



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

## Lay Summary

<b>Project title</b>	Transposable elements as cancer biomarkers and therapeutic targets
<b>Main applicant</b>	Trono Didier, Prof., EPFL
<b>Consortium</b>	EPFL Lausanne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
<b>Short Summary</b>	<p>Our genome contains a vast amount of virus-related sequences. Over 4 million fragments of our DNA derive from mobile genetic elements, some of which once were viruses that infected the germ line of our ancestors. These transposable elements (TEs) outnumber genes by two orders of magnitude (&gt; 4 million versus ~25'000 genes).</p> <p>It has recently come to the fore that, a fraction of them are still transcriptionally active in adult tissues and provide unique molecular signatures, high density "barcodes" of cellular states in health and disease. This opens up the prospect of identifying novel, uncharted RNA biomarkers in a huge pool of elements spanning up to 80% of the genome (in comparison to 1.5% for protein coding genes) with broad applications in precision oncology.</p>
<b>Background</b>	<p>Transposable elements (TEs) may contribute up to 80% of the human genome. Long considered as junk DNA, this so-called endovirome is now recognized as an essential motor of evolution. Over the last few years, we developed a leading expertise in the extraction and analysis of TE-derived information (TEDI). This allowed us to uncover that tens of thousands of TE loci are expressed in all examined human tissues, from embryonic stem cells to terminally differentiated neurons, that they are under exquisite control by a large family of developmental stage- and tissue-restricted modulators, and that they exert profound regulatory influences on the expression of cellular genes. We further determined that the sum of TE-derived transcripts, which we coined the transposcriptome, provides a high-density barcode for cell identity, differentiation level and activation status, with a far greater precision than its gene-based counterpart.</p> <p>Turning to cancer, we obtained data indicating that TEDI can be an unmatched source of biomarkers and specific neo-antigens for targeting by immunotherapy.</p>
<b>Goal</b>	<p>The present proposal aims at capitalizing on these preliminary data and on our analytical know-how to join forces with computer scientists of the Swiss Data Science Center and with clinicians involved in cancer care in order to mature TE-targeting technology (TETT) into a pillar of personalized health and individualized management in the field of oncology.</p>



<b>Significance</b>	<p>Specifically, we plan to demonstrate that TETT-generated TE-derived-information (TEI) is particularly well suited to obtain cancer biomarkers that display high specificity, sensitivity, robustness and precision for the assignment of cancer cells to specific subcategories, whether tissue of origin, tumor type, tumor stage, predicted response to therapy. Owing to their abundance in the genome and largely uncharted status, TEs provide a unique opportunity for diagnostics.</p> <p>In addition, we believe TEI will open crucial novel therapeutic avenues in oncology. Indeed, TEs represent a unique source of targets for both pharmacological treatment of cancer and immunotherapy through identification of neo- antigens. This project will thus serve as seed for the establishment of TETT as a certified technology, paving the way to its industrialization and broad utilization in precision medicine and individualized management in the field of cancer.</p>
---------------------	---

