

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

Project title	Second-generation microfluidic drug testing on solid tumor biopsies for guiding clinical therapy
Main applicant	Prof. Christoph A. Merten (EPFL)
Consortium	Dr. Krisztian Homicsko (CHUV Lausanne) Prof. Dr. Thorsten Cramer (RWTH Aachen University Hospital)
Short Summary	<p>We have previously developed a droplet microfluidic system enabling to test drug combinations directly on patient samples¹. Instead of using conventional large test tubes, the assays are carried out in droplets that are so small that they cannot be seen by the naked eye. Due to the miniaturized volumes, several thousand assays can be conducted on very limited primary tumor cells e.g. from solid biopsies. Based on significant international funding in the past, we were able to make the technology more robust and already started pilot experiments in the clinic. However, as none of the previous grants funded further research and tech development, the full potential of the platform has not yet been unleashed. The aim of the current proposal is to bring second-generation platforms to the bedside, enabling a much more global view on patient's response to drugs, facilitating even more physiological diagnostic "systems" approaches and to obtain orders of magnitude more data points per tumor sample.</p>
Background	<p>With ~19 million new diagnoses, 10 million deaths and total economic costs of 1.14 trillion US\$ per year, cancer is a major burden for society. One reason for the high mortality and cost is due to the fact that every tumor responds differently to medication. Even worse, tumors rapidly change their response to drugs over time and develop resistances. This leaves patients in the highly uncomfortable position to undergo suboptimal standard therapies with unclear outcome and high mortality. What is needed is a system allowing to rapidly and economically test which drug or drug combination works best on the tumor cells of a given patient, at a given point in time.</p>
Goal	<p>The current project will focus on five main aims:</p> <ul style="list-style-type: none">– integration of multiplexed cutting-edge sequencing approaches to determine the effect of all tested drug combinations in detail– identification of biomarkers that can predict therapy outcome– use of microscopic tumor slices rather than less physiological cell suspensions– upscaling and simplification of the microfluidic technology to enable routine use by non-specialized staff in the clinic or at third party diagnostic laboratories– determining the clinical benefit of the 2nd-generation platform

Participating institutions of the ETH Domain



Significance

Given that our first-generation microfluidic platform is already being used in a clinical context, the seamless inclusion of the above aims into translational efforts is guaranteed. This is further facilitated by a large network of clinical collaborators and industry contacts, with a special emphasis on strengthening the Lac Lemman area.

**Deutsch**

Projekttitle	Mikrofluidische Arzneimitteltests der zweiten Generation an Biopsien von soliden Tumoren zur Entscheidungshilfe der klinischen Therapie
Hauptgesuchsteller	Prof. Christoph A. Merten (EPFL)
Konsortium	Dr. Krisztian Homicsko (CHUV Lausanne) Prof. Dr. Thorsten Cramer (RWTH Aachen University Hospital)
Kurzzusammenfassung	<p>Wir haben bereits ein tropfenbasiertes, mikrofluidisches System entwickelt, mit welchem sich Arzneimittelkombinationen direkt an Patientenproben testen lassen. Statt herkömmliche grosse Reagenzgläser zu verwenden, werden die Tests in Tröpfchen durchgeführt, die so klein sind, dass sie von blossem Auge nicht zu erkennen sind. Aufgrund der miniaturisierten Volumina können mehrere tausend Assays an sehr wenigen primären Tumorzellen, z.B. aus soliden Biopsien, durchgeführt werden. Dank umfangreichen internationalen Fördermitteln in der Vergangenheit konnten wir die Technologie robuster gestalten und bereits mit Pilotversuchen in der Klinik beginnen. Da jedoch keine der früheren Förderungen die weitere technische Entwicklung finanzierte, konnte das volle Potenzial der Plattform noch nicht ausgeschöpft werden. Ziel des aktuellen Projekts ist es, Plattformen der zweiten Generation für den klinischen Einsatz zu entwickeln, die einen viel umfassenderen Blick auf die Reaktion des Patienten auf Medikamente ermöglichen, noch physiologischere "System"-Diagnosen ermöglichen und um Grössenordnungen mehr Datenpunkte pro Tumorprobe liefern.</p>
Hintergrund	<p>Mit rund 19 Millionen Neudiagnosen, 10 Millionen Todesfällen und wirtschaftlichen Gesamtkosten von 1,14 Billionen US-Dollar pro Jahr stellt Krebs eine grosse Belastung für die Gesellschaft dar. Ein Grund für die hohe Sterblichkeit und die hohen Kosten ist die Tatsache, dass jeder Tumor anders auf Medikamente anspricht. Noch schlimmer ist, dass Tumore ihre Reaktion auf Medikamente im Laufe der Zeit schnell ändern und Resistenzen entwickeln. Dies bringt die Patienten in die äusserst unangenehme Lage, sich suboptimalen Standardtherapien mit unklarem Ausgang und hoher Sterblichkeit zu unterziehen. Daher bedarf es dringend eines Systems, mit dem man schnell und kostengünstig testen kann, welches Medikament oder welche Medikamentenkombination zu einem bestimmten Zeitpunkt am besten auf die Tumorzellen eines bestimmten Patienten wirkt.</p>
Ziel	<p>Wir werden uns insbesondere auf fünf Hauptziele konzentrieren:</p> <ul style="list-style-type: none">– Integration modernster Multiplex-Sequenzierungsansätze, um die Wirkung aller getesteten Arzneimittelkombinationen im Detail zu bestimmen– Identifizierung von Biomarkern, die den Therapieerfolg vorhersagen können



