

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

Project title	Personalized GU Cancer Modeling in Nanoliter Tumoroid Droplets
Main applicant	Prof. Dr. Helmuth Gehart, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zurich
Consortium	Department of Biology, ETH Zurich Department of Biomedical Research, University of Bern and Inselspital Bern Department of Applied Biosciences, ETH Zurich NEXUS, ETH Zurich
Short Summary	Personalized medicine holds tremendous promise for the treatment of heterogeneous diseases such as cancer. The ability to test treatment approaches in representative in vitro systems that mirror the individual features of a patient's disease, has the potential to improve treatment efficacy greatly, while avoiding unnecessary side effects. Tumoroids, small tumors grown in 3D culture, are among the most promising "patient avatars" for cancer therapy. However, their routine application in therapy design is hampered by high cost and very long assay procedures. In the course of this PHRT project, we will develop and benchmark a novel, personalized tumoroid assay that can deliver detailed susceptibility and resistance profiles for prostate and bladder cancer patients within few weeks after biopsy. Routine implementation of our assay strategy will enable oncologists to maximize the initial treatment response and minimize the development of treatment resistance.
Background	Adapting treatment regimens to the individual features of each tumor and patient strongly increases the chances for lasting therapeutic success. We can grow small tumor samples, (e.g. from biopsies) in culture dishes into miniature tumors that resemble the cancer of origin. Scientists around the globe have used these "tumoroids" to predict the individual susceptibilities, resistances and reactions of tumors to various forms of treatment. This could enable oncologists to test various treatment options and choose the most effective one to treat each individual patient. In fact, several co-clinical trials have already confirmed the potential value of this strategy. However, tumoroid assays are slow, hard to automate and expensive, since the initially small sample needs to be expanded until sufficient material has grown to perform standard drug testing assays. This causes long delays between biopsy and result that are not compatible with the necessary swiftness of therapeutic decisions.
Goal	To enable the use of patient-derived tumoroids in diagnosis and personalized therapy, we aim to develop a new kind of tumoroid assay



	<p>that produces reliable results without the need of long tumoroid expansion. We will miniaturize standard drug screening assays and focus on readouts from individual organoids. To this end, we will integrate recent advances in microfluidics, tumoroid technology and imaging to deliver detailed predictions of treatment outcomes for individual patients. In close collaboration with Inselspital of Bern and UBERN, we will apply our technology to establish a personalized prostate and bladder cancer assay, which produces a detailed susceptibility profile of each tumor within the ambitious timeline of 14 days after biopsy.</p>
Significance	<p>Despite recent advances in the development of targeted therapeutics, correct matching of patient and therapy option is still challenging. Unexpectedly poor response to therapy and acquisition of therapy resistance makes repeated treatment cycles necessary that often come with severe side effects. Our project addresses major clinical challenges associated with these differential treatment responses by providing a functional assay to identify the most promising treatment options for each patient. Ultimately, our method could not only improve treatment outcomes for patients with prostate or bladder cancer, but could find similar application in other solid tumor types.</p>

