



*Deutsche Version (siehe unten)
Version française (ci-dessous)*

Lay Summary

Project title	<i>Ex vivo</i> image-based drug profiling for discovery and personalization of myelofibrosis treatments
Main applicant	Prof. Dr. Berend Snijder, ETH Zürich
Consortium	ETH Zürich, University Hospital Zürich
Short Summary	<p>Patients suffering from myelofibrosis, a chronic blood disease, currently have very limited treatment options. A high need for both new therapies and better personalization of current therapies exist, yet despite improved molecular knowledge regarding the disease, mechanisms underlying response to therapy remain unknown. Pharmacoscopy is an image-based drug profiling technology that enables discovery of drug efficacy in a patient, by measuring the activity in the patient's own blood. Furthermore, to gain an improved understanding of the molecular mechanisms that determine the response to a drug, we will correlate the pharmacoscopy drug profiling results to sample-matched subpopulation proteomics. In this iDoc, we aim at using pharmacoscopy in the clinical myelofibrosis setting, to improve and personalize treatment of this disease.</p>
Background	<p>Myelofibrosis is a chronic disease, mostly affecting elderly people, in which normal blood production is deregulated. In absence of a potent targeted therapy to treat these patients, patients currently suffer from scarring of the bone marrow, increased spleen size, and symptoms related to the altered blood production, including easy bruising and easy bleeding. Furthermore, patients are at risk of cardiovascular events and transformation of the disease into an aggressive leukemia. Currently, the most targeted therapy for myelofibrosis is Ruxolitinib, a targeted JAK inhibitor. Despite that this drug reduces symptoms and extends life span, not every patient responds to it, resistance can develop during treatment, and most importantly: it does not target the diseased cells. A method to find targeted therapies for blood diseases is pharmacoscopy. In short, the method enables screening of a drug panel in a patient's own blood, thereby including both the diseased and healthy cells present in a patient. Response to treatments is determined using high-throughput automated imaging, enabling distinction between responses on healthy and diseased cells. Selecting drugs that selectively kill diseased cells while sparing healthy cells present in a patient, has proven to allow for an improved prediction of response of a patient to therapies.</p>
Goal	<p>This iDoc project aims at discovering and personalizing myelofibrosis treatments. By employment of the pharmacoscopy technology, therapies can be found and characterized that lead to targeted killing of diseased cells while sparing healthy blood cells. Using pharmacoscopy, we aim at</p>



	<p>a) discovery of new treatment modalities to be administered in the clinics and b) personalization of both current and new treatments by characterizing patterns and underlying mechanisms of sensitivity and resistance within myelofibrosis patients.</p>
Significance	<p>Currently, there is a very limited treatment potential for myelofibrosis patients. Available therapies mostly aim at symptom reduction, given that they do not target the diseased cells over normal cells. Furthermore, response to therapy is variable, yet processes underlying either response or resistance to therapy are completely unknown. Here, we aim to improve both clinical aspects by employment of the pharmacoscopy technology on a patient cohort, thereby discovering new therapeutic options and personalizing both existing and new therapies on an individual-patient level. We furthermore will elucidate molecular signatures underlying response to therapies by correlating the proteomic landscape of our patient cohort to their respective drug responses.</p>

**Deutsch**

Projekttitel	Ex-vivo-Bild-basierte Medikamenten-Profilierung zur Entdeckung und Personalisierung von Myelofibrose-Therapien.
Hauptgesuchsteller	Prof. Dr. Berend Snijder, ETH Zürich
Konsortium	ETH Zürich, UniversitätsSpital Zürich
Kurzzusammenfassung	<p>Patienten, die an Myelofibrose, eine chronische Blutstammzell-erkrankung, leiden, haben derzeit sehr eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten. Es besteht ein hoher Bedarf sowohl an neuen Therapien als auch an einer besseren Personalisierung von aktuellen Therapien. Trotz des verbesserten molekularen Verständnisses über die Krankheit bleiben die Mechanismen, die der Therapie zugrunde liegen, unbekannt. Bei der Pharmakoskopie handelt es sich um eine bildbasierte Technologie zur Wirkstoffprofilierung. Dabei kann die Wirksamkeit zahlreicher Arzneimittel bei einem Patienten erfasst werden, indem deren Aktivität im Blut des Patienten gemessen wird. In diesem iDoc möchten wir Proben von Patienten mit Myelofibrose mittels Pharmakoskopie untersuchen mit dem Ziel, die Behandlung dieser Erkrankung zu verbessern und zu personalisieren.</p>
Hintergrund	<p>Myelofibrose ist eine chronische Erkrankung des älteren Menschen, charakterisiert durch eine Fehlregulierung der Blutproduktion. Patienten leiden unter einer vergrösserten Milz und Symptomen, die mit der veränderten Blutproduktion zusammenhängen. Dazu gehören zum Beispiel Müdigkeit, Blutungen und Infektionen. Darüber hinaus besteht für Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Transformation in eine Leukämie. Gegenwärtig ist der JAK-Inhibitor Ruxolitinib die einzige zugelassene zielgerichtete Therapie bei Myelofibrose. Obwohl dieses Medikament die Symptome und die Milzgrösse reduzieren kann, sprechen weniger als 50% der Patienten längerfristig auf diese Therapie an. Zudem werden auch gesunde Zellen beschädigt. Eine Methode, um zielgerichtete Therapien für Blutkrankheiten zu finden, ist die Pharmakoskopie. Diese Methode ermöglicht das Screening eines Medikamenten-Panels im Blut eines Patienten, wodurch sowohl die erkrankten als auch die gesunden Zellen eines Patienten erfasst werden. Das Ansprechen auf die Medikamente wird mit Hilfe automatisierter Bildgebung bestimmt, sodass zwischen gesunden und erkrankten Zellen unterschieden werden kann. Die Auswahl von Medikamenten, die erkrankte Zellen selektiv abtöten, während gesunde Zellen verschont werden, erlaubt eine bessere Vorhersage des Ansprechens eines Patienten auf die Therapie.</p>
Ziel	<p>Dieses iDoc-Projekt hat das Ziel die Therapie der Myelofibrose zu verbessern und zu personalisieren. Mit der Pharmakoskopie verfolgen wir zwei Absichten: a) die Entdeckung neuer Behandlungsmodalitäten für Patienten und b) die Personalisierung sowohl aktueller als auch neuer Therapien durch Charakterisierung von Mustern und zugrunde</p>