	<ul style="list-style-type: none">– Verwendung von mikroskopischen Tumorschnitten anstelle von weniger physiologischen Zellsuspensionen– Hochskalierung und Vereinfachung der mikrofluidischen Technologie, um den routinemässigen Einsatz durch nicht spezialisiertes Personal in der Klinik oder in diagnostischen Drittlabors zu ermöglichen– Bestimmung des klinischen Nutzens der Plattform der zweiten Generation
Bedeutung	Da unsere mikrofluidische Plattform der ersten Generation bereits in einem klinischen Kontext eingesetzt wird, ist die nahtlose Einbeziehung der oben genannten Ziele in die translationalen Bemühungen gewährleistet. Erleichtert wird dies durch ein umfangreiches Netz von klinischen Kollaborationspartnern und Industriekontakten, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf der Stärkung der Lac Lemman-Region liegt.

**Français**

Titre du projet	Test pharmaceutique micro-fluide de deuxième génération sur les biopsies de tumeurs solides, dans le but d'aider à la décision thérapeutique
Requérant principal	Prof. Christoph A. Merten (EPFL)
Consortium	Dr. Krisztian Homicsko (CHUV Lausanne) Prof. Dr. Thorsten Cramer (RWTH Aachen University Hospital)
Résumé	<p>Nous avons déjà mis au point un système micro-fluide basé sur les gouttelettes, avec lequel on peut tester des combinaisons pharmaceutiques directement sur les prélèvements des patients. Au lieu d'utiliser les grandes éprouvettes classiques, ces tests sont faits dans des gouttelettes qui sont si petites qu'on ne les voit pas à l'œil nu. Ce volume miniaturisé permet plusieurs milliers de tests sur très peu de cellules tumorales primaires, par ex. prises sur des biopsies solides. Grâce aux moyens reçus dans le passé, nous avons pu renforcer cette technologie et démarrer des essais pilotes cliniques. Cependant, comme aucun de ces moyens ne finançait les futurs développements, le potentiel de cette plateforme n'a pas pu être encore exploité pleinement. Le but de ce projet est de mettre au point des plateformes de deuxième génération pour développer l'utilisation clinique, qui permet d'étudier beaucoup mieux la réaction du patient aux médicaments, des systèmes de diagnostics encore plus physiologiques et de fournir encore plus de données par prélèvement de tumeur.</p>
Contexte	<p>Avec environ 19 millions de nouveaux cas diagnostiqués, 10 millions de cas mortels et des coûts au total de 1,14 milliards de dollars US annuels, le cancer pèse très lourd sur la société. Une des raisons de la haute mortalité et des coûts élevés est le fait que chaque tumeur réagit différemment aux médicaments. Et, ceci est aggravé parce que les tumeurs modifient leur réaction aux médicaments rapidement et développent des résistances. Ceci met le patient dans la position très difficile de subir des thérapies standards sous-optimales dont le résultat n'est pas clair et associées à un taux de mortalité élevé. C'est pourquoi il est urgent de mettre au point un système avec lequel on peut tester rapidement et à moindres frais quel médicament ou quelle combinaison de médicaments agit à quel moment donné au mieux sur les cellules tumorales d'un patient donné.</p>
But	<p>Nous nous concentrerons sur 5 buts principaux en particulier:</p> <ul style="list-style-type: none">– l'intégration des bases de séquençage multiplex les plus modernes pour déterminer l'effet de toutes les combinaisons de médicaments testés– l'identification de bio-marqueurs qui peuvent prévoir le succès de la thérapie– l'utilisation de fragments de tumeur microscopiques au lieu de suspensions de cellules qui sont moins physiologiques



	<ul style="list-style-type: none">– l'échelle et la simplification de la technologie micro-fluide pour permettre l'utilisation en routine par le personnel non spécialisé dans la clinique ou par les laboratoires de diagnostic tiers– Détermination de l'utilisation clinique de la plateforme de deuxième génération
Importance	Puisque notre plateforme micro-fluide de première génération est déjà utilisée dans un contexte clinique, nous assurons l'intégration des objectifs décrits ci-dessus de manière translationnelle. Ceci est facilité par un grand réseau de collaboration avec des partenaires cliniques et des contacts industriels, en particulier dans la région lémanique.