



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

Lay Summary

Project title	Microbiome Profiling as a Technology to Support Personalized Medicine
Main applicant	Prof. Dr. Shinichi Sunagawa, ETH Zürich
Consortium	University Hospital Zürich, ETH Zürich
Short Summary	<p>This project aims to establish the compositional analysis of microbial communities as a technology to identify links between gastrointestinal microbiota composition and the response of cancer patients to chemotherapy. Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive type of blood cancer and its treatment involves chemotherapy. Yet, mortality rates due to infections are high and response to therapy remains largely unpredictable. The working hypothesis of this project is that the composition of the gastrointestinal microbiome will be indicative for the large variability of observed patient responses. The long-term goal is the use of microbiome profiling to predict the risk for adverse treatment effects and to help guide more personalized treatment options than is currently possible for individual patients.</p>
Background	<p>We have developed a methodology for microbiome profiling named “mOTU profiling” that enables the detection and accurate quantification species in complex microbial community samples by next generation sequencing. Given its unique feature of quantifying yet unknown (in addition to known) species that are missed by other metagenomic profiling methods, it shows great potential for identifying novel biomarkers, e.g. for medical treatment responses.</p> <p>In AML patients, in particular, the course and outcome of chemotherapy is highly heterogeneous. Neutropenic enterocolitis and infections are adverse effects that manifest in a subpopulation of patients, while risk factors remain largely unknown. Therefore, patients would greatly benefit from the identification of biomarkers that would allow for more individualized treatment strategies. Recent studies have reported gastrointestinal microbiome compositions to correlate with treatment responses in patients undergoing cancer immunotherapy. These data provide a solid basis for the goal of translating microbiome profiling as a technology to support clinical decision making for personalized medicine.</p>
Goal	<p>In this project, we aim to demonstrate the power and to evaluate the performance of mOTU profiling in a clinical setting focusing on AML patients undergoing chemotherapy. In close collaboration with the Divisions of Hematology and Gastroenterology at the UniversityHospital Zürich, we will collect gut microbial samples from a cohort of AML</p>



	<p>patients before, during and after induction chemotherapy. Samples subjected to mOTU profiling will be analyzed with the aim to identify potential biomarkers for patients at high risk for developing neutropenic enterocolitis, as well as overall treatment outcomes.</p>
Significance	<p>For AML treatment, the link between microbiota composition and the effect of different treatment options, the risk for neutropenic enterocolitis and other infections, and the overall outcome of therapy remain largely unknown. For decades, treatment options have been a matter of controversy with recent data strongly suggesting a negative impact of the use of antibiotics on the resistance against pathogens and cancer immunotherapy responses.</p> <p>Gut microbiome profiling as a technology will provide the molecular data required to quantitatively assess these links, and help to identify novel biomarkers for adverse treatment effects and to predict the outcomes of therapy. Upon successful implementation, clinical applicability and interoperability of this technology could be validated using samples from independent patient cohorts leading to a growing database of reference profiles that could be used to refine statistical models as the number of analyzed samples increases.</p> <p>Moreover, the PHRT provides an ideal framework to explore synergies in using microbiome profiles and other –omics data generated by other projects to obtain and analyze a system-wide readout from the same patients. The possibility for integrative multi–omics and/or imaging-based interrogation of clinical samples from the same patient represents an exciting outlook for the future implementation of microbiome profiling as a technology to support personalized medicine.</p>

