



Deutsche Version (siehe unten)

Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	Novel tools for quantitative pathology : testing the prognostic value of stromal evolution in hematopoietic malignancies
Main applicant	NAVEIRAS, Olaia SNSF Assistant Professor, MD/PhD ISREC & Institute of Bioengineering Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)
Consortium	DE LEVAL, Laurence Full Professor, MD/PhD Director, Clinical Pathology, Institut Universitaire de Pathologie Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne (UNIL)
Short Summary	Hematopoietic stem cells reside within the bone marrow and are responsible for the production of all circulating blood cells. When hematopoiesis goes awry, a leukaemia may develop. Nevertheless the effect of the marrow stromal compartment, composed by fibroblastic, adipocytic and bone precursors in intimate proximity with the blood forming cells, has been largely unexplored. By combining quantitative pathology and bone marrow biology, a better and patient-specific understanding of the role of the stroma in leukemia should give new possibilities for the care of patients with hematological malignancies.
Background	The study of bone marrow stroma, has captured much attention from the stem cell community for different reasons. Firstly, stromal cells originating from the bone marrow have been shown to be capable of reducing inflammation and facilitating tissue regeneration. Specific subpopulations of cells have also been shown necessary as microenvironmental components for the survival of hematopoietic stem cells, and recent studies have further demonstrated in mice that the stroma cells responsible for the formation of trabecular bone can induce <i>de novo</i> leukaemia. Nevertheless, the human bone marrow stroma has not been thoroughly characterized in situ. Except for myeloproliferative disorders, no studies have yet correlated the quality of the bone marrow stroma to the probability of response to chemotherapy or of disease recurrence in haematological malignancies.
Goal	In this project, we aim to define in a quantitative manner a set of morphological features and specific biomarkers, compatible with clinical procedures, which will be used to define the “quality” of the non-hematopoietic bone marrow stroma beyond the abundance of reticulin fibers, and tested as prognostic biomarkers for acute leukaemia. Specifically, we aim to (i) validate a novel Digital Quantitative Pathology tool to reproducibly quantify the human bone marrow. In parallel (ii) we will test and compare a large panel of human stromal antibodies and RNA probes originating both from the literature, and from single cell RNAseq data produced through our active collaboration with the EPFL Laboratory of Systems Biology and Genetics to produce a defined panel



	<p>of bone marrow stroma “quality” markers. Finally, (iii) we will test our resulting plug-in and stromal panel in consecutive bone marrow biopsies from patients undergoing chemotherapy for the treatment of acute leukaemia, so as to determine their combined prognostic value.</p>
Significance	<p>A better understanding of the bone marrow stroma, informed by quantitative, in situ, and unbiased single-cell approaches, has important implications both for a better comprehension of the normal physiology of hematopoiesis and for generating new biomarkers that can predict disease relapse in hematological diseases as deadly as acute leukemia. Best standard of care is already defined in a personalized manner either through the molecular/cytogenetic risk of the initial disease or through the percentage of residual disease detectable after standard chemotherapy. Better markers to predict high-risk disease or to anticipate disease are of high societal impact. Given that, the bone marrow stroma is directly influenced by leukemic cells, this project will most likely open new avenues in the monitoring of hematological malignancies and/or in the development of novel adjuvant strategies for the treatment of acute leukemia. Specifically, a better understanding of the immune-suppressive components of the bone marrow stroma may help predict the response to novel immune-based personalized therapies.</p>