**Deutsch**

Projekttitle	Personalisierte GU-Krebsmodelle in Nanoliter-Tumoroidtröpfchen
Hauptgesuchsteller	Prof. Dr. Helmut Gehart, Institut für molekulare Gesundheitswissenschaften, ETH Zürich
Konsortium	Departement Biologie, ETH Zürich Departement der Biomedizinischen Forschung, Universität Bern und Inselspital Bern Departement Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich NEXUS, ETH Zürich
Kurzzusammenfassung	<p>Personalisierte Medizin ist ein vielversprechender Ansatz zur Behandlung heterogener Krankheiten wie Krebs. Neue Technologien sollen Ärzten die Möglichkeit geben, verschiedene Therapieformen in repräsentativen <i>in vitro</i> Systemen, die die spezifischen Unterschiede jedes Patienten berücksichtigen, im Vorhinein zu testen. Dies könnte die Wirksamkeit von Krebstherapien maximieren und Nebenwirkungen reduzieren. Tumoroiden, kleine Tumore, die in 3D-Zellkultur gezüchtet werden können, gehören zu den vielversprechendsten personalisierten Krebs-Modellen, die diese Aufgabe erfüllen könnten. Die praktische Anwendung dieser Tumoroiden wird jedoch durch hohe Kosten und lange Wartezeiten von Biopsie zu Resultat erschwert. Deshalb werden wir im Zuge dieses PHRT Projekts ein neuartiges Tumoroid-Testsystem entwickeln, das innerhalb weniger Wochen detaillierte Resistenz- und Anfälligkeitsprofile für Prostata- und Blasenkrebspatienten erstellen kann. Die Implementierung unserer Teststrategie würde es Onkologen in der Zukunft erlauben, Behandlungsschemen individuell anzupassen um spezifische Schwachpunkte von Tumoren zu nutzen und Therapieresistenz langfristig zu vermeiden.</p>
Hintergrund	<p>Das gezielte Ausnutzen spezifischer Eigenschaften eines Tumors könnte die Chance dauerhaften Behandlungserfolg zu erzielen deutlich erhöhen. Wir können kleine Tumorproben (z.B. von Biopsien) in speziellen Nährlösungen wachsen lassen, um über Wochen und Monate tausende mikroskopische Tumore zu generieren, die die Eigenschaften des Ursprungstumors widerspiegeln. Schon jetzt nutzen Wissenschaftler und Ärzte aus aller Welt diese Tumoroiden um die individuelle Reaktion einzelner Tumore auf verschiedene Behandlungen vorherzusagen. Tatsächlich belegen bereits mehrere klinische Studien, dass die Reaktion der Tumoroiden in der Kulturschale ein guter Indikator für die Wirksamkeit der Therapie im Patienten ist. Allerdings vergehen oft Monate zwischen Biopsie und Resultat, da Tumoroid-Tests langsam, schwer zu automatisieren und teuer sind. Diese langen Wartezeiten sind nicht mit dem Zeitrahmen vereinbar, in dem Therapieentscheidungen getroffen werden müssen. Daher müssen neue Methoden entwickelt werden, die mit weit weniger Tumoroiden und daher viel kürzeren Expansionszeiten, verlässliche Resultate liefern.</p>



Ziel	Das Ziel dieses Projekts ist es, personalisierte Tumoroid Experimente für den klinischen Alltag nutzbar zu machen. Um dieses Ziel zu erreichen entwickeln wir ein neuartiges, miniaturisiertes Tumoroid-Testsystem, das detaillierte Resistenz- und Anfälligkeitsprofile ohne lange Expansion des Tumormaterials liefern kann. Durch die Kombination von Mikrofluidik und Verbesserungen in Tumoroid Technologie und Mikroskopie, können wir Behandlungen in einzelnen Tumoroide testen und somit die Menge des benötigten Zellmaterials drastisch reduzieren. In enger Zusammenarbeit zwischen ETH Zürich und Inselspital Bern/Universität Bern werden wir ein System etablieren, um individuelle Anfälligkeiten und Resistenzen von Prostata- und Blasen Tumoren innerhalb von zwei Wochen nach Biopsie zu ermitteln.
Bedeutung	Trotz bedeutender Fortschritte in der Tumor-Therapie, ist es immer noch schwierig die Wirksamkeit verschiedener Therapieoptionen vorherzusehen. Ausbleibender oder nur kurzfristiger Therapieerfolg aufgrund von Therapieresistenz macht wiederholte Behandlungszyklen notwendig, die oft starke Nebenwirkungen mit sich bringen. Unser Projekt versucht dieses schwerwiegende Problem zu lösen, indem es Ärzten die Möglichkeit gibt in kurzer Zeit verschiedene Therapieformen für jeden Prostata- und Blasenkrebspatienten in Tumoroide zu testen und sofort die vielversprechendste Behandlung zur Anwendung zu bringen. Langfristig, könnte unserer Methode zur personalisierten Tumor-Diagnostik nicht nur den Therapieerfolg für Prostata- und Blasenkrebs erhöhen, sondern auch Anwendung für andere Tumortypen finden.

