



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

**Lay Summary**

<b>Project title</b>	Dissect longitudinal evolutionary trajectories in ovarian cancer patients using integrated proteogenomics
<b>Main applicant</b>	Prof. Dr. Viola Heinzlmann-Schwarz, University Hospital Basel (USB) and University of Basel, Basel, Switzerland
<b>Consortium</b>	University Hospital Basel, University of Basel, ETH Zurich, NEXUS, Health 2030 Genome Center Campus Biotech
<b>Short Summary</b>	In the era of personalized medicine where we transition from organ-based diagnosis towards individual genetically-linked diseases, the tailoring of treatment in cancer is increasingly important. This is particularly true for adenocarcinomas of the gynaecological tract where novel treatment options are urgently needed. Our project aims to identify mechanisms of disease recurrence by using integrated proteogenomics in a matched and longitudinal patient cohort. Differences identified herein will gain valuable insights into disease progression with the opportunity to identify molecular signatures for future intervention.
<b>Background</b>	The treatment of malignant diseases has changed significantly with the appearance of diagnostic and targetable cancer markers in the last two decades. Despite remarkable advances in molecular medicine accompanied with advanced drug development, only a limited number of patients show a clear benefit from targeted therapies which is in particular true for aggressive high-grade ovarian cancer. Standard chemotherapy using Carboplatin and Paclitaxel is usually given either neoadjuvant before interval debulking or after initial maximal debulking surgery in the adjuvant setting. Additional drugs have been evaluated in clinical trials in the primary and recurrent maintenance treatment setting. There were also improvements on progression-free survival using anti-VEGF antibodies and PARP inhibitors, however, the underlying molecular signatures leading to disease recurrence remain to be elucidated and are of increasing debate nowadays.
<b>Goal</b>	The anticipated project utilizes a unique cohort comprising of high-quality cancer samples from different sites (tubo-ovarian, omentum, peritoneum, and ascites) and time points (primary diagnosis and recurrence) to gather proteogenomic data on cancer metastasis and disease recurrence. Exome sequencing combined with RNA sequencing and proteomics will allow to identify chemotherapy responders, mechanisms of disease recurrence and generate a comprehensive multi-omic data.
<b>Significance</b>	Gynaecological cancers, and in particular adenocarcinomas of the ovary, tube and peritoneum are aggressive malignant diseases with a poor overall survival. It is of importance to better understand the heterogeneity of this disease in order to identify personalized treatment



options. Results obtained herein allow to improve discussions in molecular tumor boards and stratify patients as well as targeted treatment due to this molecular phenotype at each individual stage of the disease. Integration of proteomic measurements with genomics, protein complex disturbances caused by exome mutations and association between proteins and chromosomal instability could also lead to insights into how different copy-number alternations influence the proteome.

**Deutsch**

<b>Projekttitlel</b>	Proteogenomische Analyse der longitudinalen Tumorevolution in Patientinnen mit Ovarialkarzinom
<b>Hauptgesuchsteller</b>	Prof. Dr. Viola Heinzlmann-Schwarz, Universitätsspital Basel (USB) und Universität Basel, Basel, Schweiz
<b>Konsortium</b>	Universitätsspital Basel, Universität Basel, ETH Zurich, NEXUS, Health 2030 Genome Center Campus Biotech
<b>Kurzzusammenfassung</b>	In Zeiten der personalisierten Medizin, in welchen wir von einer organbasierten Krebsdiagnose hin zu einer genetisch charakterisierten gehen, wird eine massgeschneiderte Behandlung immer wichtiger. Dies gilt insbesondere für gynäkologische Adenokarzinome, bei welchen neuartige Behandlungsmöglichkeiten dringend benötigt werden. Unser Projekt zielt darauf ab, die Mechanismen des Wiederauftretens von Krebs nach der Erstdiagnose in einer genau definierten longitudinalen Patientenkohorte proteogenomisch zu untersuchen. Die dabei identifizierten Unterschiede werden wertvolle Einblicke in den Krankheitsverlauf ermöglichen und möglicherweise zur Entschlüsselung der molekularen Signaturen für zukünftige Behandlungen beitragen.
<b>Hintergrund</b>	In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich Behandlung von bösartigen Krebserkrankungen dank diagnostischer und zielgerichteter Krebsmarker signifikant verbessert. Trotz bemerkenswerter Fortschritte in der molekularen Medizin und der einhergehenden Fortschritte in der Arzneimittelentwicklung zeigt sich allerdings nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten ein klarer Nutzen bei Einsatz von gezielten Therapien. Dies gilt insbesondere für den aggressiven, wenig differenzierten Eierstockkrebs. Eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel wird normalerweise neoadjuvant vor dem Intervalldebulking oder adjuvant nach der initialen Debulking Operation verabreicht. Zusätzliche Medikamente wurden in klinischen Studien im Rahmen der primären und wiederkehrenden Erhaltungstherapie evaluiert. Hierbei konnten Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben unter Verwendung von Anti-VEGF-Antikörpern und PARP-Inhibitoren gezeigt werden. Welche zugrundeliegenden molekularen Signaturen zum Wiederauftreten der Krankheit führen, wurden bislang allerdings noch nicht geklärt und wird heutzutage zunehmend diskutiert.
<b>Ziel</b>	Das geplante Projekt verwendet eine einzigartige Kohorte, die hochwertige Krebsproben von verschiedenen Stellen (Tubo-Ovarial, Omentum, Peritoneum und Aszites) und unterschiedlichen Zeitpunkten (Primärdiagnose und Rezidiv) umfasst, um proteogenomische Daten zur Krebsmetastasierung und zum Wiederauftreten von Krankheiten zu generieren. Die Exomsequenzierung in Kombination mit der Transkriptomanalyse und der Proteomik wird es ermöglichen, Chemotherapie-Responder und Krankheitsmechanismen zu identifizieren und umfassende multi-omics Daten zu generieren.