**Deutsch**

Projekttitle	Neue Methoden für die quantitative Pathologie: Prüfung des prognostischen Wertes der Stromaentwicklung bei hämatologischen Malignomen
Hauptgesuchsteller	NAVEIRAS, Olaia SNSF Assistant Professor, MD/PhD ISREC & Institute of Bioengineering Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)
Consortium	DE LEVAL, Laurence Full Professor, MD/PhD Director, Clinical Pathology, Institut Universitaire de Pathologie Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne (UNIL)
Kurzzusammenfassung	Im Knochenmark befinden sich hämatopoetische Stammzellen, die für die Produktion aller zirkulierenden Blutzellen verantwortlich sind. Ist die Hämatopoese gestört, kann Leukämie entstehen. Wie die Erkrankung, die sich im Knochenmark findet, ist auch das Stroma ein zentrales zu untersuchendes Element. Es hat sich überdies als wichtiger Regulator der Hämatopoese erwiesen. Durch die Kombination von Techniken der quantitativen Pathologie und der Knochenmarkbiologie soll ein besseres und patientenspezifischeres Verständnis der Rolle des Stroma bei Leukämie geschaffen werden, das wiederum neue Möglichkeiten für die Versorgung von an hämatologischen Neoplasien erkrankten Personen eröffnen.
Hintergrund	Die Erforschung des Knochenmarkstromas hat die Aufmerksamkeit der Stammzellenforschung aus verschiedenen Gründen auf sich gezogen. Zuerst wurde festgestellt, dass Knochenmark-Stromazellen in der Lage sind, Entzündungen zu reduzieren und die Geweberegeneration zu erleichtern. Eine bestimmte Subpopulation von Zellen hat sich zudem als Bestandteil einer Überlebensnische für hämatopoetische Stammzellen erwiesen. Schliesslich haben neuere Studien an Mäusen gezeigt, dass Knochenmark-Stromazellen auch eine erneute Leukämie auslösen können. Das Knochenmarkstroma beim Menschen ist jedoch noch nicht vollständig in situ charakterisiert. Mit Ausnahme der myeloproliferativen Neoplasie haben bisher keine Studien den Zusammenhang zwischen der Qualität des Knochenmark-Stromas und der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine Behandlung oder die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens von akuter Leukämie untersucht.
Ziel	Ziel dieses Projekts ist es, eine Reihe von morphologischen Merkmalen und spezifischen Biomarkern, die mit der klinischen Praxis kompatibel sind, quantitativ definieren. Mit ihnen wird die «Qualität» des nicht-hämatopoetischen Knochenmarkstroma definiert und als prognostische Biomarker bei akuter Leukämie über die gängigen Standards hinaus getestet (Quantifizierung der Anzahl der Reticulinfasern). Konkret wollen wir (i) ein neues digitales Instrument für die quantitative Pathologie validieren, um menschliches Knochenmark reproduzierbar quantifizieren zu können. Parallel dazu werden wir (ii) ein grosses Panel von



	<p>menschlichen Stroma-Antikörpern und RNA-Proben testen und vergleichen. Bei den RNA-Proben handelt es sich hierbei sowohl aus Angaben aus der Literatur wie auch um Einzelzell-RNAseq-Werte, die durch unsere aktive Zusammenarbeit mit dem EPFL Laboratory of Systems Biology and Genetics produziert wurden, um ein Panel von «Qualitäts-Markern» für Knochenmarkstroma aufzubauen. Schliesslich (iii) werden wir unser Programm für quantitative Pathologie und unser Panel von Qualitätsmarkern mit Knochenmarkbiopsien von Patienten, die sich einer Chemotherapie wegen akuter Leukämie unterziehen, testen, um deren kombinierten prognostischen Wert zu bestimmen.</p>
Bedeutung	<p>Ein besseres Verständnis des Knochenmarksstromas, gestützt durch quantitative, in situ und unvoreingenommene Einzelzell-Verfahren, birgt wichtige Implikationen sowohl für das Verständnis der normalen Physiologie der Hämatopoese als auch für die Entwicklung neuer Biomarker, mit welchen einen Krankheitsrückfall bei hämatologischen Erkrankungen vorausgesagt werden sollen, die so tödlich sind wie akute Leukämie. Die aktuelle Standardbehandlung ist bereits personalisiert, und zwar entweder durch das molekulare/zytogene Risiko zum Zeitpunkt der Diagnose oder durch den Prozentanteil der Resterkrankung, die nach der Standardchemotherapie zurückbleibt. Gleichwohl sind bessere Marker zur Vorhersage aggressiver Formen oder zur Vorhersage von Rückfällen von hoher gesellschaftlicher Bedeutung. Da das Knochenmarkstroma direkt von leukämischen Zellen beeinflusst wird, wird das vorliegende Projekt höchstwahrscheinlich neue Wege in der Überwachung von hämatologischen Erkrankungen und möglicherweise auch neue Strategien und ergänzende Massnahmen zur Behandlung ermöglichen. Ein besseres Verständnis der immunsuppressiven Komponenten des Knochenmarks könnte überdies helfen, die Reaktion auf neue personalisierte Immuntherapien vorherzusagen.</p>

