



Deutsche Version (siehe unten)

Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	Spatial transcriptomics and molecular stratification of cancer patients using pathology images
Main applicant	Rätsch, Gunnar ETH Zürich, USZ
Consortium	Koelzer, Viktor UZH, USZ
Short Summary	<p>Digital pathology is an established technology for cancer diagnosis in hospitals. The patterns and structures (morphology) in tumor tissue samples are central for categorizing cancer patients in broad prognostic groups, but the utility for personalized treatment is limited. With the emergence of next-generation sequencing (NGS) and single-cell genomic profiling technologies, we can now obtain a molecular understanding of cancer at the level of the individual patient with strong predictive value. In this iDoc study, we design two novel workstreams (WS) in close collaboration between the professorship for Computer-aided Image Analysis in Pathology at USZ / UZH (Koelzer) and the Biomedical Informatics Group at ETHZ (Rätsch). We investigate a) the changes in molecular signaling pathways and b) mutations in cancer genes in the context of tumor structure and form to aid the personalized diagnosis and prognosis of cancer patients. We develop methods for integrative bioinformatic analysis of molecular and morphological data. We will test the developed methods in the real-world setting of malignant melanoma and endometrial cancer (EC) in clinical patient samples.</p>
Background	<p>Recent studies indicate that the spatially-resolved gene expression profiles in cancer tissue hold the potential to predict response to treatment and patient survival. Access to a cohort of 126 malignant melanoma patients from the multi-institutional Swiss Tumor Profiler Study allows us to perform our analysis cost-effectively. The cohort provides matched digital pathology, immunohistochemistry, bulk- and single-cell RNA-seq datasets, complete clinical outcome data to develop novel spatially resolved transcriptomics methods using only the image data as an input.</p> <p>Targeted treatment of cancer patients via molecular stratification is obtained by sequencing tumor DNA. Still, it has been challenging to translate into clinical practice due to the high sequencing costs. Here, we will aim to develop novel morpho-molecular stratification methods</p>



	<p>collaborating with the TransPORTEC consortium using inexpensive, clinically established pathology images as an input. The PORTEC trials represent the world's most extensive collection of molecularly classified EC samples with complete outcome information and digital images.</p>
Goal	<p>The goal of the iDoc is to develop AI-based methods for the application to digital and molecular pathology datasets to improve the prognostication of cancer patients. The main focus will be on the following two work streams (WS), both balancing method development and translational application:</p> <p>WS1 (<i>DigPathWays</i>) aims to generate novel approaches to investigate the gene expression patterns in cancer tissue at single-cell resolution and in a spatially resolved manner using clinically established histopathology images.</p> <p>WS2 (<i>Morpho-molecular pathology</i>) will focus on developing and applying image-based classifiers for molecular subtypes based on DNA mutations in oncogenic driver genes using clinical trial samples of the PORTEC EC cohort.</p>
Significance	<p>The methods to be developed in WS1 have the potential a) to strongly reduce the cost of obtaining spatially resolved gene expression profiles, b) to be faster (anticipated turn-around in minutes, vs. days-weeks with established transcriptomics platforms), and c) for easy deployment in established digital pathology workflows.</p> <p>WS2 will a) provide the scientific community with a tool to classify research cohorts molecularly without the need for molecular tests, b) allow to generate novel biological insights into specific molecular subtypes of EC and their intra- and inter-patient heterogeneity, and will c) promote the translation of image-based precision diagnostics to histopathology workflows.</p>

