



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

Lay Summary

Project title	Characterization of Oncospecific Protein Isoforms as Targets for Myelodysplastic Syndromes
Main applicant	Prof. Dr. med. Nicolas Bonadies Department of Hematology and Central Hematology Laboratory and Department for BioMedical Research, Inselspital Bern and University of Bern
Consortium	Swiss MDS Study Group. Department of Hematology and Central Hematology Laboratory and Department for BioMedical Research, Inselspital Bern and University of Bern, Bern, Switzerland. Department of Medical Oncology and Hematology, University Hospital Zurich and University of Zurich, Switzerland. Health 2030 Genome Center, Geneva, Switzerland Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETHZ), Department of Health Sciences and Technology (D-HEST), Institute of Translational Medicine (ITM), Zurich, Switzerland ETH Zurich, NEXUS Personalized Health Technologies, Zurich, Switzerland. Swiss Institute of Bioinformatics, Zurich, Switzerland
Short Summary	Myelodysplastic Syndromes (MDS) are heterogeneous, malignant disorders originating from blood stem cells that are characterized by insufficient blood cell production (cytopenia), aberrant maturation (dysplasia), inflammation and a propensity to evolve towards acute myeloid leukemia (AML). In this project, we will analyze biobanked samples from untreated MDS patients with a multi-omics approach (DNA, RNA and proteins) to investigate protein diversity from alternative splicing, characterize their influence on relevant clinical outcomes and identify potential novel disease-specific targets for treatment.
Background	MDS are diseases of the elderly population and remain incurable without blood stem cell transplantation. Despite the recent advances in elucidating the genetic origin of MDS, the biology and potential targets for early treatment interventions remain elusive. Splicing is an evolutionary conserved process of RNA-processing in eukaryotic cells and plays an important role in protein diversity. Alternative (or differential) splicing allows production of multiple proteins (protein isoforms) by using different combinations of genetic parts (coding exons) from a single genetic locus. Alterations in regulation of alternative splicing is involved in initiation and progression of cancer, but our current understanding in MDS remains incomplete. Protein diversity in the context of alternative splicing has not been systematically investigated in MDS patients, but is fundamental for the understanding for disease initiation and response to therapy.



Goal	The aim of this project is to characterize MDS-specific or oncospecific protein isoforms (OPIs), originating from alternative splicing, as potential targets for treatment in MDS patients using a multi-omics (DNA, RNA and proteins) approach. We will focus our investigation on MDS-specific structural and functional OPIs as potential targets for i) immune mediated treatment or ii) pharmacological inhibition of enzymatic functions.
Significance	Our analysis will provide the first complete multi-omics dataset covering somatic mutations, alternative RNA-splicing and protein isoforms from an extensively characterized MDS cohort. This will not only pioneer novel insights in disease biology (exploratory relevance), but, more importantly, it will provide an array of candidate MDS-specific biomarkers for future clinical validation and therapeutic interventions (clinical relevance). The long-term goal of this project is the identification of actionable MDS-specific drug targets (biomarkers) that represent attractive candidates for future biological and clinical validation. With the data generated, we will focus our future investigation on potential targets with anticipated clinical relevance such as i) oncospecific membrane proteins and ii) enzyme isoforms that can be actionable through immune directed treatments and pharmacological inhibition, respectively.