<b>Bedeutung</b>	<p>Gynäkologische Krebserkrankungen und insbesondere Adenokarzinome des Eierstocks, des Eileiters und des Peritoneums sind aggressive und bösartige Erkrankungen mit tiefen Überlebenschancen. Es ist daher wichtig, die Heterogenität dieser Krankheit besser zu verstehen und daraus wiederum personalisierte Behandlungsoptionen zu entwickeln. Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse ermöglichen es, Diskussionen in molekularen Tumor-Boards zu verbessern, Patienten besser zu stratifizieren, sowie eine personalisierte Behandlung aufgrund einer molekularen Signatur in jedem einzelnen Stadium der Krankheit einzuleiten. Die Kombination von Proteomik-Messungen mit der Genomik und Störungen durch exomische Mutationen sowie die Assoziation zwischen Proteinen und chromosomaler Instabilität würde überdies zu einem besseren Einblick führen, wie das Genom die Proteinexpression beeinflusst.</p>
------------------	--

**Français**

<b>Titre du projet</b>	Analyse des trajectoires longitudinales basée sur la protéogénomique intégrée chez les patients avec cancer de l'ovaire
<b>Requérant principal</b>	Prof. Dr. Viola Heinzelmann-Schwarz, Hôpital Universitaire de Bâle et Université de Bâle
<b>Consortium</b>	Hôpital Universitaire de Bâle, Université de Bâle, EPF Zurich, NEXUS, Health 2030 Genome Center Campus Biotech
<b>Résumé</b>	<p>A l'aire de la médecine personnalisée où l'on transitionne de diagnostics basés sur des organes à des maladies liées génétiquement, l'adaptation des traitements oncologiques est de plus en plus importante. Ceci est d'autant plus vrai pour les adénocarcinomes du tractus gynécologique pour lesquels de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires. Notre projet cherche à identifier les mécanismes de récurrence cancéreuse en se basant sur de la protéogénomique intégrée dans une cohorte longitudinale de patients matchés. Les différences identifiées vont amener des observations pertinentes sur la progression du cancer avec l'opportunité d'identifier des signatures moléculaires pour des interventions futures.</p>
<b>Contexte</b>	<p>Le traitement des cancers a considérablement changé avec l'apparition de marqueurs oncologiques diagnostiques et cibles thérapeutiques durant les deux dernières décennies. En dépit d'avancées remarquables en médecine moléculaire accompagnées de progrès dans le développement de médicaments, seul un nombre limité de patients montre un bénéfice clair des thérapies ciblées, ce qui est vrai en particulier pour les cancers ovariens agressifs. La chimiothérapie standard avec le carboplatine et le paclitaxel est habituellement donnée avant la chirurgie de debulking d'intervalle ou après la chirurgie de debulking maximal comme adjuvant. D'autres médicaments ont été testés dans des essais cliniques dans le cadre du traitement primaire ou de maintenance. Il y a aussi eu des améliorations dans la survie sans progression avec des anticorps anti-VEGF et des inhibiteurs PARP, cependant, la signature moléculaire conduisant à la récurrence du cancer reste toujours évasive et sujette à débat.</p>
<b>But</b>	<p>Le projet utilise une cohorte unique comprenant des échantillons de tissus cancéreux de haute qualité prélevés à différents endroits (ovaires, trompes, omentum, péritoine et ascite) et à différents moments (diagnostic primaire, récurrence) pour collecter des données protéogénomiques sur les métastases et les récurrence de la maladie. Le séquençage des exomes combiné avec le séquençage d'ARN et la protéomique permettra l'identification de répondeurs et la compréhension du mécanisme de récurrence et la génération de données complètes multi-omiques.</p>



<b>Importance</b>	<p>Les cancers gynécologiques et en particulier les adénocarcinomes des ovaires des trompes et du péritoine sont des cancers agressifs avec faible chance de survie. C'est important de mieux connaître l'hétérogénéité de cette maladie pour identifier des traitements personnalisés. Les résultats obtenus permettront d'améliorer les discussions dans les tumeurs boards et de stratifier patients et traitements sur la base des phénotypes obtenus à chaque étape de la maladie. L'intégration des mesures de protéomiques avec la génomique et les perturbations dues aux mutations exomiques, ainsi que l'association entre protéines et instabilité chromosomique pourrait aussi mener à une meilleure compréhension de l'influence sur le protéome des variations du nombre de copies.</p>
-------------------	---