



Deutsche Version (siehe unten)

Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	Non-invasive assessment of intestinal composition and function with transcriptional recording sentinel cells
Main applicant	Prof. Randall J. Platt, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich
Consortium	Prof. Dr. med. Andrew Macpherson, Gastroenterology, University Hospital (Inselspital), University of Bern Prof. Uwe Sauer, Department of Biology, ETH Zurich Prof. Christophe Lacroix, Department of Health Sciences and Technology, ETH Zurich
Short Summary	You are what you eat, and yet, we know little about how what you eat influences your health as a unique individual. Understanding this relationship is however paramount as diet and gut function are broadly and strongly linked to health and disease, including: development, aging, cancer, diabetes, and even neuropsychiatric disorders. If we could faithfully monitor the composition and function of the gut throughout time in individual people we could build a mechanistic understanding of this linkage and guide healthy and diseased individuals to their desired health outcomes. We recently created a radically new technology to fill this gap – an engineered bacterium that traverses the gastrointestinal tract while recording rich and quantitative information describing gut composition and function along the length of the intestine, which is revealed through the non-invasive sampling and sequencing of the engineered bacteria in feces. Leveraging results from preclinical animal studies, we believe that we can operationalize our engineered bacteria as non-invasive diagnostics.
Background	Intestinal function is central to the absorption of nutrients in the diet and can be disturbed either by intestinal disease or by malnutrition resulting from a diet that contains insufficient and/or excess nutrients. Over 800 million people globally suffer from calorie or micronutrient insecurity, which particularly affects growth, development, and immunity. Approaches to assess the composition of the intestine are thus central to ensure health and diagnose disease. Clinical methods for assessing nutrition are however mainly indirect and/or require fasting or purging. Therefore, the challenge remains to have a non-invasive system to faithfully sense nutrients in fed and fasted individuals at the actual sites of nutrient uptake in the intestine.
Goal	While our ultimate goal is to introduce the engineered bacteria directly into human patients, the next key decision point, and the focus of our PHRT project, involves extensive characterization of the technology in human patient samples cultured in the laboratory. The use of human



	<p>sample cultures allows us to characterize the technology in a clinical context, which will be a critical element in meeting the extensive regulatory requirements required to deploy the system directly in patients. Towards accomplishing these objectives, we will specifically establish the human sample culture system and characterize our living diagnostic technology in multiple clinical contexts.</p>
Significance	<p>We envision that our technology may provide a ground-breaking approach to understanding and diagnosing diseases in humans where current approaches fall considerably short. If we are able to demonstrate the value of our technology in this setting, it will be a game changer in (personalized) human diagnostics and open up the door to a tremendously broad range of clinical applications.</p>

**Deutsch**

Projekttitle	Nicht-invasive Bewertung der Darmzusammensetzung und -funktion mit transkriptionsaufzeichnenden Sentinelzellen
Hauptgesuchsteller	Prof. Randall J. Platt, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zürich
Konsortium	Prof. Dr. med. Andrew Macpherson, Gastroenterology, University Hospital (Inselspital), University of Bern Prof. Uwe Sauer, Department of Biology, ETH Zurich Prof. Christophe Lacroix, Department of Health Sciences and Technology, ETH Zurich
Kurzzusammenfassung	Du bist, was du isst – und doch wissen wir nur wenig darüber, wie Essen unsere individuelle Gesundheit beeinflusst. Dieses Verständnis ist jedoch von grösster Bedeutung, da Ernährung und Darmfunktion in einem engen Zusammenhang mit Gesundheit und Krankheit stehen, einschliesslich Entwicklung, Alterung, Krebs, Diabetes und sogar neuropsychiatrischen Störungen. Um ein mechanistisches Verständnis dieses Zusammenhangs zu entwickeln und konkrete Handlungsanweisungen an Gesunde und Kranke zu geben, müssen wir Zusammensetzung und Funktion des Darms von Individuen über einen längeren Zeitraum hinweg überwachen können. Unsere völlig neue Technologie schliesst diese Lücke – ein gentechnisch verändertes Bakterium, das den Magen-Darm-Trakt durchwandert und dabei umfangreiche und quantitative Informationen über die Zusammensetzung und Funktion des Darms entlang der gesamten Länge des Darms aufzeichnet. Diese Information wird nicht-invasiv durch Sequenzierung von Stuhlproben ermittelt. Die geplanten präklinischen Tierstudien sind essentiell, um unsere gentechnisch veränderten Bakterien als nicht-invasive Diagnostika einzusetzen.
Hintergrund	Die Darmfunktion ist von zentraler Bedeutung für die Aufnahme von Nährstoffen aus der Nahrung und kann entweder durch Darmerkrankungen oder durch Mangelernährung infolge einer Ernährung mit unzureichendem und/oder übermässigem Nährstoffgehalt gestört werden. Weltweit leiden mehr als 800 Millionen Menschen an Kalorien- oder Mikronährstoffmangel, was sich insbesondere auf Wachstum, Entwicklung und Immunität auswirkt. Ansätze zur Beurteilung der Zusammensetzung des Darms sind daher von zentraler Bedeutung für die Gewährleistung der Gesundheit und die Diagnose von Krankheiten. Klinische Methoden zur Beurteilung der Ernährung sind jedoch hauptsächlich indirekt und/oder erfordern Fasten oder Entschlackung. Daher besteht die Herausforderung nach wie vor darin, ein nicht-invasives System zu entwickeln, mit dem die Nährstoffe bei ernährten und nüchternen Personen an den tatsächlichen Stellen der Nährstoffaufnahme im Darm genau erfasst werden können.
Ziel	Unser Ziel ist es, die gentechnisch veränderten Bakterien direkt in menschliche Patienten einzubringen. Der nächste wichtige Entscheidungspunkt und Schwerpunkt unseres PHRT-Projekts ist die