**Deutsch**

Projekttitle	Charakterisierung von onkospezifischen Protein Isoformen als Targets für Myelodysplastische Syndrome
Hauptgesuchsteller	Prof. Dr. med. Nicolas Bonadies Klinik für Hämatologie und Zentrales Hämatologielabor und Klinik für BioMedizinische Forschung, Inselspital Bern und Universität Bern
Konsortium	Swiss MDS Study Group. Department of Hematology and Central Hematology Laboratory and Department for BioMedical Research, Inselspital Bern and University of Bern, Bern, Switzerland. Department of Medical Oncology and Hematology, University Hospital Zurich and University of Zurich, Switzerland. Health 2030 Genome Center, Geneva, Switzerland Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETHZ), Department of Health Sciences and Technology (D-HEST), Institute of Translational Medicine (ITM), Zurich, Switzerland ETH Zurich, NEXUS Personalized Health Technologies, Zurich, Switzerland. Swiss Institute of Bioinformatics, Zurich, Switzerland
Kurzzusammenfassung	Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind heterogene bösartige Erkrankungen von Blutstammzellen, die durch ungenügende Bildung von Blutzellen (Zytopenie), Reifungsstörungen (Dysplasie), Entzündung und eine Tendenz zur Entwicklung von Akuten Myeloischen Leukämie (AML) gekennzeichnet sind. Für dieses Projekt werden wir mit einem Multi-omics-Ansatz (DNA, RNA und Proteine) Proben von unbehandelten MDS-Patienten untersuchen, mit dem Ziel die Proteinviefalt durch alternatives Spleissen zu erforschen, ihren Einfluss auf relevante klinische Endpunkte zu charakterisieren und potenzielle neue krankheitsspezifische Targets für neuen Behandlungen zu identifizieren.
Hintergrund	MDS sind Erkrankungen der älteren Bevölkerung und bleiben ohne Blutstammzelltransplantation unheilbar. Trotz der jüngsten Fortschritte in der Aufklärung der genetischen Ursachen beim MDS, sind die Biologie und die potenziellen Targets für eine frühzeitige Behandlung weitgehend unbekannt. Das Spleissen ist ein evolutionär konservierter Mechanismus der RNA-Prozessierung in eukaryotischen Zellen und spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Proteinviefalt. Alternatives (oder differentielles) Spleissen ermöglicht die Produktion mehrerer Proteine (Protein Isoformen) unter Verwendung verschiedener Kombinationen von codierenden Genabschnitten (kodierende Exons) eines Genlocus. Veränderungen in der Regulation des alternativen Spleissens wird mit der Entstehung und dem Fortschreiten von Krebserkrankungen in Zusammenhang gebracht, aber unser derzeitiges Verständnis bei MDS ist noch unvollständig. Die Proteinviefalt im Zusammenhang mit alternativem Spleissen wurde bei MDS-Patienten noch nicht systematisch untersucht, ist jedoch für das Verständnis der Krankheitsentstehung und des Therapie-Ansprechens von grundlegender Bedeutung.



Ziel	Das Ziel dieses Projekts ist, MDS-spezifische oder oncospezifische Protein Isoformen (OPIs), die aus alternativem Spleissen hervorgehen, als potenzielle Targets für die Behandlung von MDS-Patienten unter Verwendung eines multi-omics Ansatzes (DNA, RNA und Proteine) zu charakterisieren. Wir werden unsere Untersuchung auf MDS-spezifische, strukturelle und funktionelle OPIs fokussieren, die potenzielle Targets für i) immunvermittelte Behandlungen oder ii) pharmakologische Hemmung von Enzymfunktionen darstellen.
Bedeutung	Unsere Analyse wird den ersten vollständigen multi-omics Datensatz liefern, der somatische Mutationen, alternatives RNA-Spleissen und Protein-Isoformen aus einer umfassend charakterisierten MDS-Kohorte abdeckt. Dies wird nicht nur Pionierarbeit für neuartige Erkenntnisse in der Biologie der Krankheit leisten (explorative Relevanz), sondern vor allem eine Reihe von MDS-spezifische Biomarkerkandidaten für die zukünftige klinische Validierung und therapeutische Interventionen (klinische Relevanz) liefern. Langfristiges Ziel dieses Projekts ist die Identifizierung von MDS-spezifischen Targets (Biomarker), die attraktive Kandidaten für die zukünftige biologische und klinische Validierung darstellen. Mit den generierten Daten werden wir zukünftige Untersuchungen auf potenzielle Targets mit potentieller klinischer Relevanz fokussieren, die i) onkospezifische Membranproteine und ii) Enzym-Isoformen darstellen und durch immungesteuerte Behandlungen bzw. pharmakologische Hemmung angreifbar sind.