**Deutsch**

Projekttitle	Mikrobiomanalyse als Technologie zur Förderung von Personalisierter Medizin
Hauptgesuchsteller	Prof. Dr. Shinichi Sunagawa, ETH Zürich
Consortium	Universitätsspital Zürich, ETH Zürich
Kurzzusammenfassung	Dieses Projekt setzt sich zum Ziel, die Analyse der Zusammensetzung von mikrobiellen Gemeinschaften als Technologie zu etablieren, um Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota und dem Ansprechen von Krebspatienten auf Chemotherapie zu identifizieren. Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs, deren Behandlung eine Chemotherapie umfasst. Sterblichkeitsraten sind aufgrund von Infektionen jedoch relativ hoch und das Ansprechen auf Therapie bleibt weitgehend unvorhersehbar. Das Projekt beruht auf der Hypothese, dass die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota Hinweise auf die grosse Variabilität der Patientenreaktionen liefern kann. Langfristiges Ziel ist die Verwendung solcher Daten, um das Risiko unerwünschter Behandlungseffekte vorhersagen und personalisierte Behandlungsmöglichkeiten realisieren zu können.
Hintergrund	Wir haben eine Methodik (mOTU-profiling) entwickelt, welche die Detektion und genaue Mengenbestimmung von Bakterien in komplexen Gemeinschaften durch next generation DNA-Sequenzierung von Darm-Mikrobiom Proben ermöglicht. Ein besonderes Merkmal dieser Methode ist die Möglichkeit derzeit noch unbekannte Arten zu quantifizieren, was in Hinsicht auf die Identifizierung neuer Biomarker einen Vorteil darstellt. Insbesondere bei AML-Patienten sind Verlauf und Ergebnis der Chemotherapie sehr heterogen. Neutropenische Enterokolitis und Infektionen sind Nebenwirkungen, die sich in einer Teilmenge der Patienten manifestieren, während zugehörige Risikofaktoren weitgehend unbekannt sind. Daher würden Patienten aus der Identifizierung von Biomarkern, die individuellere Behandlungsstrategien ermöglichen, einen grossen Nutzen ziehen. Kürzlich durchgeführte Studien haben ergeben, dass Zusammensetzungen von Darm-Mikrobiomen mit den Behandlungsreaktionen bei Patienten korrelieren, die sich einer Krebsimmuntherapie unterziehen. Diese Daten bieten eine solide Basis für das Ziel, Darm-Mikrobiomanalysen als Technologie zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung für personalisierte Behandlungen zu etablieren.
Ziel	In diesem Projekt soll die Anwendbarkeit unserer Methode im klinischen Umfeld am Fallbeispiel AML-Patienten demonstriert werden. In enger Zusammenarbeit mit den Abteilungen für Hämatologie und Gastroenterologie des Universitätsspitals Zürich werden wir vor, während und nach Induktionschemotherapie Darmmikroben-Proben von



	<p>AML-Patienten entnehmen. Die Proben werden per mOTU-profiling mit dem Ziel, potenzielle Biomarker für Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer neutropenischen Enterokolitis sowie der Behandlungsergebnisse insgesamt, zu identifizieren.</p>
Bedeutung	<p>Bei der Behandlung von AML sind der Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota und (i) den Auswirkungen verschiedener Behandlungsoptionen, (ii) das Risiko für neutropenische Enterokolitis und andere Infektionen sowie (iii) das Gesamtergebnis der Therapie nach wie vor weitgehend unbekannt. Behandlungsmöglichkeiten werden seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert, wobei die jüngsten Daten einen negativen Einfluss des Einsatzes von Antibiotika auf die Resistenz gegen Krankheitserreger und die Reaktion von Krebs-Immuntherapien nahelegen. Die Darm-Mikrobiomanalyse als Technologie liefert die molekularen Daten, die zur quantitativen Bewertung dieser Verbindungen erforderlich sind, und hilft, neuartige Biomarker für nachteilige Behandlungseffekte zu identifizieren und die Ergebnisse der Therapie vorherzusagen. Nach erfolgreicher Implementierung könnten klinische Anwendbarkeit und Interoperabilität dieser Technologie anhand von Proben unabhängiger Patientenkohorten validiert werden, was zu einer wachsenden Datenbank von Referenzdaten führen wird, die zukünftig zur Verfeinerung statistischer Modelle verwendet werden kann. Darüber hinaus bietet das PHRT Programm ideale Voraussetzungen, um Synergien bei der Verwendung von anderen –omics-Daten auszuloten, um eine systemweite Erfassung interdisziplinärer Daten von denselben Patienten zu analysieren. Die Möglichkeit einer integrativen Multi-omics und/oder bildgebenden Analyse klinischer Proben bietet eine interessante Perspektive für die zukünftige Implementierung von Darm-Mikrobiomanalyse als Technologie zur Unterstützung der personalisierten Medizin.</p>



