



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

Lay Summary

Project title	Predicting clinically significant microbial biomarkers via differential sequence assembly
Main applicant	Harun Mustafa ETH Zürich
Consortium	Hosting Research Group Leader Prof. Dr. Gunnar Rätsch ETH Zürich
Short Summary	<p>Sepsis is the body's extreme response to a microbial infection, resulting from a complex interaction between the infection and the patient. For such conditions, general-purpose treatment strategies can fail to successfully treat the patient, instead requiring a personalized treatment approach. Analyzing DNA sequences from sepsis-causing microbes sampled from patients opens up a window of opportunity to non-invasively study microbe-patient interactions. In this study within the framework of the Personalized Swiss Sepsis Study (https://sepsis-network.ch/), we strive to improve the mechanistic understanding of sepsis and to predict novel DNA biomarkers to aid in forecasting adverse patient outcomes.</p>
Background	<p>After decades of research into complex clinical syndromes, it is now clear that personalized treatment is an indispensable tool for ensuring better treatment success in any health care system. Sepsis is the body's extreme response to a microbial infection. It results from a complex interaction between the infection and the patient. For such conditions, general-purpose treatment strategies can fail to successfully treat the patient and jeopardize the treatment prospects of future patients by promoting the evolution of treatment-resistant strains.</p> <p>Analyzing DNA sequences from sepsis-causing microbes sampled from patients opens up a window of opportunity to non-invasively study microbe-patient interactions. With the recent development of highly optimized algorithms for jointly analyzing these data from large patient cohorts and the expanding capabilities of high-performance computing infrastructures, studying these interactions is now in reach. Applying our experience from years of development on the MetaGraph project by the Biomedical Informatics Group at ETH Zürich, we are now setting out to leverage its powerful capabilities to develop novel quantitative techniques for improving sepsis management.</p>



Goal	<p>Our goals in this study within the framework of the Personalized Swiss Sepsis Study are 1) to improve the mechanistic understanding of sepsis by studying changes in the populations of microbes present during infection and 2) to predict novel DNA biomarkers (i.e., sequence patterns) to use alongside vital sign measurements for forecasting adverse patient outcomes. In the process, our third goal is 3) to develop an optimal experimental protocol for future biomedical DNA analysis studies on microbes to guide this study and future studies of its kind. This proposal collaborates with clinical experts, ensuring that all steps taken throughout the study will maintain clinical relevance and present feasible treatment opportunities.</p> <p>We will uphold principles of accessibility and reproducibility throughout the study to ensure that other groups can benefit from our developed methods. Strict separation of patient data-dependent components from the rest of the project allows following data privacy guidelines.</p>
Significance	<p>48.9 million cases of sepsis and 11 million deaths were reported worldwide in 2017 by the WHO. With a mortality rate of up to 26% and a rapidly decreasing chance of survival within hours when left untreated, improving strategies to ensure timely detection and treatment of sepsis is a major goal for the medical research community.</p> <p>We are confident that developing our DNA analysis framework into this new application area will enable clinically relevant analyses across large cohorts with direct translation into patient benefit. We further expect to spark new and challenging theoretical research questions that help further advance the field of computational biomedicine.</p>

