen, die nu al stellen dat het vaccinatiepaspoort niet volstaat, vergen een PCR-test, ongeacht of je al gevaccineerd bent. Een antigentest is niet goed genoeg. Hier zijn we nog enkele jaren mee bezig.”

### Diverse productlijnen

Ondanks de focus op de Covid-opportuniteit om snel commercieel te gaan, wordt ook gewerkt aan een Influenza A- en B-test en is het bedrijf in gesprek met farma voor moleculaire analyses weg van het labo. “Dat zijn inderdaad vrij diverse productlijnen”, geeft Vergauwe toe. “Anderzijds hebben ze veel gemeen, onder andere dat ze de complexe diagnostische workflows com-

pact en zonder machines verrichten. Ze maken allen gebruik van hetzelfde capillariteitsprincipe en de kracht van microfabricatie in halfgeleiders. We kunnen de vloeistof stoppen, laten bewegen, volume afmeten, mengen, verdunnen ...” In november 2019 is een samenwerking met NASA aangekondigd waarin de miDiagnostics silicon chip technologie getest zal worden in ‘zero-gravity’ omgevingen. Vooraleer dit in de ruimte getest zal worden, wordt de technologie eerst geëvalueerd via paraboolluchten. Wanneer deze testen succesvol verlopen, is de volgende fase de ruimte. “Ook de reader kan goedkoop geproduceerd worden.” De

nanofluïde processor kan met kleine stalen werken. Er hoeft geen tube bloed afgenomen te worden. Een vingerprik, een druppeltje (20 à 25 µl) volstaat. “Bloed zit tjokvol materiaal.” Een PCR test vergt natuurlijk ‘slimme biologie’ en meer features in de chip waar onder andere de staalvoorbereiding gebeurt. “Het gaat er om de engineering en de biologie samen te brengen. De grootste uitdaging was het miniaturiseren met behoud van prestatie”, meent Verleysen. Het hele protocol moet compatibel zijn met de backend. “Biologie laat zich niet voorspellen. Simuleren konden we dus niet. Elke stap moest empirisch uitgetest worden. Hoe gedraagt het bloed-



“Onze investeerders zijn nog 100% Vlaams, wat ook vrij uniek is voor een dergelijk hoogtechnologisch bedrijf, dat tevens de ambitie heeft een wereldspeler te worden”, aldus Katleen Verleysen, CEO van het Leuvense miDiagnostics (Foto Thibaut Blais)

### Wie is Katleen Verleysen?

Scheikundige Katleen Verleysen behaalde een Ph.D. in Analytical Chemistry aan de Universiteit Gent. Ze deed een postdoc aan het Medical Center van de Duke University (NC, VS). Eerder was ze al CEO van het Belgische Pro-nota en DNameIT en werkte ze bij Serenex (VS), ImmunExpress (VS), Oxford Biodynamics (VK), PharmaFluidics (B) en het Center for Medical Innovation (CMI, B).



**“Alle productlijnen van miDiagnostics maken gebruik van hetzelfde capillariteitsprincipe en de kracht van microfabricatie in halfgeleiders”, zegt CTO Nicolas Vergauwe. (Foto GF)**

staal zich?” Ondertussen ontwikkelde het bedrijf via ‘trial & error’ wél eigen design- en simulatietools. Uiteraard zijn er meerdere hordes te nemen om tegemoet te komen aan de diversiteit van materialen, technieken, processen ... “Hoe controleer je het staal? Hoe ga je massaproduceren?”