**Français**

Titre du projet	Modèles de cancers génito-urinaires (GU) personnalisés en gouttelettes tumoroïdes nanolitres
Requérant principal	Prof. Dr. Helmuth Gehart, Institut de sciences médicales moléculaires, ETH Zürich
Consortium	Département Biologie, ETH Zürich Département de recherches biomédicales, Université Berne et Inselspital Berne Département des sciences biologiques appliquées, ETH Zürich NEXUS, ETH Zürich
Résumé	<p>La médecine personnalisée est une approche prometteuse pour le traitement de maladies hétérogènes telles que le cancer. De nouvelles technologies devraient permettre aux médecins de tester différentes formes de thérapies dans des systèmes représentatifs <i>in vitro</i> qui prennent en compte les différences spécifiques de chaque patient. Cela pourrait maximiser l'efficacité des thérapies anti-cancéreuses et réduire les effets secondaires. Les tumoroïdes, de petites tumeurs élevées dans des cultures en 3D, font partie des modèles de cancer personnalisés les plus prometteurs et pourraient remplir cette tâche. L'application pratique de ces tumoroïdes est cependant rendue difficile par des coûts élevés et un long temps d'attente entre la biopsie et le résultat. C'est pourquoi nous mettrons au point dans le cadre de ce projet PHRT un nouveau système de test tumoroïde qui peut établir un profil détaillé des résistances et prédispositions pour les patients atteints du cancer de la vessie et de la prostate. L'implémentation de notre stratégie de test devrait permettre aux oncologues d'adapter le schéma de traitement de façon à utiliser les points faibles spécifiques des tumeurs et éviter à long terme les résistances à la thérapie.</p>
Contexte	<p>L'utilisation ciblée des propriétés spécifiques d'une tumeur pourrait augmenter de façon durable le succès du traitement. Nous pouvons faire pousser des petits prélèvements de tumeurs (par ex. de biopsie) dans des solutions nutritives spéciales afin de générer au cours des semaines et des mois des milliers de tumeurs microscopiques qui reflètent les propriétés de la tumeur initiale. Des chercheurs et des médecins utilisent déjà ces tumoroïdes pour prévoir les réactions individuelles de chaque tumeur aux différents traitements. En effet, plusieurs études cliniques démontrent que les réactions en laboratoire des tumoroïdes sont un bon indicateur pour l'efficacité de la thérapie chez le patient. Mais il s'écoule souvent des mois entre la biopsie et le résultat, car les tests tumoroïdes sont lents, difficiles à automatiser et coûteux. Ces longs temps d'attente ne sont pas compatibles avec le laps de temps dans lequel il faut se décider pour une thérapie. C'est pourquoi il faut mettre au point de nouvelles méthodes qui livrent des résultats fiables avec moins de tumoroïdes et donc des temps d'expansion beaucoup plus courts.</p>
But	Le but de ce projet est de mettre au point des expériences de tumoroïdes personnalisés utilisables dans la pratique clinique quotidienne. Pour



	<p>l'atteindre, nous développons un nouveau système de tests tumoroïdes miniaturisé, qui peut fournir un profil détaillé des résistances et des pré-dispositions ne nécessitant pas un long temps d'expansion du matériel tumoral. Par la combinaison de fluides micro et l'amélioration des technologies et de la microscopie tumoroïde, nous pouvons tester les traitements de chaque tumoroïde et ainsi réduire de façon drastique la quantité de matériel nécessaire. En collaboration étroite entre l'ETH Zürich et l'Inselspital Berne/Université Berne, nous établirons un système permettant d'établir les pré-dispositions et résistances individuelles des tumeurs de la vessie et de la prostate en deux semaines après la biopsie.</p>
Importance	<p>Malgré les progrès significatifs en thérapie anti-tumorale, il reste difficile de prévoir l'efficacité des différentes options thérapeutiques. Une absence de succès ou une amélioration seulement à court terme en raison des résistances, rend les répétitions de traitement nécessaires, ce qui entraîne souvent des effets secondaires importants. Notre projet essaie de résoudre ce grave problème en donnant aux médecins la possibilité de tester différentes formes de thérapies pour chaque patient atteint de cancer de la vessie et de la prostate sur les tumoroïdes et d'appliquer le traitement le plus efficace. A long terme, notre méthode de diagnostic personnalisé pourrait non seulement augmenter le succès thérapeutique pour le cancer de la vessie et de la prostate, mais aussi trouver une application pour d'autres types de tumeurs.</p>