	liegenden Mechanismen der Sensitivität und Resistenz bei Myelofibrose-Patienten.
Bedeutung	Gegenwärtig bestehen für Myelofibrose-Patienten nur sehr eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten. In diesem Projekt wollen wir mittels Pharmakoskopie eine Myelofibrose-Patientenkohorte untersuchen, um neue therapeutische Optionen zu entdecken und sowohl bestehende als auch neue Therapien zu personalisieren. Wir werden ausserdem molekulare Signaturen untersuchen, die der Antwort auf bestimmte Therapien zugrunde liegen.

**Français**

Titre du projet	Profils de médicaments basés sur des images <i>Ex vivo</i> pour découvrir une médecine personnalisée pour le traitement de la myélofibrose
Requérant principal	Prof. Dr. Berend Snijder, ETH Zürich
Consortium	ETH Zürich, hôpital universitaire de Zürich
Résumé	<p>Les patients souffrant de myélofibrose, maladie chronique des cellules souches sanguines, ne disposent actuellement que de traitements très restreints. De nouvelles thérapies, mais aussi une meilleure personnalisation des thérapies actuelles sont très nécessaires. Bien qu'on comprenne mieux le système moléculaire de cette maladie, les mécanismes de base de la thérapie restent inconnus. En ce qui concerne la pharmacoscopie, il s'agit d'une technologie basée sur des photos permettant de profiler des substances. On peut l'utiliser pour saisir l'efficacité de beaucoup de médicaments chez un patient, en mesurant leur activité dans le sang. Dans cet iDoc nous voudrions examiner des prélèvements faits chez des patients atteints de myélofibrose afin d'améliorer et de personnaliser le traitement de cette maladie.</p>
Contexte	<p>La myélofibrose est une maladie chronique touchant les personnes âgées et caractérisée par un défaut de la régulation de la production sanguine. Les patients souffrent d'un grossissement de la rate et de symptômes en relation avec une modification de la production du sang. Cela comprend par ex. la fatigue, des saignements et des infections. De plus, il existe un risque plus grand pour les patients d'affection cardiovasculaire et d'une évolution en leucémie. Actuellement, l'inhibiteur JAK Ruxolitinib est la seule thérapie ciblée pour la myélofibrose. Bien que ce médicament puisse réduire les symptômes et la taille de la rate, moins de 50% des patients réagissent positivement à ce traitement à long terme. De plus, des cellules saines sont endommagées. Une des méthodes pour découvrir des thérapies ciblées lors des maladies sanguines est la pharmacoscopie. Cette méthode permet le screening d'une série de médicaments dans le sang d'un patient, lors duquel les cellules saines comme les cellules affectées sont saisies. La réaction positive au médicament est déterminée au moyen de prise de vues automatique, de sorte qu'on peut faire la différence entre les cellules saines et malades. Le choix du médicament qui peut tuer les cellules affectées de manière sélective, alors que les cellules saines sont épargnées, permet de meilleures prévisions sur la réaction positive du patient à la thérapie.</p>
But	<p>Le but de ce projet iDoc est d'améliorer et de personnaliser la thérapie de la myélofibrose. Nous poursuivons 2 objectifs avec la pharmacoscopie: a) la découverte de nouvelles modalités de traitement pour les patients et b) la personnalisation des thérapies actuelles et futures par la caractérisation de modèles et de mécanismes sous-jacents de la sensibilité et des résistances chez les patients atteints de myélofibrose.</p>



Importance

Les patients souffrant de myélofibrose, maladie chronique des cellules souches sanguines, ne disposent actuellement que de traitements très restreints. Dans ce projet, nous voulons examiner une série de patients atteints de myélofibrose au moyen de la pharmacoscopie, afin de découvrir de nouvelles options thérapeutiques et de personnaliser les thérapies existantes et futures. De plus, nous examinerons les signatures moléculaires qui constituent la réponse à certaines thérapies.