

“CRISPR: revolutie in ziektebestrijding”

Uit het departement: “The next best thing?”

CRISPR is een technologie die tot het terrein van de “Gen-editing” behoort. Het biedt via de aanpassing van het DNA van een patiënt de mogelijkheid om genetische ziektes te genezen. De technologie lijkt aan de vooravond te staan van de grote doorbraak, want de eerste testen op patiënten zijn gestart. Pieter Mahieu, sectoranalist bij KBC Asset Management, licht in [deze uitgebreide nota](#) de werking van CRISPR toe, staat stil bij de onzekerheden en zet ook de beursgenoteerde bedrijven in de kijker die inzetten op deze technologie. Hij is er alvast van overtuigd dat de technologie op lange termijn zijn ingang zal vinden en een resem ziektes zal kunnen genezen.



Wat is CRISPR? En wat is CAS9

CRISPR is de naam van het rudimentaire immuunsysteem waarmee bacteriën zich te beschermen tegen virusinfecties. Dat werd aangepast voor een toepassing bij mensen. De technologie valt onder de noemer “Gen-editing”, waarbij stukjes DNA worden geknipt en geplakt.



Het voordeel van CRISPR ten opzichte van andere “genoomtechnologieën” is dat het een “natuurlijke schaar” gebruikt. Die kreeg de naam CAS9, wat het proces sneller, goedkoper, accurater en efficiënter maakt dan de reeds gekende interventietechnieken. Indien het de juiste instructies krijgt, kan CAS9 op de juiste plaats en de juiste lengte enkel dat stuk DNA wegnippen dat de ziekte/aandoening veroorzaakt. Wat overblijft is een in tweeën geknipte DNA-ketting die moet hersteld worden. Dat kan via de ingebouwde herstelfunctie van een cel of door op zoek te gaan naar een perfecte gezonde kopie van dat deel van het gen. In [deze uitgebreide nota](#) wordt ingezoomd op deze technologie.

Inspelen op Gen-editing

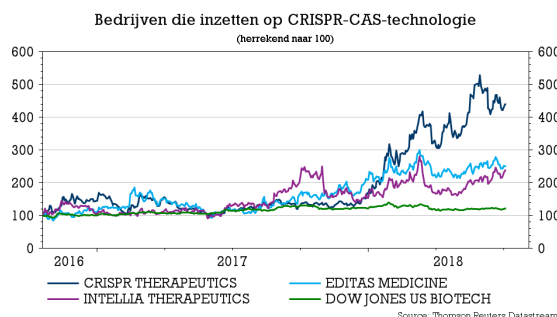
CRISPR-technologie

Momenteel omarmen drie beursgenoteerde bedrijven de CRISPR technologie.

1. **CRISPR Therapeutics**
2. **Editas Medicine**
3. **Intellia Therapeutics.**

CRISPR Therapeutics is momenteel de enige die gestart is met het testen op mensen. De twee anderen bevinden zich in nog een onderzoeksfase waar de technologie op dieren getest wordt.

De waardering van de drie bedrijven is fel opgelopen na de euforie van de resultaten die we gezien hebben op dieren. De euforie is begrijpelijk, maar KBC Asset Management verwacht dat er bij de verdere ontwikkeling even zo goed problemen zullen opduiken. En net die nervositeit bleek onlangs nog toen mediaberichten gewag maakten van twee studies die onomwonden aantoonde dat de CRISPR-technologie kankerverwekkend kan zijn.



Andere genterapieën

Naast CRISPR zijn er nog andere "Gen-editing"-technologieën, die door verschillende bedrijven onderzocht worden:

- Het Franse **Collectis** en het Amerikaanse **Sangamo Therapeutics** zijn bijvoorbeeld op het terrein van de genetische modificatie, weliswaar met een ander technologie. Zij werken respectievelijk met TALEN en "Zinc finger nuclease".
- Het Zwitserse **Lonza** is actief in de techniek van genterapie. De producent kweekt in eigen naam en in naam van de biotech en farmabedrijven organismen en purifieert verder. Zij openden recentelijk een nieuwe productieplaats in Texas die specifiek bedoeld is voor genterapie en gen-editing. Gegeven de uitgebreide capaciteit, kennis en kwaliteit die Lonza aanhoudt, zien we deze producent op de lange termijn mee profiteren van genterapie en gen-editing.
- **Illumina** is een leverancier van machines en toebehoren om DNA in kaart te brengen (sequentiëren), en speelt ook een duidelijke rol. In de eerste plaats omdat onderzoek naar bepaalde ziektes en hun genmutatie meer en meer nodig zullen zijn (onderzoeksdoeleinden), maar in een tweede golf zullen patiënten veel sneller hun DNA laten sequentiëren om ziektes op te sporen om zich dan via genterapie of gen-editing te laten behandelen.

