



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

Lay Summary

Project title	Trans-omic analysis of a rare inborn error of metabolism
Main applicant	Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner, Division of Metabolism, University Children's Hospital Zurich
Consortium	<ul style="list-style-type: none">• Division of Metabolism, University Children's Hospital Zurich• Molecular Systems Biology and BioMedical Proteomics Platform, ETH Zurich• Genome Center Health 2030, Geneva• Biomedical Informatics, Department of Computer Science, ETH Zürich
Short Summary	Methylmalonic aciduria is a rare, inherited metabolic disease that may be deadly in the newborn or childhood period and is currently without a cure. We are investigating the causes and disease processes of methylmalonic aciduria by combining clinical and biochemical information with a multi-omic investigation of patient tissue. We expect the integration of these diverse information types to lead to identification of as yet unknown or poorly understood disease mechanisms and ultimately to novel individualized therapeutic options.
Background	Inherited metabolic diseases are individually rare, but collectively common. Methylmalonic aciduria (MMA) is a typical inherited metabolic disease whereby patients frequently present in the first few days of life and, if left untreated, may progress to coma and death. Those patients who survive into later life often have long-term organ-specific complications, including kidney failure, severe neurological problems, and impaired vision. Although the monogenic causes of MMA are known, there is currently no cure. The development of causative treatments has been hindered in part by a lack of understanding of the dysfunction caused by disease at the cellular level and how this relates to disease progression in individual patients.
Goal	This pioneer project on MMA aims to collect a multidimensional bio-molecular dataset from patient cells and relate it back to the clinical and biochemical information of each patient in order to identify common and patient-specific disease mechanisms. Using hundreds of patient fibroblast samples collected over several decades, we will compare the results of whole genome sequencing, RNA sequencing, and large scale proteomics for each patient, as well metabolomics from representative patients, with their respective clinical and biochemical information taken at diagnosis. Integration of these data layers and comparison against non-affected controls will be used to find key differences caused by the disease.



Significance	Metabolic diseases are commonly understudied entities, primarily due to their rarity. This project will generate a dataset at a magnitude and precision never before used for inherited metabolic diseases. The better understanding of MMA will help guide clinical prognosis and eventually decision-making, while in parallel provide new insights into disease mechanisms which can be targeted to develop novel treatment approaches. This project may serve as a new paradigm of rare metabolic disease research and can be used as a template to study other monogenic diseases.
---------------------	---

**Deutsch**

Projekttitel	Trans-omic Analyse einer seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankung
Hauptgesuchsteller	Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner, Division of Metabolism, University Children's Hospital Zurich
Konsortium	<ul style="list-style-type: none">• Division of Metabolism, University Children's Hospital Zurich• Molecular Systems Biology and BioMedical Proteomics Platform, ETH Zurich• Genome Center Health 2030, Geneva• Biomedical Informatics, Department of Computer Science, ETH Zürich
Kurzzusammenfassung	Methylmalonazidurie ist eine seltene angeborene Stoffwechselkrankheit, welche im Neugeborenenalter einen tödlichen Verlauf nehmen kann und für welche es momentan keine heilende Therapie gibt. Mittels Kombination von klinischen und biochemischen Informationen mit Multi-omics-Daten aus Patientenzellen untersuchen wir die Ursachen und Krankheitsmechanismen der Methylmalonazidurie. Durch die Integration dieser verschiedensten Informationstypen erhoffen wir uns, die bisher schlecht charakterisierten Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und somit Ansatzpunkte für die Entwicklung von neuartigen kausalen und individualisierten Therapien zu generieren.
Hintergrund	Angeborene Stoffwechselkrankheiten sind individuell gesehen selten, in ihrer Gesamtheit aber häufig. Die Methylmalonazidurie ist eine typische solche Erkrankung. Die betroffenen Patienten werden häufig bereits in den ersten Lebenstagen symptomatisch und zeigen ohne immediate Intensivbehandlung einen schwerwiegenden Verlauf mit komatösen Zuständen und schlussendlichem Versterben. Die überlebenden Patienten zeigen im weiteren Verlauf schwere neurologische Komplikation und eine Niereninsuffizienz. Obwohl die monogene Ursache der Methylmalonazidurie bekannt ist, gibt es momentan keine heilende Therapie. Die Entwicklung von kausalen Behandlungen wurde bisher durch das mangelnde Verständnis der Krankheitsmechanismen und wie dieselben Einfluss auf den Verlauf der Krankheit nehmen, verunmöglicht.
Ziel	Dieses Pioneer Project über Methylmalonazidurie hat zum Ziel, einen multidimensionalen biomolekularen Datensatz von Patientenzellen zu sammeln und diese Informationen sinnvoll mit dem biochemischen als auch klinischen Phänotypen zu verbinden, um dadurch sowohl allgemeine als auch patientenspezifische Krankheitsmechanismen zu identifizieren. Auf der Basis von mehreren hundert Patientenzelllinien, welche über einige Jahrzehnte gesammelt wurden, werden wir <i>whole genome sequencing</i> , <i>RNA sequencing</i> , <i>proteomics</i> und <i>metabolomics</i> Ergebnisse sammeln und mit den Phänotyp-Daten vergleichen. Die Integration von den verschiedenen Datenebenen und der Vergleich zu Daten aus gesunden Zellen werden einen Einblick in die durch die Krankheit herbeigeführten biologischen Unterschiede ermöglichen.