**Deutsch**

Projekttitel	Vorhersage klinisch signifikanter mikrobieller Biomarker durch differentielle Sequenzanordnung
Hauptgesuchsteller	Harun Mustafa ETH Zürich
Konsortium	Hosting Research Group Leader Prof. Dr. Gunnar Räscht ETH Zürich
Kurzzusammenfassung	Sepsis ist die extreme Reaktion des Körpers auf eine mikrobielle Infektion, die aus einer komplexen Interaktion zwischen der Infektion und dem Patienten resultiert. Bei solchen Erkrankungen können allgemeine Behandlungsstrategien den Patienten nicht erfolgreich behandeln und erfordern stattdessen einen personalisierten Behandlungsansatz. Die Analyse von DNA-Sequenzen von Sepsis verursachenden Mikroben, die Patienten entnommen wurden, bieten die Möglichkeit, die Interaktionen zwischen Mikroben und Patienten nicht-invasiv zu untersuchen. In dieser Studie im Rahmen der Personalized Swiss Sepsis Study (https://sepsis-network.ch/) wollen wir das mechanistische Verständnis der Sepsis verbessern und neue DNA-Biomarker identifizieren, um bei der Vorhersage nachteiliger Patientenergebnisse zu helfen.
Hintergrund	Nach jahrzehntelanger Erforschung komplexer klinischer Syndrome ist heute klar, dass die personalisierte Behandlung ein unverzichtbares Instrument für einen besseren Behandlungserfolg in jedem Gesundheitssystem ist. Sepsis ist die extreme Reaktion des Körpers auf eine Infektion. Sie resultiert aus einer komplexen Interaktion zwischen mikrobieller Infektion und dem Patienten. Bei solchen Zuständen können allgemeine Behandlungsstrategien den Patienten nicht erfolgreich behandeln und sogar die Behandlungsaussichten zukünftiger Patienten gefährden, indem die Entwicklung behandlungsresistenter Stämme begünstigt wird. Die Analyse von DNA-Sequenzen von Sepsis-verursachenden Mikroben, die Patienten entnommen wurden, eröffnet neue Möglichkeiten, die Interaktionen zwischen Mikroben und Patienten nicht-invasiv zu untersuchen. Mit der jüngsten Entwicklung hoch optimierter Algorithmen zur gemeinsamen Analyse dieser Daten aus grossen Patientenkohorten und den sich ständig erweiternden Fähigkeiten von Hochleistungs-Computing-Infrastrukturen ist die Untersuchung dieser Wechselwirkungen nun in Reichweite. Mit unserer Erfahrung aus der jahrelangen Entwicklung des MetaGraph-Projekts der Biomedizinischen Informatik Gruppe der ETH Zürich machen wir uns nun daran, ihre leistungsstarken Fähigkeiten zu nutzen, um neuartige quantitative Techniken zur Verbesserung des Sepsis-Managements zu entwickeln.
Ziel	Unsere Ziele in dieser Studie im Rahmen der "Personalized Swiss Sepsis Study" sind 1) die Verbesserung des mechanistischen



	<p>Verständnisses der Sepsis durch die Untersuchung von Veränderungen in der Population von Mikroben, die während der Infektion vorhanden sind, und 2) die Vorhersage neuer DNA-Biomarker (d.h. Sequenzmuster), die zusammen mit Vitalparametermessungen zur Vorhersage von unerwünschten Folgen für Patienten verwendet werden können. Unser drittes Ziel 3) ist die Entwicklung eines optimalen experimentellen Protokolls für biomedizinische DNA-Analysen an Mikroben, um diese Studie und zukünftige Studien dieser Art zu leiten. In diesem Projekt arbeiten wir mit klinischen Experten zusammen, um sicherzustellen, dass alle während der Studie durchgeführten Schritte klinisch relevant sind und praktikable Behandlungsmöglichkeiten bieten. Wir werden während der gesamten Studie Reproduzierbarkeit und Zugriff auf die Ergebnisse gewährleisten, um sicherzustellen, dass andere Gruppen von unseren entwickelten Methoden profitieren können. Die strikte Trennung der Patientendaten vom Rest des Projekts ermöglicht dabei die Einhaltung der Datenschutzrichtlinien.</p>
Bedeutung	<p>48,9 Millionen Sepsisfälle und 11 Millionen Todesfälle wurden 2017 von der WHO weltweit gemeldet. Mit einer Sterblichkeitsrate von bis zu 26 % und einer schnell sinkenden Überlebenschance innerhalb von Stunden ohne Behandlung ist die Verbesserung der Strategien zur rechtzeitigen Erkennung und Behandlung von Sepsis ein wichtiges Ziel der medizinischen Forschung. Wir sind zuversichtlich, dass die Entwicklung unseres DNA-Analyse-Frameworks in diesen neuen Anwendungsbereich klinisch relevante Analysen über grosse Kohorten mit direkter Anwendung zugunsten der Patienten ermöglichen wird. Wir erwarten weiter, auf neue und herausfordernde theoretische Forschungsfragen zu stossen, die dazu beitragen, das Gebiet der computergestützten Biomedizin weiter voranzutreiben.</p>

