



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

Lay Summary

Project title	Leukemia on Chip – Microphysiological Multi-Tissue System for Real-Time Monitoring of Patient-Derived Acute Lymphoblastic Leukemia
Main applicant	Andreas Hierlemann, ETH Zurich, Department BSSE, Basel
Consortium	Beat Bornhauser, University Children Hospital of Zurich, Zurich
Short Summary	Based on recent advances in the field of microphysiological systems and microprocessing, we propose a Leukemia-on-chip concept that will lay the foundation for a novel way of mimicking blood cancer <i>in vitro</i> by continuously circulating acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells in a microfluidic system harboring relevant body tissues. The central idea and novelty lies in combining the technical capabilities of microfluidic engineering to mimic the circulating blood system with the advantages of 3D spherical microtissues that represent body tissue phenotypes and functionality, e.g. liver that enables bioactivation of prodrugs.
Background	The importance of a personalized approach to disease is a modern achievement of medicine and has changed our approach to translational science. This project proposes to study acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a dedicated microphysiological system. Using patient-derived xenografts (PDX) of the University Children Hospital Zürich, we have access to over 200 patient genotypes. By culturing circulating PDX ALL cells in a multi-tissue setup with liver microtissues, we will be able to investigate efficacy and toxicology of therapies simultaneously and to study bioactivation of prodrugs.
Goal	Our overarching goal is to push innovation in acute lymphoblastic leukemia (ALL) drug discovery by establishing a microfluidic impedance platform, which accommodates 3D microtissues and circulating cancer cells, and which will, in the long term, enable to develop treatments of many forms of ALL. At the end of the project, we aim at having a reliable <i>in-vitro</i> screening platform prototype and process, which then can be modified for use with other cell-circulation-based diseases.
Significance	Numerous political efforts and regulatory aspects in the EU and US indicate that improved <i>in vitro</i> human microtissue-based systems are needed. By increasing their predictive capacities over current cell-based systems, <i>in-vitro</i> systems as proposed here may also serve as an alternative to animal models and will be applicable to research and development in different fields including pharmaceutical, chemical and cosmetics industry.

**Deutsch**

Projekttitle	Leukämie auf einem Chip - Mikrophysiologische Mehrgewebesysteme, um Echtzeitmessungen von Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL) in von Patienten gewonnenen Zellsystemen zu machen
Hauptgesuchsteller	Andreas Hierlemann, ETH Zürich, Department BSSE, Basel
Konsortium	Beat Bornhauser, Universitätskinderhospital Zürich
Kurzzusammenfassung	Aufgrund neuer Fortschritte im Gebiet mikrophysiologischer Systeme und in der Mikrotechnologie schlagen wir eine neue Methode vor, bei welcher Leukämie auf einem Chip und in-vitro nachgebildet wird, in welchem akute lymphoblastische Leukämiezellen in einem mikrofluidischen System mit relevanten Körpergewebemodellen zirkulieren. Die Neuheit liegt in der Kombination von mikrofluidischem Engineering, das die Blutzirkulation nachbildet, und zwar mit 3D Mikrogeweben, welche die entsprechenden Körpergewebe oder Organe und ihre Funktionen repräsentieren.
Hintergrund	Medizin zu personalisieren, ist ein moderner Ansatz, der auch die translationalen Aspekte stark verändert. In dem vorliegenden Projekt wird vorgeschlagen, akute lymphoblastische Leukämiezellen (ALL), die von Patienten über sogenannte Xenografts gewonnen werden, in einem mikrophysiologischen System zu verwenden. Des Weiteren sind Lebermikrogewebe im System. Diese sind metabolisch aktiv, sodass man Effizienz und Toxizität der eingesetzten Wirkstoffe wie auch die Aktivierung von Vorläuferkomponenten durch die Leber testen kann.
Ziel	Das Hauptziel dieses Projekts ist eine starke Verbesserung der Wirkstofffindung im Bereich akuter lymphoblastischer Leukämie, indem ein mikrofluidisches System mit integrierter Impedanzmessung entwickelt wird, welches mit Leukämiezellen und verschiedenen Mikrogeweben beladen werden kann und in welchem Wirkstoffe und Behandlungsstrategien für viele akute lymphoblastische Leukämietypen erforscht werden können. Ziel ist die Entwicklung einer stabilen Plattform, die letztlich auch für andere Erkrankungen des Blutkreislaufs benutzt werden kann.
Bedeutung	Zahlreiche regulatorische und politische Initiativen haben zum Ziel, verbesserte und repräsentative humanbasierte in-vitro Testsysteme zu entwickeln, die dann auch Tierversuche ersetzen können. Eine breite Anwendbarkeit in der pharmazeutischen, kosmetischen und chemischen Industrie ist angestrebt.

**Français**

Titre du projet	La leucémie sur une puce – systèmes de tissus multiples microphysiologiques pour faire des mesures en temps réel lors de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) sur des systèmes de cellules prélevés sur des patients.
Requérant principal	Andreas Hierlemann, ETH Zürich, Department BSSE, Bâle
Consortium	Beat Bornhauser, hôpital pédiatrique universitaire de Zürich
Résumé	Nous basant sur les progrès dans le domaine des systèmes microphysiologiques et de la microtechnologie, nous proposons une nouvelle méthode pour représenter la leucémie sur une puce et in vitro, dans laquelle des cellules lymphoblastiques de leucémie aigüe circulent dans un système micro fluide avec des modèles de tissus pertinents. L'innovation est la combinaison d'engineering microfluide, reproduisant la circulation sanguine, avec des micro-tissus 3D représentant les tissus du corps ou des organes et leur fonction.
Contexte	Personnaliser la médecine est une démarche moderne qui transforme fortement les aspects translationnels. Dans ce projet, nous proposons d'utiliser des cellules de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) dans un système microphysiologique en les prélevant sur des patients via des xénogreffes. De plus, le système contient également des microtissus du foie, actifs sur le plan métabolique, ce qui permet de tester l'efficacité et la toxicité des substances utilisées ainsi que de même que l'activation de « prodrugs » par le foie.
But	Notre objectif global est une amélioration substantielle dans la découverte de médicaments pour la leucémie lymphoblastique aigüe en mettant au point un système microfluide avec mesure d'impédance intégrée, qui peut être chargé de cellules leucémiques et de différents microtissus, et avec lequel on peut faire des recherches pour des thérapies sur beaucoup de types de leucémies lymphoblastiques. Le but est de mettre au point une plateforme robuste qui pourra être ensuite également utilisée pour d'autres maladies de la circulation sanguine.
Importance	De nombreuses initiatives réglementaires et politiques ont pour but de mettre au point des systèmes de tests in vitro améliorés et représentatifs de l'être humain, pouvant remplacer les essais sur les animaux. Il est souhaitable d'en faire une large application dans les domaines de l'industrie pharmaceutique, cosmétique et chimique.