**Deutsch**

<b>Projekttitle</b>	Transposomen als Quelle von Krebs-Biomarkern und therapeutischen Zielen in der Onkologie
<b>Hauptgesuchssteller</b>	Trono Didier, Prof., EPFL
<b>Consortium</b>	EPFL Lausanne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
<b>Kurzzusammenfassung</b>	<p>Unser Genom enthält eine grosse Anzahl von virusähnlichen Sequenzen. Mehr als 4 Millionen Fragmente unserer DNA stammen von beweglichen genetischen Elementen ab, von denen einige einst Viren waren, welche die Keimbahn unserer Vorfahren infizierten. Diese Transposomen (transposable elements, TE) sind viel zahlreicher als die Gene in unserem Genom vertreten (&gt; 4 Millionen TEs versus ~25'000 Gene). Wir haben kürzlich festgestellt, dass viele TEs trotz ihrer Unfähigkeit zur Transponierung (Sprung) transkriptionsaktiv bleiben und einzigartige molekulare Signaturen, also quasi grossflächige «Barcodes», liefern. Diese «Barcodes» sind spezifisch für physiologische oder pathologische Zellzustände. Dies eröffnet die Möglichkeit, noch unbekannte neue RNA-Biomarker aus einem riesigen Pool von Elementen zu identifizieren, die bis zu 80% des Genoms abdecken (im Vergleich zu 1,5% bei proteincodierenden Genen) und dadurch breite Anwendungen in der personalisierten Onkologie finden.</p>
<b>Hintergrund</b>	<p>Transposome (transposable elements, TE) können bis zu 80% des menschlichen Genoms ausmachen. Lange Zeit als «DNA-Müll» betrachtet, wird dieses «Endoviom» heute als wesentlicher Motor der Evolution angesehen. In den letzten Jahren haben wir ein führendes Know-how in der Extraktion und Analyse von TE-basierten Informationen (TEI) aufgebaut. Dadurch fanden wir heraus, dass Zehntausende von TE-Integrierten in allen untersuchten menschlichen Geweben exprimiert werden, von embryonalen Stammzellen bis hin zu terminal differenzierten Neuronen, und dass sie von einer grossen Gruppe von spezifischen Entwicklungsmodulatoren oder verschiedenen Geweben unterliegen, die tiefgreifende Einflüsse auf die Expression von Zellgenen ausüben. Wir haben ferner festgestellt, dass die Summe der von TE abgeleiteten Transkripte, die wir das Transposkriptom nennen, einen hochdichten «Barcode» liefert, der die Zellidentität, den Differenzierungsgrad oder den Aktivierungsstatus darstellt, und zwar mit einer höheren Genauigkeit als allein auf der Grundlage der Genexpression. Gewonnene Daten deuten darauf hin, dass PDDs in der Onkologie sehr nützlich sein können, da sie eine beispiellose Quelle von Biomarkern und spezifischen Neoantigenen bieten, die durch eine Immuntherapie gezielt eingesetzt werden können.</p>
<b>Ziel</b>	Das vorliegende Projekt zielt darauf ab, die vorläufigen Daten und unser analytisches Know-how in Zusammenarbeit mit den an der Krebsbehandlung beteiligten Informatikern und Klinikern des Swiss Data



	Science Center (SDSC) zu nutzen, um unsere TE-basierte Technologie (TETT) zu einer wichtigen Säule der personalisierten Medizin (precision medicine) im Bereich der Onkologie auszubauen.
<b>Bedeutung</b>	<p>Wir möchten zeigen, dass die von unserer TETT-Technologie erzeugten TE-basierten Informationen (TEDI) besonders geeignet sind, um Krebs-Biomarker mit hoher Spezifität, Empfindlichkeit, Robustheit und Genauigkeit zu erhalten. Dabei werden Krebszellen bestimmten Unterkategorien zugeordnet: Gewebeursprung, Tumortyp, Tumorstadium, vorhergesagtes Ansprechen auf die Behandlung. Aufgrund ihrer Fülle im Genom und der Tatsache, dass sie unbekannt sind, bieten TEs eine einzigartige Chance für die Diagnostik. Darüber hinaus glauben wir, dass TEDI entscheidende neue therapeutische Wege in der Onkologie eröffnen wird. Tatsächlich stellen TEs eine einzigartige Quelle von Targets für die pharmakologische Behandlung von Krebs und die Immuntherapie durch die Identifizierung von Neoantigenen dar. Dieses Projekt wird folglich als Basis für die Etablierung von TETT als zertifizierte Technologie dienen und den Weg für die Industrialisierung und den breiten Einsatz in der personalisierten Medizin (precision medicine) und dem personalisierten Management im Bereich der Onkologie ebnen.</p>