**Deutsch**

Projekttitlel	Spatial Transcriptomics und molekulare Stratifizierung von Krebspatienten anhand von Pathologiebildern
Hauptgesuchsteller	Rätsch, Gunnar ETH Zürich, USZ
Konsortium	Koelzer, Viktor UZH, USZ
Kurzzusammenfassung	<p>Die digitale Pathologie ist eine etablierte Technologie zur Krebsdiagnose in Krankenhäusern. Die Muster und Strukturen (Morphologie) in Tumorgewebeproben sind zentral für die Kategorisierung von Krebspatienten in breite prognostische Gruppen, aber der Nutzen für eine personalisierte Behandlung ist begrenzt. Mittels Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und Single-Cell-Genomic-Profiling-Technologien können molekulare Daten mit hohem prognostischen und prädiktiven Wert für die personalisierte Krebstherapie gewonnen werden. In dieser iDoc Studie verfolgen wir zwei Teilprojekte (TP) in enger Zusammenarbeit zwischen der Professur für Computergestützte Bildanalyse in der Pathologie am USZ / UZH (Koelzer) und der Gruppe Biomedizinische Informatik an der ETH Zürich (Rätsch). Wir untersuchen a) die Veränderungen molekularer Signalwege und b) Mutationen in Krebsgenen im Kontext der Tumormorphologie um eine personalisierte Diagnose und Prognose von Krebspatient*innen voran zu treiben. Wir entwickeln Methoden zur integrativen bioinformatischen Analyse molekularer und morphologischer Daten. Diese Methoden werden anschliessend an realen, klinischen Daten von Patient*innen mit malignen Melanomen und Endometriumkarzinomen (EK) getestet.</p>
Hintergrund	<p>Aktuelle Studien zeigen, dass räumlich aufgelöste Genexpressionsprofile von Krebsgeweben dazu beitragen können, das Ansprechen auf eine Behandlung und die Überlebenszeit von einer an Krebs erkrankten Person vorherzusagen. Die multi-institutionelle Swiss Tumor Profiler Studie erlaubt uns Zugang zu Datensätzen einer Kohorte von 126 Melanompatient*innen mit digitalen Pathologiebildern, Immunhistochemie, Sammel- und Einzelzell RNA-Seq-Datensätze, sowie umfangreichen klinischen Annotationen für die Entwicklung neuer computergestützter prognostischer und prädiktiver Verfahren. Eine gezielte Behandlung von Krebspatienten durch molekulare Stratifizierung wird durch die Sequenzierung von Tumor-DNA und RNA erreicht. Aufgrund der hohen Sequenzierungskosten ist ein Einsatz in der klinischen Praxis nach wie vor limitiert. In diesem iDoc Projekt entwickeln wir in Zusammenarbeit mit dem transPORTEC Konsortium neue Ansatzpunkte um eine zielgerichtete Stratifizierung von Krebspatienten anhand von kostengünstigen, klinisch etablierten digitalen Pathologiebildern zu erreichen. Die PORTEC Studien sind die weltweit umfangreichste Sammlung molekular klassifizierter EK Proben mit vollständigen klinischen Daten und digitalen Bildern.</p>



Ziel	<p>Ziel des iDoc ist es, KI-basierte Methoden zur Anwendung auf digitale und molekularpathologische Datensätze zu entwickeln, um die Prognose von Krebspatienten zu verbessern. Der Schwerpunkt liegt bei zwei Teilprojekten (TP), die Methodenentwicklung und translationale Anwendung verknüpfen:</p> <p>TP1 (DigPathWays) hat zum Ziel neue Ansätze zu generieren, um orts aufgelöste Genexpressionsmuster in Krebsgewebe anhand klinisch etablierter histopathologischer Bilder zu untersuchen.</p> <p>TP2 (Morpho-molecular pathology) fokussiert auf die Entwicklung und Anwendung bildbasierter Merkmale für molekulare Subtypen basierend auf DNA-Mutationen in Onkogenen unter Verwendung von Proben aus klinischen Studien der PORTEC EC-Kohorte.</p>
Bedeutung	<p>Die zu entwickelnden Methoden aus TP1 haben das Potential a) die Kosten für die räumlich aufgelöste Untersuchung von Genexpressionsprofilen drastisch zu senken, b) schneller Ergebnisse zu liefern (erwartete Bearbeitungszeit in Minuten, vs. Tage bis Wochen mit etablierten Transkriptomik-Plattformen), und c) einfach integrierbar in etablierte digitale Pathologie Arbeitsabläufe zu sein.</p> <p>TP2 wird a) der wissenschaftlichen Gemeinschaft ein Werkzeug geben um Forschungskohorten molekular zu klassifizieren ohne weitere molekulare Tests zu benötigen, b) neue biologische Einsichten ermöglichen in spezifische molekulare Subtypen der EK und deren Intra- und Inter-Patienten-Heterogenität, und c) die Translation von bildbasierter Präzisionsdiagnostik in histopathologische Arbeitsabläufe fördern.</p>