	<p>umfassende Charakterisierung der Technologie in menschlichen Patientenproben, die im Labor gezüchtet wurden. Die Verwendung menschlicher Probenkulturen ermöglicht es uns, die Technologie in einem klinischen Kontext zu charakterisieren, was ein entscheidendes Element für die Erfüllung der umfangreichen behördlichen Anforderungen sein wird, die für den direkten Einsatz des Systems bei Patienten erforderlich sind. Um diese Ziele zu erreichen, werden wir speziell das System für die Kultur menschlicher Proben etablieren und unsere lebende Diagnosetechnologie in verschiedenen klinischen Kontexten charakterisieren.</p>
Bedeutung	<p>Wir erwarten, dass unsere Technologie einen bahnbrechenden Ansatz für das Verständnis und die Diagnose von Krankheiten beim Menschen bieten kann, bei denen die derzeitigen Ansätze deutlich zu kurz greifen. Wenn wir in der Lage sind, den Wert unserer Technologie in diesem Umfeld zu demonstrieren, wird sie einen Wendepunkt in der (personalisierten) Humandiagnostik darstellen und die Tür zu einem enorm breiten Spektrum klinischer Anwendungen öffnen.</p>

**Français**

Titre du projet	Evaluation non-invasive de la composition et de la fonction intestinale par des cellules sentinelles capables de transcription
Requérant principal	Prof. Randall J. Platt, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zürich
Consortium	Prof. Dr. med. Andrew Macpherson, Gastroenterology, University Hospital (Inselspital), University of Bern Prof. Uwe Sauer, Department of Biology, ETH Zürich Prof. Christophe Lacroix, Department of Health Sciences and Technology, ETH Zürich
Résumé	<p>Tu es ce que tu manges – pourtant, nous ne connaissons que peu de choses sur l'influence de la nutrition sur notre santé individuelle. Cependant, cette compréhension est de grande importance car la nutrition et la fonction intestinale sont en relation étroite avec la santé et la maladie, y compris le développement, le vieillissement, le cancer, le diabète et même des dérangements neuropsychiatriques. Afin de mieux comprendre la mécanistique de ces rapports et de pouvoir donner des instructions concrètes aux personnes saines et malades, nous devons pouvoir observer la composition et la fonction intestinale chez des individus pendant une période assez longue. Notre technologie tout à fait inédite comble cette lacune – une bactérie à la génétique modifiée qui suit le transit intestinal du début à la fin et enregistre une grande quantité de différentes informations sur la composition et la fonction intestinale sur toute la longueur de l'intestin. Cette information se fait de façon non-invasive par des séquences de prélèvements de selles. Les études animales prévues sont essentielles afin d'utiliser nos bactéries à la génétique modifiée en tant que méthode de diagnostic non-invasif.</p>
Contexte	<p>La fonction intestinale est d'importance essentielle pour l'assimilation des éléments nutritifs et peut être troublée soit par des maladies intestinales, soit par des carences nutritionnelles ou au contraire, des excès. Dans le monde entier, plus de 800 millions de personnes souffrent d'une carence en calorie ou en micro-nutriments, ce qui se répercute en particulier sur la croissance, le développement et l'immunité. Donc, des méthodes permettant l'évaluation de la composition intestinale sont d'importance centrale pour la santé et le diagnostic de maladies. Cependant, les méthodes cliniques d'évaluation de la nutrition sont principalement indirectes et/ou exigent le jeûne total ou partiel. C'est pourquoi le défi demeure de mettre au point un système non-invasif, par lequel on peut enregistrer de manière exacte à quel endroit de l'intestin se fait l'absorption des aliments, sur des personnes à jeun ou pas.</p>
But	<p>Notre but est d'introduire directement chez des patients les bactéries à la génétique modifiée. Un point central de notre projet PHRT est la caractérisation complète de la technologie sur des prélèvements humains cultivés en laboratoire.</p> <p>L'utilisation de prélèvements provenant de cultures humains nous permet de caractériser la technologie dans un contexte clinique, ce qui</p>



	<p>sera un élément décisif pour le respect des nombreuses exigences officielles nécessaires à l'utilisation directe de ce système chez les patients. Pour atteindre ces buts, nous établirons le système pour les cultures de prélèvements humains, et caractériserons notre technologie de diagnostic vivante dans différents contextes cliniques.</p>
Importance	<p>Nous nous attendons à ce que notre technologie ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension et le diagnostic de maladies chez des personnes pour lesquelles les connaissances actuelles sont insuffisantes. Si nous sommes en mesure de démontrer la valeur de notre technologie dans ce secteur, elle sera décisive dans le diagnostic humain (personnalisé) et ouvrira la porte à un large spectre d'applications cliniques.</p>