### **Lab-on-chip: van droom naar realiteit**

Al decennia wordt gedroomd over labs-on-chip. “Dat die nog niet écht doorgebroken zijn heeft grotendeels te maken met een gebrek aan robuust-

heid”, vermoedt Vergauwe. miDiagnostics heeft echter een competitief voordeel op de collega’s. “Aan tal van topuniversiteiten worden er fantastische designs van ‘labs on chip’ ontwikkeld ... maar men heeft er niet de voordelen van een imec naast de deur die runs van miljoenen stuks kan leveren en dit voor onderzoeksdoeleinden, wat uniek is in de wereld.” Imec biedt een toolbox van siliciumtechnologie. “Voorts vergt het ook financiële middelen. Niet elk bedrijf heeft het geluk om de nodige gelden op te halen. Je hebt visionairs nodig die er in geloven. Je moet er ook een expertenteam in verschillende disciplines rond uitbouwen. Verder zijn onze investeerders nog 100% Vlaams, wat ook vrij uniek is voor een dergelijk hoogtechnologisch bedrijf, dat tevens de ambitie heeft een wereldspeler te worden”, aldus Verleysen. De basis van miDiagnostics’ technologie is in 2010 gelegd bij imec. De mindset bestond er in om één technologie in te zetten op diverse domeinen. De toepassingen werden mee uitgedacht door de Johns Hopkins University: de snelle PCR test, het aanrijken, verdunnen van het staal ...

### **Componenten**

De lab-on-chip oplossing van miDiagnostics bestaat uit meerdere componenten. Er is enerzijds de silicium chip, die de vloeistof via microkanalen ‘passief’ (capillaire krachten) rondleidt voor de PCR test. Deze testkaart is eenmalig te gebruiken. Voorts is er de reader die wel meermaals gebruikt kan worden. De lezer, die over enige rekenkracht (AI) beschikt, wordt gekoppeld aan het me-

disch dossier van de klant. Er kan een draadloze verbinding gemaakt worden met smartphone, tablet, laptop ... en de cloud moet zorgen voor extra connectiviteit, data veiligheid, authenticatie ... De lezer is een optisch systeem dat in principe zonder lenzen werkt. Er is een CMOS-camera en een lichtbron die een reeks van golflengtes kan aflopen om tegelijkertijd verschillende targets aan te spreken. Er kan ook met verschillende lichtbundels gewerkt worden. “Het is ‘fluorescentie’ die van meerdere kleuren gebruik maakt. Voor de PCR test kan een klein lensje ingezet worden”, aldus Vergauwe. Op de beelden wordt een leermachine losgelaten. Met het ene staal kunnen meerdere analyses worden gedaan. “Multiplexing!” Er wordt gewerkt aan een zogenaamde ‘full panel’ test die tegelijkertijd verschillende biomarkers analyseert.

### **Voeten in de aarde**

Onderweg zijn partners gekozen die kunnen helpen. Zo koos miDiagnostics er in 2019 voor om deel te zijn van NVIDIA’s Inception program, een virtueel accelerator programma in AI. NVIDIA beschikt over krachtige GPU’s, de grafische processoren voor de nodige beeldverwerking. Het heeft allemaal heel veel voeten in de aarde. Je moet de readers geproduceerd krijgen, de chipfabrikanten on line brengen ... De laatste contractonderhandelingen liepen tijdens de zomer met grote partijen in de VS. “Alles moet topkwaliteit zijn. Je kan je niet de goedkoopste oplossingen permitteren”, aldus Vergauwe. De onderhandelingen zouden nog lopen rond de supply chain van de reagentia. ■

### **Self-sampling**

Bij een neuswisser komt het gewonnen materiaal in een elutiebuffer, een vloeistof die het DNA van de sorbens/kolom losmaakt. Een hoeveelheid daarvan wordt gemengd met een mastermix die dan op de kaart komt. In de kaart zit een silicon chip verwerkt. De kaart met de chip wordt uitgelezen door een lezer. “In een volgende generatie (binnen 1 tot 2 jaar) willen we de swab met minimale gebruikersinteractie op de kaart aanbrengen”, zegt CTO Nicolas Vergauwe. Dan heb je in principe geen erkend personeel meer nodig. Men spreekt van derde generatie instrumenten die de patiënt en/of zorgverlener zelf kunnen gebruiken. “We kijken hoe gevoelig ons systeem kan zijn voor ‘self-sampling’.