Bedeutung	<p>Angeborene metabolische Krankheiten werden in der Wissenschaft zumeist vernachlässigt – vor allem aufgrund ihrer Seltenheit. Dieses Projekt leistet mit dem beschriebenen Datensatz bezüglich Umfang und Präzision wahrlich Pionierarbeit und ist mit nichts Bisherigem im Forschungsfeld der seltenen metabolischen Krankheiten zu vergleichen. Das bessere Verständnis der Methylmalonazidurie wird es in der Klinik ermöglichen, exaktere Prognosen abzugeben und besser balancierte Entscheidungsfindungen zu ermöglichen. Zugleich wird das genauere biomolekulare Verständnis der Krankheit die Grundlage für die Entwicklung von neuen Therapieansätzen bieten. Darüber hinaus kann dieses Pioneer Project paradigmatisch für andere seltene metabolische Krankheiten als Vorlage dienen.</p>
------------------	---

**Français**

Titre du projet	Analyse trans-omique d'une erreur innée rare du métabolisme
Requérant principal	Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner, Division du Métabolisme, Hôpital Universitaire de Pédiatrie de Zurich
Consortium	<ul style="list-style-type: none">• Division du Métabolisme, Hôpital Universitaire de Pédiatrie de Zurich• Département de Biologie Moléculaire des Systèmes et Plateforme de Protéomique BioMédicale, ETH Zurich• Centre de Génomique Health 2030, Genève• Informatique Biomédicale, Département de Science Informatique, ETH Zürich
Résumé	L'acidurie méthylmalonique est une maladie métabolique rare et génétiquement transmise qui peut être mortelle chez le nouveau né et l'enfant et qui est actuellement sans traitement curatif. Nous analysons les causes et le processus morbide de l'acidurie méthylmalonique en combinant des informations cliniques et biochimiques avec une analyse multi-omique des tissus des patients. Nous nous attendons à ce que l'intégration de ces diverses informations amène à l'identification de mécanismes pathogéniques inconnus ou mal compris et en fin de compte à de nouvelles options thérapeutiques individualisées.
Contexte	Les maladies héréditaires du métabolisme sont individuellement rares mais fréquentes dans leur ensemble. L'acidurie méthylmalonique (AMM) est une maladie héréditaire typique du métabolisme qui apparaît fréquemment dans les premiers jours de la vie néonatale et qui peut évoluer vers le coma et la mort, si elle n'est pas traitée. Les patients qui survivent plus longtemps ont souvent des complications au niveau d'organes spécifiques comme des insuffisances rénales, des troubles neurologiques sévères et des troubles de la vision. Bien que les causes monogéniques de l'AMM soient connues, il n'existe pas de traitement curatif. Le développement de traitements a été empêché en partie en raison d'un manque de compréhension des dysfonctions pathologiques au niveau cellulaire et de leur relation à la progression de la maladie chez des patients donnés.
But	Le projet pionnier sur l'AMM vise à collecter une base de données multidimensionnelle bio-moléculaire des cellules de patients et à la relier aux données cliniques et biochimiques de chaque patient afin d'identifier des mécanismes pathologiques communs et spécifiques à chaque patient. En utilisant des fibroblastes de centaines de patients collectés sur plusieurs décennies, nous allons comparer pour chaque patient les séquençages de génome, d'ARN et protéomiques à large échelle, ainsi que le métabolome de patients représentatifs, avec leurs informations cliniques et biochimiques au moment du diagnostic. L'intégration de ces niveaux de données et la comparaison avec des contrôles sains sera utilisée pour trouver des différences causées par la maladie.



Importance	<p>Les maladies métaboliques sont peu étudiées de par leur rareté. Ce projet va générer une base de données d'une taille et d'une précision jamais atteinte pour une maladie héréditaire du métabolisme. Une meilleure compréhension de l'AMM aidera le pronostic clinique et en fin de compte la prise de décision tout en fournissant de nouvelles connaissances du mécanisme pathogénique ouvrant la voie à de nouveaux traitements. Ce projet peut servir de nouveau paradigme pour des recherches sur les maladies métaboliques rares et peut servir de modèle pour l'étude d'autres maladies monogéniques.</p>
-------------------	--