Français

Titre du projet	Transcriptomique spatiale et stratification moléculaire chez les patients cancéreux d'après les prises de vues pathologiques
Requérant principal	Rätsch, Gunnar ETH Zürich, USZ
Consortium	Koelzer, Viktor UZH, USZ
Résumé	<p>La pathologie numérique est une technologie établie pour le diagnostic du cancer dans les hôpitaux. Les schémas et structures (morphologie) des prélèvements de tissus tumoraux sont centraux dans la caractérisation des patients atteints de cancer en larges groupes de pronostic, mais son utilité est limitée pour un traitement personnalisé. Grâce à un séquençage Next-Generation (NGS) et des technologies Single-Cell-Genomic-Profilig, des données moléculaires peuvent être obtenues, ayant une grande valeur pour le pronostic et les prévisions de la thérapie cancéreuse personnalisée. Dans cette étude iDoc, nous poursuivons deux projets partiels (TP) en collaboration étroite entre les professeurs d'analyse informatique d'imagerie pathologique de l'USZ / UZH (Koelzer) et le groupe d'informatique biomédicale à l'ETH Zürich (Rätsch). Nous examinons a) les modifications des chemins de signaux moléculaires et b) les mutations dans les gènes de cancer dans le contexte de la morphologie des tumeurs, afin de progresser dans l'établissement d'un diagnostic et pronostic personnalisé chez les patients et patientes cancéreux. Nous mettons au point des méthodes d'analyse bio-informatiques intégratives de données moléculaires et morphologiques. Ces méthodes sont ensuite testées sur des données réelles et cliniques de patients et patientes atteints de mélanomes malins et d'endométriocarcinomes (EK).</p>
Contexte	<p>Des études actuelles montrent que des profils d'expression de gènes de tissus cancéreux déterminés dans l'espace peuvent contribuer à prévoir la réaction au traitement et le temps de survie d'une personne atteinte de cancer. L'étude multi-institutionnelle Swiss Tumor Profiler nous donne l'accès aux données d'un groupe de 126 patients et patientes atteints d'un mélanome avec leurs imageries pathologiques, l'histochimie immunitaire, les données de DNAséq des cellules, ainsi que de nombreuses annotations cliniques relatives au développement de nouveaux procédés informatiques pour le pronostic et la prévision.</p> <p>Un traitement ciblé des patients cancéreux par une stratification moléculaire est possible par le séquençage de DNA et RNA tumoral. Comme le séquençage est très coûteux, son emploi dans la pratique clinique reste limité. Dans ce projet iDoc, nous mettons au point, en collaboration avec le consortium transPORTEC de nouveaux principes pour atteindre une stratification ciblée de patients cancéreux d'après des imageries pathologiques numériques économiques et cliniquement établies. Les études PORTEC sont le groupe de prélèvements EK à classification moléculaire avec des données cliniques complètes et des prises de vues numériques le plus grand au niveau mondial.</p>



But	<p>Le but de cet iDoc est de mettre au point des méthodes sur la base de IA pour les appliquer sur des données numériques et de pathologie moléculaire, afin d'améliorer le pronostic des patients cancéreux. Le point principal en est représenté par deux projets partiels (TP), qui réunissent le développement de méthodes et une application translationnelle :</p> <p>TP1 (DigPathWays) a pour but de générer de nouveaux principes pour examiner des modèles d'expression de gènes dans un espace déterminé, sur des prélèvements de tissus cancéreux d'après des vues établies d'histopathologie.</p> <p>TP2 (Morpho-molecular pathology) se concentre sur le développement et l'application de particularités basées sur des prises de vues pour les sous-types moléculaires, sur la base de mutations DNA dans les oncogènes, en utilisant des prélèvements d'études cliniques du groupe PORTEC EC.</p>
Importance	<p>Les méthodes mises au point par TP1 ont le potentiel a) de diminuer considérablement les coûts pour les examens dans un espace déterminé des profils d'expression de gènes b) de fournir des résultats plus rapidement (temps de travail attendu en minutes, au lieu de jours et semaines avec les plateformes transcriptomiques établies et c) d'être des étapes de travail facilement intégrables dans les processus de la pathologie informatique.</p> <p>TP2 sera a) pour la communauté scientifique un outil pour la classification moléculaire des groupes sans avoir besoin de tests moléculaires supplémentaires, b) permettre de nouvelles connaissances biologiques dans des sous-types moléculaires spécifiques d'EK et l'hétérogénéité intra et inter patients et c) facilitera la translation de diagnostics de précision basés sur les prises de vues dans les phases de travail histopathologiques.</p>