Ook buiten de geneeskunde

Gen-editing vindt niet alleen ingang in de geneeskunde, maar ook bij de producenten van zaden. Verrijkte (= gekruiste) zaden zijn alom gekend, maar hebben hun beperkingen. Tegen genetisch gemanipuleerde zaden (GMO's) bestaat enorme tegenkanting. Gen-editing vult het vacuüm tussen deze twee categorieën. Dat maakt dat ook de zadenindustrie naar gen-editing kijken en daardoor het beste van de twee voorgaande bij elkaar brengt. Er is veel minder tegenkanting tegen gen-editing (verbetering van de kenmerken van een plant) dan tegen GMO's (waar er vreemd DNA wordt toegevoegd aan de plant).

Hoewel bij gen-editing in de technische betekenis van het woord ook sprake is van genetisch modificatie, zijn ze dat juridisch niet omdat er geen vreemd DNA aan de planten wordt toegevoegd. Eén van de drie instanties in de VS die waakt over de voedselveiligheid heeft laten verstaan dat er geen regelgeving is die de verrijking van zaden, waaronder juridisch gezien dus ook gen-editing behoort, aan banden zal leggen of verder zal reguleren.

Een bedrijf dat uitsluitend inzet op zaden die gecreëerd werden met gen-editing is het Amerikaanse **Calyxt** (Calyxt is een spin-off van Collectis en gebruikt daarbij de TALEN-technologie). Zij hebben evenwel nog geen gecommercialiseerd product op de markt. Ook daar zit de ontwikkeling nog in een testfase. **Caribou Therapeutics**, een niet beursgenoteerd bedrijf dat met de CRISPR technologie bezig is, werkt op dit moment samen met DowDupont (houden, koersdoel 68 USD) om mais te ontwikkelen die beter bestand is tegen ziektes en droogte. DowDupont zal zich volgend jaar opsplitsen in drie verschillende entiteiten, waarvan één de agrarische poot zal huisvesten (Corteva Agriculture). Caribou Therapeutics heeft daarenboven een samenwerkingsverband met het Britse Genus dat veredelde koeien, kippen en varkens kweekt. Ook hier moet de technologie resistentere dieren opleveren.

Onzekerheden

Ondanks de beloftevolle resultaten bij toepassing op eenvoudige organismen en dieren, is het toch nog te vroeg om de techniek de hemel in te prijzen. Er zijn echter nog veel onzekerheden, en naast het ethische aspect stipt sectoranalist Pieter Mahieu nog andere zaken aan:

1. Nog maar net gestart met testen op mensen

De technologie werkt in eenvoudige organismen zoals bacteriën en heeft al successen gekend in muizen en primaten. Nu worden de eerste testen uitgevoerd op mensen. In China zijn er al 5 mensen op wie deze techniek is toegepast in een onderzoek naar het humaan papillomavirus dat een rol speelt in de ontwikkeling van bepaalde kankers. In Amerika is CRISPR Therapeutics gestart met de eerste patiënten te selecteren voor hun onderzoek voor een zeldzame genetische aandoening.

2. Manier van toediening

Bij meer complexe organismen zoals de mens moet de CRISPR/CAS9 techniek op de plaats geraken waar de defecte cellen actief zijn. Onderzoekers proberen verschillende technieken uit. De drie beursgenoteerde bedrijven die zich met CRISPR bezig houden, hebben elk hun eigen techniek: ex vivo (CRISPR Therapeutics), en in vivo via nanopartikels van vet (Intellia) en via een virale vector (Editas). Bovendien moeten zoveel mogelijk cellen bereikt worden.

3. Nevenwerkingen

De techniek staat nog in de kinderschoenen en de veiligheid zal een groot vraagteken blijven zolang er geen langetermijn data beschikbaar is voor mensen.

4. Patenten

Net zoals in vele andere onderzoeken zijn er discussies over het patent, waarvan de uitkomst van een rechtszaak onvoorspelbaar is. Van de drie beursgenoteerde bedrijven heeft Editas een licentieovereenkomst met Broad's Institute, terwijl CRISPR Therapeutics en Intellia een licentie overeenkomst hebben met de universiteit van Californië. De sectoranalist van KBC Asset Management distantieert zich dan ook van enige uitspraak over wie uiteindelijk het meest valabele patent heeft. Toch stipt hij aan dat de uitkomst geen impact zal hebben op de verdere ontwikkeling van de technologie, op voorwaarde dat er royalty's betaald worden.

5. Het blijft biotech

Gen-editing is een nieuw domein waar ook de gezondheidsinstanties nog expertise moeten in opbouwen. Het opzetten van onderzoeken en zorgen dat de veiligheid van patiënten gegarandeerd blijft, zal voor alle partijen veel tijd en kennis vergen. Dit zal zonder meer ook het geval zijn bij deze technologie. Niet alles zal van een leien dakje gaan. Het is beter te investeren na een tegenslag dan mee te gaan in een koopgolf.

