



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

Lay Summary

Project title	Stratifying intermediate-risk prostate cancer subtypes by complex-centric mass spectrometry-based proteome analysis
Main applicant	Martelli, Claudia PhD
Consortium	Institute of Molecular Systems Biology, ETH Zurich Institute of Clinical Pathology, University Hospital Zurich
Short Summary	<p>Genomic technologies alone do not provide comprehensive insights into the phenotypic diversity of tumors cells and tissues. Proteins, through numerous signaling networks, control and catalyze the molecular mechanisms underlying diseases. The characterization of the protein interactions and their organization into higher order structures (protein 'complexome'), allows obtaining important information about protein functions and the state of cellular system. In cancer tissues, the evaluation of perturbations in protein-protein complex interactions with respect to control samples can elucidate the effects of the multitude of genomic lesions and environmental influences on the disease. For this research project, a cohort of intermediate-risk, high-grade and control PC tissue samples will be used. For the complexome characterization, I will apply and optimize the experimental workflow designed in the host laboratory, consisting of the fractionation of protein complexes combined with tandem mass spectrometry analysis.</p> <p>The powerful and innovative method proposed will allow to determine and validate interconnections between proteins occurring in intermediate risk-PC prostate cancer, thus generating comprehensive snapshots of the protein complex landscape, quantifying both individual proteins and protein complexes and all their possible variants (with their stoichiometry) within PC tumor tissues. The information obtained could be related to genotype alterations of the two different PC sub-categories.</p>
Background	Risk classification for prostate cancer (PC) is one of the challenges connected to this disease since it is known that within the same risk sub-categories diverse patient populations with highly variable outcomes and treatment responses exist. In particular, among these patient sub-groups, favorable and unfavorable intermediate-risk PC are the most difficult to stratify.
Goal	This research project seeks to compare the protein complex profiles of biopsies of favorable and unfavorable intermediate-risk PC in qualitative and quantitative terms, also searching for similarities and differences with control and high-grade PC samples, through a novel proteomic complex-centric experimental platform.



Significance	The molecular characterization of PC tissues could satisfy the need for PC classification into new risk-related subgroups and for new drug targets. The identification of structural perturbations of proteins in complexes of intermediate-risk PC samples, as proposed in this research project, could overcome the limitations of genomic studies, disclosing the whole picture of tumor etiology.
---------------------	---

**Deutsch**

Projekttitle	Stratifizierung von Subtypen von Prostatakrebs mit intermediärem Risiko durch komplex-zentrische Massenspektrometrie-basierte Proteomanalyse
Hauptgesuchssteller	Martelli, Claudia PhD
Consortium	Institute of Molecular Systems Biology, ETH Zurich Institute of Clinical Pathology, University Hospital Zurich
Kurzzusammenfassung	Genomik-Technologien allein bieten keinen umfassenden Einblick in die phänotypische Vielfalt von Tumorzellen und -geweben. Proteine kontrollieren und katalysieren über zahlreiche Signalnetzwerke die molekularen Mechanismen, die Krankheiten zugrunde liegen. Die Charakterisierung der Proteininteraktionen und deren Organisation in «Eiweiss Komplexe» ermöglicht es, wichtige Informationen über Proteinfunktionen und den Zustand des Zellsystems zu erlangen. In Krebsgeweben kann die Bewertung von Störungen in Protein-Proteinkomplex-Interaktionen in Bezug auf Kontrollproben die Auswirkungen der Vielzahl von genomischen Läsionen und Umwelteinflüssen auf die Krankheit verdeutlichen. Für dieses Forschungsprojekt wird eine Kohorte von Gewebeproben von Prostatakrebs mit intermediärem Risiko, hoher Qualität und Kontrolle verwendet. Für die Charakterisierung des Komplexomes werde ich den im Gastlabor entwickelten experimentellen Workflow anwenden und optimieren, der aus der Fraktionierung von Proteinkomplexen in Kombination mit der Analyse durch Tandem-Massenspektrometrie besteht. Die vorgeschlagene effektive und innovative Methode wird es ermöglichen, Interaktionen zwischen Proteinen, die bei Prostatakrebs (PC) mit intermediärem Risiko auftreten, zu bestimmen und zu validieren und so umfassende Einblicke in die Umgebung der Eiweisskomplexe zu erhalten, indem sowohl einzelne Proteine als auch Proteinkomplexe und alle ihre möglichen Varianten (mit ihrer Stöchiometrie) in PC-Tumorgeweben quantifiziert werden. Die gewonnenen Informationen könnten sich auf Genotypänderungen der beiden verschiedenen PC-Subkategorien zurückführen lassen.
Hintergrund	Die Risikoklassifizierung für Prostatakrebs (PC) ist eine der Herausforderungen im Zusammenhang mit dieser Krankheit, da bekannt ist, dass innerhalb der gleichen Risikosubkategorien verschiedene Patientengruppen mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen und Behandlungsreaktionen existieren. Insbesondere sind unter diesen Patientensubgruppen günstige und ungünstige PC mit mittlerem Risiko am schwierigsten zu stratifizieren.
Ziel	Dieses Forschungsprojekt zielt darauf ab, die Proteinkomplex-Profile von Biopsien von Prostatakrebs mit intermediärem Risiko in qualitativer und quantitativer Hinsicht zu vergleichen. Des Weiteren wird nach Ähnlichkeiten und Unterschied zwischen Kontroll- und hochwertigen PC-Proben mit Hilfe einer neuartigen experimentellen Proteomikplattform.