Français

Titre du projet	Profilage du Microbiome comme Technologie pour la Médecine Personnalisée
Requérant principal	Prof. Dr. Shinichi Sunagawa, ETH Zurich
Consortium	Hôpital Universitaire de Zurich, ETH Zurich
Résumé	<p>Ce projet cherche à établir l'analyse de composition des communautés microbiennes comme technologie pour identifier le lien entre la composition du microbiome gastro-intestinal et la réponse des patients cancéreux à la chimiothérapie. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une forme agressive de cancer du sang et son traitement nécessite une chimiothérapie. Le taux de mortalité due aux infections est élevé et la réponse thérapeutique reste difficile à prédire. L'hypothèse de travail de ce projet est que la composition du microbiome gastro-intestinal sera indicative de la grande variabilité dans les réponses observées chez les patients. Le but à long terme est d'utiliser le profilage du microbiome pour prédire le risque d'effets indésirables des traitements et pour aider à choisir des options thérapeutiques plus personnalisées pour des patients donnés.</p>
Contexte	<p>Nous avons développé une méthodologie de profilage du microbiome appelée « mOTU profiling » qui permet la détection et la quantification précise des espèces dans des échantillons de communautés microbiennes complexes par next generation sequencing. Par son unique caractéristique de quantification des espèces encore inconnues (en plus des connues), non-détectées par d'autres méthodes de profilage métagénomiques, cette technique montre un grand potentiel pour identifier de nouveaux biomarqueurs, par exemple, pour des réponses à des traitements médicamenteux.</p> <p>Chez les patients avec LMA, en particulier, l'évolution et le résultat de la chimiothérapie sont très variables. L'entérocolite neutropénique et les infections sont des effets indésirables qui se manifestent dans une sous-population de patients dont les facteurs de risque restent essentiellement inconnus. C'est pourquoi, les patients bénéficieraient de l'identification de biomarqueurs qui permettraient des stratégies thérapeutiques plus individualisées. Des études récentes ont rapporté que les compositions du microbiome gastro-intestinal corrèlent avec la réponse aux traitements des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse. Ces données représentent une base solide afin de traduire le profilage du microbiome en une technologie supportant la décision clinique en médecine personnalisée.</p>
But	<p>Dans ce projet, nous cherchons à démontrer la puissance et à évaluer la performance du profilage mOTU dans un cadre clinique impliquant des patients avec LMA sous chimiothérapie. En étroite collaboration avec les Divisions d'Hématologie et de Gastroentérologie de l'Hôpital Universitaire de Zurich, nous collecterons des échantillons microbiens intestinaux d'une cohorte de patients avec LMA avant, pendant et après</p>



	induction de la chimiothérapie. Les échantillons soumis au profilage mOTU seront analysés afin d'identifier des biomarqueurs potentiels de patients à hauts risques de faire une entérocolite neutropénique et ceux de réponses générales au traitement.
Importance	<p>Pour le traitement de la LMA, le lien entre la composition du microbiome et les effets de différentes options thérapeutiques, les risques d'entérocolite neutropénique et d'autres infections et le résultat général du traitement demeure inconnu. Pendant des décennies, les options thérapeutiques ont été sujettes à controverse avec des données récentes suggérant fortement un impact négatif des antibiotiques sur la résistance contre les pathogènes et la réponse à l'immunothérapie. La technologie du profilage du microbiome intestinal procurera les données moléculaires requises pour évaluer ces liens de manière quantitative, aider à identifier de nouveaux biomarqueurs pour les effets indésirables et pour prédire les résultats thérapeutiques. Après réussite de son introduction, l'applicabilité clinique et l'interopérabilité de cette technologie pourrait être validée avec des échantillons de cohortes de patients indépendantes, agrandissant la base de données de profils de référence, ce qui pourraient servir à raffiner les modèles statistiques par augmentation du nombre d'échantillons analysés.</p> <p>En plus, le programme PHRT fournit un cadre idéal pour explorer les synergies entre les profils de microbiome et d'autres données -omiques générées par d'autres projets pour obtenir et analyser une lecture multi-système des mêmes patients. La possibilité d'intégration multi-omique et/ou d'imagerie d'échantillons d'un même patient représente une perspective excitante pour l'utilisation future du profilage du microbiome en tant que support de la médecine personnalisée.</p>