**Français**

Titre du projet	Prévision de biomarqueurs microbiens significatifs par un assemblage séquentiel différentiel.
Requérant principal	Harun Mustafa ETH Zürich
Consortium	Hosting Research Group Leader Prof. Dr. Gunnar Räscht ETH Zürich
Résumé	<p>Le sepsis est une réaction extrême du corps à une infection microbienne, résultant d'une interaction complexe entre l'infection et le patient. Lors de telles maladies les stratégies standards de traitement ne suffisent pas aux patients et demandent un principe de traitement personnalisé. Les analyses de séquence DNA des microbes provoquant des sepsis, prélevés sur les patients, permettent de faire des recherches non-invasives sur les interactions entre les microbes et le patient. Dans cette étude faite dans le cadre de la Personalized Swiss Sepsis Study (https://sepsis-network.ch/) nous voulons comprendre mieux la mécanistique et identifier de nouveaux biomarqueurs DNA pour améliorer la prévision des mauvaises évolutions des patients.</p>
Contexte	<p>Après des dizaines d'années de recherches sur le syndrome clinique, il est devenu évident que le traitement personnalisé est un instrument indispensable pour un meilleur succès de chaque système de santé. La sepsis est la réaction extrême du corps à une infection. Elle résulte d'une interaction complexe entre l'infection microbienne et le patient. Dans de telles circonstances, les stratégies de traitement standard ne peuvent traiter le patient avec succès, voire même elles mettent en danger les traitements des futurs patients en favorisant le développement de souches résistantes au traitement.</p> <p>Les analyses de séquence DNA des microbes provoquant des sepsis, prélevées sur les patients, permettent de faire des recherches non-invasives sur les interactions entre les microbes et le patient. Avec le développement récent d'algorithmes hautement optimisés pour l'analyse générale de ces données sur un grand nombre de patients, et la capacité toujours plus grande des infrastructures informatiques, la recherche de ces processus devient accessible. Grâce à notre expérience tirée du développement pendant de longues années du projet Metagraph, du groupe d'informatique biomédical de l'ETH Zürich, nous voulons utiliser ses capacités compétitives pour mettre au point de nouvelles techniques quantitatives pour améliorer le traitement des sepsis.</p>
But	Nos buts de cette étude faite dans le cadre de la "Personalized Swiss Sepsis Study" sont 1) une meilleure compréhension mécanistique de la sepsis grâce à l'examen des modifications de la population microbienne présente lors d'une infection, et 2) la prévision de nouveaux biomarqueurs DNA (c. à d de modèles de séquences), qui, avec la mesure des paramètres vitaux, permettent de prévoir des conséquences indésirables



	<p>pour les patients. Notre troisième but 3) est la mise au point d'un processus expérimental optimal pour les analyses biomédicales de DNA microbines appliqué à cette étude ainsi qu'à celles à venir. Dans ce projet, nous travaillons en collaboration avec des experts cliniques pour assurer que toutes les étapes faites pendant cette étude sont importantes au niveau clinique et offrent des possibilités de traitement applicables. Tout au long de l'étude, nous assurerons la possibilité de la reproduire et l'accès aux résultats, pour permettre à d'autres groupes de profiter des méthodes que nous mettrons au point. La séparation stricte des données des patients du reste du projet permettra le respect des directives de protection des données.</p>
Importance	<p>48,9 millions de cas de sepsis et 11 millions de cas mortels ont été enregistrés en 2017 dans le monde entier par l'OMS. Avec un taux de mortalité de jusqu'à 26 % et des chances de survies se réduisant rapidement au cours des heures sans traitement, l'amélioration des stratégies pour une reconnaissance et un traitement à temps des sepsis est un but important dans la recherche médicale. Nous sommes confiants que le développement de notre DNA-Analyse-Frameworks permettra des analyses importantes au niveau clinique sur un grand nombre de patients dans ce nouveau champ d'application et sera bénéfique. De plus, nous nous attendons à découvrir de nouvelles questions théoriques de recherches qui contribueront à faire progresser le domaine de la biomédecine informatique.</p>