



Deutsche Version (siehe Unten)
Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	Immunogenomic engineering of a T cell display platform for personalized cancer therapy
Main applicant	Dr. Rodrigo Vazquez-Lombardi, Department of Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zürich
Consortium	N/A
Short Summary	<p>Cytotoxic T cells are able to recognize and respond to tumor cells, leading to potent responses and at times complete remission from cancer. Tumor-specific T cells rely on surface proteins, known as T cell receptors (TCRs) that recognize tumor antigens and initiate a cytotoxic response against them. This has motivated the development of TCR gene therapies, in which patient's T cells are genetically modified to express tumor-reactive TCRs. However, a number of challenges still remain in scaling this approach so that it can be useful for personalized medicine. One such limitation is the slow and laborious discovery of tumor-specific TCRs. Using genome editing, this project aims to develop a high-throughput platform for the rapid screening and discovery of tumor-specific TCRs.</p>
Background	<p>The development of high-throughput single-cell sorting and sequencing technologies now allow for the identification of individual tumor-reactive TCRs. Accordingly, a number of recent studies have exploited these technologies to demonstrate the feasibility of personalized TCR gene therapy. An important bottleneck in the TCR identification process is the use of primary T cells for screening and characterization purposes. This can become largely impractical, as either freshly isolated or thawed T cell samples are required for screening steps. Thus, the development of a robust TCR screening platform would be extremely beneficial for TCR gene therapy applications. More specifically, the ability to transfer TCR repertoires into a T cell line for facile screening would be highly desirable.</p>
Goal	<p>The project is divided into three major aims: First, a T cell line will be modified using genome editing in order to generate a novel "plug-and-(dis)play" cell line. This cell line will be engineered to allow for facile TCR reprogramming and for functional screening of candidate TCRs (Aim 1). Next, tumor-infiltrating T cells directly from human cancer patients will be isolated and single-cell sequenced to determine their TCR sequences (Aim 2). Candidate tumor-specific TCRs will then be integrated into the cell line developed in Aim 1 and screened at high-throughput to discover TCRs that are specific to tumor cells (Aim 3).</p>
Significance	<p>We expect that once our platform is established, it will be utilized for the direct screening of patients TCRs. By enabling the efficient identification</p>



	<p>of tumor-reactive TCRs, we predict that our technology will translate into a valuable tool for use in the rapidly developing field of personalized TCR gene therapy.</p>
--	---

**Deutsch**

Projekttitle	Immungenomische Entwicklung eines T-Zell-Displays als Plattform zur personalisierten Krebstherapie
Hauptgesuchsteller	Dr. Rodrigo Vazquez-Lombardi, Department of Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zürich
Konsortium	N/A
Kurzzusammenfassung	Die Erkennung von Tumorzellen durch zytotoxische T-Zellen resultiert in einer wirkungsvollen Immunantwort und kann unter Umständen zur vollständigen Remission des Tumors führen. Tumorspezifische T-Zellen sind auf Oberflächenproteine, sogenannte T-Zell-Rezeptoren (TZR), angewiesen, welche Tumorantigene erkennen und eine gegen diese gerichtete zytotoxische Immunantwort induzieren. Darauf basierend wurden TZR-Gentherapien entwickelt, bei denen Patienten-T-Zellen genetisch so modifiziert werden, dass diese gezielt auf Tumorzellen reagieren. Die derzeitige Herausforderung besteht darin, diese Therapiemethode so zu gestalten, dass sie im Rahmen personalisierter Medizin Anwendung finden kann. Ein limitierender Faktor ist dabei das langsame, arbeitsaufwendige Auffinden der tumorspezifischen TZRs. Ziel dieses Projektes ist es, mit Hilfe der Genomeditierung ein High-Throughput-Screening zu entwickeln, welches zur rapiden Entdeckung tumorspezifischer TZRs führt.
Hintergrund	Mit der Etablierung von High-Throughput-Technologien zum Sortieren und Sequenzieren einzelner Zellen können individuelle tumorspezifische TZRs identifiziert werden. Mehrere aktuelle Studien haben diese Technologien bereits verwendet, um die Durchführbarkeit personalisierter TZR-Therapien zu veranschaulichen. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Verfügbarkeit frisch-isolierter bzw. aufgetauter primärer T-Zellen eine bedeutende Engstelle bei der Identifizierung und Charakterisierung von Tumor-relevanten TZRs darstellt. Folglich wäre eine robuste TZR-Screening-Plattform von enormem Vorteil für TZR-Gentherapieapplikationen. Darüber hinaus wäre es erstrebenswert, den Screening-Prozess durch den Transfer von T-Zell-Repertoires in eine geeignete T-Zelllinie zu vereinfachen.
Ziel	Dieses Projekt zielt zunächst auf die Modifizierung einer T-Zelllinie mittels Genomeditierung zur Herstellung einer Plug-and-(Dis)Play-Zelllinie ab. Diese Zelllinie wird dahingehend verändert, dass ein gezieltes Umprogrammieren der TZRs erleichtert und ein funktionsgerechtes Screening-Verfahren der TZR-Anwärter ermöglicht wird (Ziel 1). Des Weiteren werden Tumor infiltrierende T-Zellen von Krebspatienten isoliert und individuell sequenziert, um deren TZR-Sequenzen zu bestimmen (Ziel 2). Potentielle TZR-Anwärter werden im Anschluss in die Plug-and-(Dis)Play-Zelllinie integriert und mittels High-Throughput-Verfahren analysiert, was letztlich die Bestimmung tumorspezifischer TZRs ermöglicht (Ziel 3).