**Français**

Titre du projet	Nouvel outil pour une pathologie quantitative : étude de la valeur pronostique de l'évolution du stroma dans les néoplasies hématologiques
Requérant principal	NAVEIRAS, Olaia SNSF Assistant Professor, MD/PhD ISREC & Institute of Bioengineering Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)
Consortium	DE LEVAL, Laurence Full Professor, MD/PhD Director, Clinical Pathology, Institut Universitaire de Pathologie Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne (UNIL)
Résumé	Les cellules hématopoïétiques résident dans la moelle osseuse et sont responsables de la production de toutes les cellules sanguines circulantes. Quand l'hématopoïèse déraile, une leucémie peut se développer. Comme la maladie se trouve dans la moelle osseuse, le compartiment du stroma est un élément central à étudier. Il a de plus été montré être un important régulateur de l'hématopoïèse. En combinant les techniques de la pathologie quantitative et de la biologie de la moelle osseuse, une compréhension plus précise et spécifique à chaque patient du rôle du stroma dans les leucémies devrait donner de nouvelles possibilités pour la prise en charge des patients souffrant de néoplasies hématologiques.
Context	L'étude du stroma de la moelle osseuse a attiré l'attention de la communauté de recherche en cellules souches pour différentes raisons. Premièrement, il a été découvert que les cellules du stroma de la moelle osseuse sont capables de réduire l'inflammation et faciliter la régénération tissulaire. Une sous-population spécifique de cellules a également montré être le constituant d'une niche de survie pour les cellules souches hématopoïétiques. Finalement, des études récentes ont démontré que les cellules formant le stroma de la moelle peuvent également induire une leucémie de novo. Néanmoins, le stroma de la moelle osseuse chez l'homme n'a pas encore complètement été caractérisé in situ. A part pour les néoplasies myéloprolifératives, aucune étude ne s'est encore intéressée à étudier le lien entre la qualité du stroma de la moelle et la probabilité de réponse au traitement ou de récurrence de la maladie, dans le cadre des leucémies aigües.
But	Avec ce projet, notre objectif est de définir de manière quantitative une série de caractéristiques morphologiques et des biomarqueurs spécifiques, compatibles avec la pratique clinique, qui seront utilisés pour définir la «qualité» du stroma de la moelle osseuse et testés comme marqueurs pronostiques dans les leucémies aiguës au-delà des standards actuels (quantification du nombre de fibres de réticuline). Spécifiquement, nous voulons valider un nouvel outil digital de pathologie quantitative pour pouvoir quantifier de manière reproductible la moelle osseuse humaine. En parallèle, nous allons tester et comparer un large panel d'anticorps pour le stroma ainsi que des RNA probes



	<p>provenant de la littérature et de notre collaboration avec le laboratoire Systems Biology and Genetics à l'EPFL afin de constituer un panel de marqueurs qualité pour le stroma. Pour terminer, nous testerons en combinaison notre programme de pathologie quantitative et notre panel de marqueurs de qualité sur des biopsies de moelle osseuse provenant de patients sous chimiothérapie pour une leucémie aiguë afin de déterminer leur valeur pronostique combinée.</p>
Importance	<p>Une meilleure compréhension du stroma de la moelle osseuse, en utilisant des approches quantitatives, in situ et single-cell non biaisées, a des implications importantes pour une meilleure compréhension de la physiologie hématopoïétique et pour générer de nouveaux biomarqueurs qui pourront prédire le cours des maladies hématologiques aussi mortelles que les leucémies. Le traitement standard actuel est déjà défini de façon personnalisée soit par le risque moléculaire/cytogénétique au moment du diagnostic, soit par le pourcentage de maladie résiduelle après le traitement standard. Néanmoins, de meilleurs marqueurs pour prédire les formes agressives ou pour anticiper les rechutes auraient un grand impact pour la prise en charge.</p> <p>Et sachant que le stroma de la moelle est directement influencé par les cellules leucémiques, ce projet permettra probablement de découvrir de nouvelles options de suivi des maladies hématologiques et possiblement des nouvelles stratégies pour les contrer. De plus, une meilleure compréhension des composants immunosuppresseurs de la moelle pourrait permettre de prédire la réponse aux nouveaux traitements personnalisés d'immunothérapie.</p>