**Français**

<b>Titre du projet</b>	Les éléments transposables (TE) comme source de biomarqueurs et cibles thérapeutiques en oncologie
<b>Requérant principal</b>	Trono Didier, Prof., EPFL
<b>Consortium</b>	EPFL Lausanne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
<b>Résumé</b>	<p>Notre génome contient une grande quantité de séquences apparentées à de l'ADN viral. Plus de 4 millions de fragments de notre ADN proviennent d'éléments génétiques mobiles, dont certains étaient autrefois des virus ayant infecté la lignée germinale de nos ancêtres. Ces éléments transposables (TE) sont beaucoup plus nombreux que les gènes dans notre génome (&gt; 4 millions contre ~ 25 000 gènes). Nous savons depuis peu que malgré leur incapacité à transposer (sauter), de nombreux TE demeurent actifs sur le plan transcriptionnel et fournissent des signatures moléculaires uniques, des «codes-barres» d'une grande densité. Ces «codes-barres» sont spécifiques d'états cellulaires physiologiques ou pathologiques. Cela ouvre la perspective d'identifier de nouveaux biomarqueurs ARN non recensés dans un vaste pool d'éléments couvrant jusqu'à 80% du génome (par rapport à 1,5% pour les gènes codant pour des protéines) avec de multiples applications en oncologie de précision.</p>
<b>Context</b>	<p>Les éléments transposables (TE) pourraient constituer jusqu'à 80% du génome humain. Longtemps considérés comme de l'ADN «poubelle», cet «endovirome» est désormais reconnu comme un moteur essentiel de l'évolution. Au cours des dernières années, nous avons développé une expertise de premier plan dans l'extraction et l'analyse des informations dérivées de TEs (TEDI). Cela nous a permis de découvrir que des dizaines de milliers d'intégrants TE sont exprimés dans tous les tissus humains examinés, des cellules souches embryonnaires aux neurones différenciés en phase terminale; et sont soumis à un contrôle précis par une grande famille de modulateurs spécifiques de stades de développement ou de différents tissus exerçant de profondes influences régulatrices sur l'expression des gènes cellulaires. Nous avons en outre déterminé que la somme des transcrits dérivés de TE, que nous appelons le transposcriptome, fournit un «code-barres» d'une grande densité représentant l'identité cellulaire, le stade de différenciation ou le statut d'activation, avec une plus haute précision que sur la base de l'expression génique seule.</p> <p>Nous avons obtenu des données indiquant que les TEDI peuvent être très utiles en oncologie en offrant une source inégalée de biomarqueurs et de néo-antigènes spécifiques pouvant être ciblés par l'immunothérapie.</p>
<b>But</b>	La présente proposition vise à capitaliser sur ces données préliminaires et sur notre savoir-faire analytique en association avec les informaticiens



	du Swiss Data Science Center et aux cliniciens impliqués dans le traitement du cancer, afin de faire évoluer notre technologie basée sur les TEs (TETT) en un pilier de la santé personnalisée dans le domaine de l'oncologie.
<b>Importance</b>	<p>Plus précisément, nous prévoyons de démontrer que les informations dérivées de TE (TEDI) générées par notre technologie TETT sont particulièrement adaptées pour obtenir des biomarqueurs du cancer avec une spécificité, une sensibilité, une robustesse et une précision élevées. Ceci pour affecter des cellules cancéreuses à des sous-catégories spécifiques, à une origine tissulaire, un type de tumeur, un stade tumoral, une réponse prédite au traitement. En raison de leur abondance dans le génome et du fait qu'ils sont méconnus, les TE offrent une opportunité unique pour le diagnostic.</p> <p>De plus, nous pensons que la TEDI ouvrira de nouvelles voies thérapeutiques cruciales en oncologie. En effet, les TE représentent une source unique de cibles pour le traitement pharmacologique du cancer et l'immunothérapie par l'identification de néo-antigènes. Ce projet servira donc de base pour l'établissement de la TETT en tant que technologie certifiée, ouvrant la voie à son industrialisation et à son utilisation généralisée en médecine de précision et en gestion personnalisée dans le domaine du cancer.</p>