Bedeutung	Wir vertreten die Annahme, dass unsere Plattform unmittelbar nach ihrer Etablierung für das direkte Screening von Patienten-TZRs verwendet werden kann. Aufgrund der effizienten Identifikation tumorspezifischer TZRs gehen wir davon aus, dass sich unsere Technologie zu einem wertvollen Hilfsmittel für den Einsatz in der personalisierten TZR-Gentherapie entwickeln wird.
------------------	---

**Français**

Titre du projet	Mise au point immunogénomique d'un display de cellule T en tant que plateforme pour une thérapie personnalisée du cancer
Requérant principal	Dr. Rodrigo Vazquez-Lombardi, Department of Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zürich
Consortium	N/A
Résumé	<p>La reconnaissance des cellules tumorales par des cellules cytotoxiques T aboutit à une réponse immunitaire puissante, et peut possiblement conduire à une rémission totale de la tumeur. Les cellules T, spécifiques à la tumeur, dépendent de protéines de surface, les récepteurs de cellules T (TZR), qui reconnaissent les antigènes de tumeur et qui induisent une réponse immunitaire cytotoxique contre eux. En se basant sur cela, des thérapies génétiques TZR ont été mises au point, par lesquelles les cellules T des patients ont été modifiées génétiquement de sorte que leurs TZR réagissent spécifiquement contre les cellules tumorales. Le défi actuel réside dans le fait d'adapter ces méthodes de thérapies pour en faire une application personnalisée de la médecine. Un des facteurs limitants est que découvrir la TZR spécifique à la tumeur prend beaucoup de temps. Le but de ce projet est de mettre au point un High-Throughput screening à l'aide de l'édition de génome, qui permette de découvrir rapidement les TZR spécifiques à la tumeur.</p>
Contexte	<p>L'établissement de technologies High-Throughput permettant de trier et ordonner en séquence des cellules isolées peut conduire à l'identification de TZR individuels spécifiques aux tumeurs. Plusieurs études actuelles ont déjà utilisé ces technologies pour démontrer la faisabilité de thérapies TZR personnalisées. Cela a mis en évidence le fait que de disposer de cellules T primaires isolées fraîches ou décongelées est particulièrement intéressant lors de l'identification et de la caractérisation de TZR importants pour la tumeur. Donc, une plateforme robuste de screening TZR serait un énorme avantage pour les applications de thérapies génétiques. De plus, il serait avantageux de simplifier le processus de screening par le transfert de répertoires de cellules T dans une ligne de cellules T adaptée.</p>
But	<p>Le but initial de ce projet est de modifier une ligne de cellules T au moyen de l'édition de génomes pour obtenir une "ligne de cellules Plug-and-(Dis)Play". Cette ligne de cellules est modifiée de façon à ce qu'elle facilite une reprogrammation ciblée de TZR et rende possible un procédé de screening fonctionnel des candidats TZR (but 1). Ensuite, les cellules T tumorales infiltrantes des patients atteints de cancer sont isolées et séquencées individuellement afin de déterminer leur séquence TZR (but 2). Les candidats potentiels TZR sont ensuite intégrés dans la ligne de cellules "Plug-and-(Dis)Play" et analysées au moyen du procédé High-Throughput, ce qui finalement permet la détermination de TZR spécifiques à la tumeur (but 3).</p>



Importance	<p>Nous pensons que, dès que notre plateforme sera établie, elle pourra être utilisée pour le screening direct de TZR sur les patients.</p> <p>L'identification efficace des TZR spécifiques aux tumeurs nous laisse penser que notre technologie pourra se révéler être une aide précieuse pour la thérapie génétique TZR personnalisée.</p>
-------------------	---