6. De prijs van een behandeling

In tegenstelling tot andere medicijnen heeft de CRISPR technologie een daadwerkelijke genezing voor ogen. Het is dan ook moeilijk om uit te maken hoeveel een behandeling om te genezen mag/kan kosten. Sommigen spreken van een kostprijs boven de 1 miljoen dollar per patiënt. Dat probleem geldt ook voor gentherapie waarvan al producten goedgekeurd zijn. Het wordt meer en meer aannemelijk dat de prijs voor één behandeling zal schommelen rond drie maal de jaarlijkse totale kostprijs om te patiënt te behandelen. Voor zeldzame en uiterst zeldzame aandoeningen kan dat ruim de 1 miljoen dollar overstijgen. Als gen-editing dan in grotere mate kan toegepast worden, dan is een tweede vraag of dit allemaal betaalbaar blijft.

Conclusie

Na jaren van onderzoek naar gentherapie en gen-editing blijken beide eindelijk ingang te vinden. Met CRISPR-CAS9 lijken we volgens KBC Asset Management mogelijk aan de vooravond te staan van de grote doorbraak. De weg naar commercialisatie is weliswaar nog lang, maar de wetenschap evolueert razend snel en we zullen meer en meer van deze technologie horen. Hoewel de eerste resultaten zich nog in een vrij vroeg stadium bevinden, zijn de verwachtingen hoog gespannen. Dat blijkt ook uit de koersprestatie van beursgenoteerde bedrijven die inzetten op de CRISPR-technologie.

Terwijl het ontwikkelingsrisico, zoals bij de meeste biotechbedrijven, niet onderschat mag worden, gelooft Pieter Mahieu dat op de lange termijn de technologie zijn ingang zal vinden en toch een resem ziektes zal kunnen genezen. Het is moeilijk om een winnaar te kiezen, maar dat de technologie grote kans op slagen heeft, lijkt bijna zeker. Hoewel het aantal beursgenoteerde bedrijven momenteel nog beperkt is, verwachten we de komende jaren dat er meer biotechbedrijven die bezig zijn met gen-editing de weg naar de markt zullen vinden.

Auteurs:	Pieter Mahieu, Sectoranalist KBC Asset Management	
Bijdrage door:	Tom Simonts, Senior Financial Economist KBC Group	"The Front Row"
Gerelateerd:	Themarapport: De volgende revolutie in ziektebestrijding (CRISPR)	17 mei 2018



Tom Simonts
Senior Financial Economist
KBC Groep



E-mail:
Tel:
Mobile:

tom.simonts@kbc.be
+32 2 429 37 22
+32 496 57 90 38

Address: KBC Groep
Havenlaan 2 (GCM)
B 1080 Brussels

Een samenwerking van KBC Groep.

Neem een kijkje op www.kbceconomics.be, www.kbcsecurities.com en www.kbcam.be

In-/Uitschrijven op de mailing lijst van The Front Row?

Stuur een e-mail naar frontrow@kbc.be met vermelding "The Front Row" en/of "Notendop".

Disclaimer

Deze publicatie vormt een algemene duiding van de economische actualiteit en kan niet beschouwd worden als beleggingsadvies of als beleggingsaanbeveling met betrekking tot de beschreven financiële instrumenten, noch wordt er enige beleggingsstrategie voorgesteld. In sommige gevallen kan deze publicatie evenwel verwijzen naar en samenvattingen bevatten van beleggingsaanbevelingen van andere entiteiten van de KBC-groep.

De informatie opgenomen in deze publicatie mag worden hergebruikt, op voorwaarde dat dit wordt aangevraagd en dat KBC expliciet met dit hergebruik heeft ingestemd. Het hergebruik moet in ieder geval beperkt blijven tot de tekstuele informatie. KBC Bank heeft beroep gedaan op de door haar betrouwbaar geachte bronnen voor de informatie opgenomen in deze publicatie. De accuraatheid, volledigheid en tijdigheid van de informatie wordt evenwel niet gegarandeerd. Er wordt niet gewaarborgd dat de voorgestelde scenario's, risico's en prognoses de marktverwachtingen weerspiegelen noch dat ze in realiteit tot uiting zullen komen.

KBC Groep NV noch enige andere vennootschap van de KBC-groep (of enige van hun aangestelde) kunnen aansprakelijk gesteld worden voor enige schade, rechtstreeks of onrechtstreeks, die het gevolg is van de toegang tot, de consultatie of het gebruik van de informatie en de gegevens vermeld in deze publicatie of op de websites www.kbcam.be, <http://www.kbcsecurities.be> en www.kbcprivatebanking.be.

KBC Groep NV – onder toezicht van de FSMA – www.kbc.com