**Français**

Titre du projet	Caractérisation des isoformes de protéines oncospécifiques comme cibles pour les syndromes myéloдисplastiques
Requérant principal	Prof. Dr. med. Nicolas Bonadies Département d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie et Département de Recherche BioMédicale, Hôpital de l'Île, Berne et Université de Berne
Consortium	Swiss MDS Study Group. Département d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie et Département de Recherche BioMédicale, Hôpital de l'Île, Berne et Université de Berne, Berne, Suisse. Département d'Oncologie Médicale et d'Hématologie, Hôpital Universitaire de Zurich et Université de Zurich, Suisse. Health 2030 Genome Center, Genève, Suisse Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich (ETHZ), Département des Sciences et Technologie de la Santé (D-HEST), Institut de Médecine Translationnelle (ITM), Zurich, Suisse EPF Zurich, NEXUS Personalized Health Technologies, Zurich, Suisse Institut Suisse de Bioinformatique, Zurich, Switzerland
Résumé	Les Syndromes Myéloдисplastiques (SMD) sont des cancers hétérogènes originaires des cellules souches sanguines caractérisés par une production insuffisante de cellules sanguines (cytopénie), une maturation aberrante (dysplasie), une inflammation et une propension à évoluer en leucémie myéloïde aigüe (LMA). Dans ce projet, nous analyserons des échantillons de biobanques de patients SMD non-traités avec approche multi-omique (ADN, ARN et protéines) pour investiguer la diversité protéique due à l'épissage alternatif, caractériser leur influence sur des résultats cliniquement pertinents et identifier des cibles spécifiques potentiellement nouvelles pour le traitement.
Contexte	SMD sont des maladies de la population âgée et restent incurables sans transplantation de cellules souches sanguines. Malgré les récentes avancées dans l'élucidation des origines génétiques du SMD, la biologie et les cibles potentielles pour le traitement précoce restent mal comprises. L'épissage est un processus conservé de transformation de l'ARN dans les cellules eucaryotes et joue un rôle important dans la diversité des protéines. L'épissage alternatif ou différentiel permet la production de multiples protéines (isoformes protéiques) en utilisant différentes combinaisons de parties génétiques (exons codants) d'un même locus génétique. Les altérations dans la réégulation de l'épissage alternatif sont impliquées dans l'initiation et la progression du cancer, mais notre compréhension du SMD reste incomplète. La diversité protéique dans le contexte de l'épissage alternatif n'a pas été étudiée de manière systématique dans les patients SMD, mais est fondamentale pour la compréhension de la genèse de la maladie et de la réponse thérapeutique.



But	Le but de ce projet est de caractériser les isoformes protéiques spécifiques au SDM ou au cancer issues de l'épissage alternatif comme cible thérapeutique potentielle pour les patients SDM, et ce en utilisant une approche multi-omique (ADN,ARN, protéines). Nous focaliserons nos investigations sur les isoformes structurelles et fonctionnelles comme cibles potentielles pour i) des traitements immunologiques ou ii) des inhibitions pharmacologiques des fonctions enzymatiques.
Importance	Notre analyse va fournir la première base de données multi-omiques couvrant les mutations somatiques, les isoformes protéiques à épissage alternatif d'une cohorte SMD bien caractérisée. Cela va non-seulement apporter de nouvelles vues sur la biologie de la maladies (relevance exploratoire), mais de manière plus importante, cela va fournir une série de candidats biomarqueurs pour validation clinique et intervention thérapeutique (relevance clinique). Le but à long terme de ce projet est l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques au SMD (biomarqueurs) qui représentent des candidats attractifs pour une future validation biologique et clinique. Avec les données générées, nous focaliserons nos futures investigations sur des cibles de relevance clinique telles que des protéines membranaires spécifiques au cancer et ii) des isoformes enzymatiques qui peuvent être, respectivement, ciblées par des traitements immunologiques et des inhibitions pharmacologiques.