Bedeutung	Die molekulare Charakterisierung von PC-Geweben könnte den Bedarf an PC-Klassifizierung in neue risikobezogene Untergruppen und für neue Wirkstofftargets decken. Die Identifizierung struktureller Störungen von Proteinen in Komplexen von Proben von Prostatakrebs mit intermediärem Risiko, wie in diesem Forschungsprojekt vorgeschlagen, könnte die Grenzen der Genomforschung überwinden und das Gesamtbild der Tumor-Ätiologie offenlegen.
------------------	--

**Français**

Titre du projet	Stratification des sous-types de cancers de la prostate à risque intermédiaire par une analyse protéomique basée sur la spectrométrie de masse centrée sur les complexes
Requérant principal	Martelli, Claudia PhD
Consortium	Institute of Molecular Systems Biology, ETH Zurich Institut de Pathologie clinique, Hôpital Universitaire de Zurich
Résumé	<p>Les technologies génomiques à elles seules ne permettent pas de pénétrer complètement dans la diversité phénotypique des cellules cancéreuses et des tissus. Les protéines, grâce à de nombreux réseaux de signaux, contrôlent et catalysent les mécanismes moléculaires à l'origine des maladies. La caractérisation des interactions des protéines et leur organisation en structures d'ordre supérieur ('complexome' de protéines) permettent d'obtenir des informations importantes sur leurs fonctions et l'état du système cellulaire. Dans les tissus cancéreux, l'évaluation des perturbations des interactions de complexes protéine-protéine par rapport aux tissus contrôle permet d'expliquer les effets de nombreuses lésions génomiques ainsi que les influences de l'environnement sur la maladie. Pour cette recherche, nous utiliserons une cohorte de prélèvements de tissus de cancer de la prostate à risque intermédiaire et à risque élevé ainsi que des contrôles. Pour la caractérisation des complexomes, j'appliquerai et j'optimiserai le workflow expérimental utilisé dans le laboratoire hôte, celui-ci consistant en un fractionnement des complexes de protéines combiné avec des analyses spectrométriques de masse en tandem.</p> <p>Cette méthode puissante et innovante permettra de déterminer et valider les interconnexions entre les protéines rencontrées dans le cancer de la prostate à risque intermédiaire, générant ainsi des vues d'ensemble de l'environnement des complexes protéiques et de toutes leurs variantes possibles, en quantifiant à la fois les protéines individuelles et en complexes et leurs variantes (avec leur stoechiométrie) dans les tissus prostatiques cancéreux. Les informations obtenues pourraient être reliées à des altérations de génotype des deux différentes sous-catégories de cancers de la prostate.</p>
Contexte	La classification des risques du cancer de la prostate représente un des défis liés à cette maladie puisqu'on sait que dans les mêmes catégories de risque, il existe divers groupes de patients avec des pronostics et des réponses aux traitements variables. Parmi ces sous-groupes de patients, une difficulté particulière est de stratifier les cancers de la prostate à risques intermédiaires favorables et non-favorables.
But	Ce projet de recherche a pour but de comparer les profils de complexes dans les biopsies de cancers de la prostate à risque intermédiaire favorable ou non de manière quantitative et qualitative, tout en recherchant des similitudes et des différences avec des prélèvements



	de contrôle et cancers à haut risque, via une nouvelle plateforme expérimentale centrée sur les complexes protéomiques.
Importance	La caractérisation moléculaire des tissus prostatiques cancéreux pourrait satisfaire le besoin de la classification du cancer de la prostate en nouveaux groupes de risque, et en nouvelles cibles médicamenteuses. L'identification des perturbations de structure des protéines dans les complexes dans les cancers de la prostate à risque intermédiaire, comme nous le proposons dans ce projet de recherche, pourrait aller au-delà des limitations de la génomique offrant une meilleure vue sur l'étiologie tumorale.