



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

## Lay Summary

<b>Project title</b>	Towards Personalized Therapy of Hematopoietic Diseases: Identification of New Therapeutic Targets against Hematopoietic Malignancies by Proteomic Analysis of (Pre)Leukemic Stem Cells
<b>Main applicant</b>	Dr. Fabienne Meier-Abt, MD PhD, ETHZ and University Hospital of Zurich
<b>Consortium</b>	Prof. Dr. Ruedi Aebersold, PhD, ETHZ, University of Zurich Prof. Dr. Markus Manz, MD, University and University Hospital of Zurich
<b>Short Summary</b>	Acute myeloid leukemia (AML) and myeloproliferative neoplasia (MPN) are aggressive diseases of hematopoietic stem and progenitor cells with poor prognosis. Disease progression and relapse in AML are attributed to recently identified (pre)leukemic stem cells (preLSCs). PreLSCs survive induction chemotherapy in AML patients and can thus cause recurrences. Because preLSCs from AML patients are genetically very heterogeneous, they are best isolated from patients with more homogeneous preleukemic conditions such as MPN, which often evolve into AML. Whereas preLSCs have been analyzed on the genome level, the consequences of the genetic mutations for the cellular proteome are unknown at present. Yet, it is the protein expression, which potentially allows targeting of preLSCs in a directed fashion. Therefore, we have collected MPN and AML blood and bone marrow samples, isolated MPN/(pre)leukemic stem cells and developed a new methodology for broad-spectrum proteome analysis of preLSCs. Changes specific to MPN/(pre)leukemic stem cells are tested for correlation with disease progression. Potential target structures are validated functionally.
<b>Background</b>	In preparation for this study, we have developed a new proteomics workflow for the analysis of rare cell populations. The methodology has been validated in hematopoietic stem and progenitor cells from healthy donors and is now ready for analysis of MPN/(pre)leukemic stem cells. Clinical cell samples required for the study have been collected and viably frozen during the last five years. Neither for patients nor for healthy stem cell donors (controls) did further risks arise in addition to routine measures, which were carried out as part of their clinical care.
<b>Goal</b>	This study aims to identify new biomarkers for preLSCs as well as possible protein targets for potential eradication of preLSCs in myeloid neoplasms and thus contributes to the further development of personalized (precision) medicine in hemato-oncology.
<b>Significance</b>	MPN and especially AML patients often suffer from severe disease with poor prognosis and high morbidity/mortality. With currently poor chances for a cure, this project serves to identify new therapeutic targets and provides the potential for more effective and definitive leukemia treatments.

**Deutsch**

<b>Projekttitle</b>	Personalisierte Therapie hämatopoetischer Erkrankungen: Identifizierung von neuen therapeutischen Zielstrukturen in hämatopoetischen Neoplasien durch Proteomik-Analyse (prä)leukämischer Stammzellen
<b>Hauptgesuchsteller</b>	Dr. Fabienne Meier-Abt, MD PhD, ETHZ und Universitätsspital Zürich
<b>Konsortium</b>	Prof. Dr. Ruedi Aebersold, PhD, ETHZ und Universität Zürich Prof. Dr. Markus Manz, MD, Universität und Universitätsspital Zürich
<b>Kurzzusammenfassung</b>	Akute myeloische Leukämien (AML) und myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind aggressive Erkrankungen hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen mit schlechter Prognose. Dabei werden Krankheitsprogression und -rezidive kürzlich identifizierten präleukämischen Stammzellen (preLSCs) zugeschrieben. PreLSCs überleben die Induktionschemotherapie in AML-Patienten und können somit Rezidive verursachen. Weil preLSCs von AML-Patienten genetisch sehr heterogen sind, werden sie am besten in Patienten mit homogeneren präleukämischen Krankheitsbildern wie den MPN, die oft in eine AML übergehen, untersucht. Obwohl preLSCs auf der Genom-Ebene detailliert analysiert worden sind, sind die Folgen der genetischen Veränderungen auf der Proteom-Ebene zurzeit unbekannt. Es ist aber die Proteinexpression, welche potenziell erlaubt, preLSCs gezielt anzugehen. Dementsprechend haben wir MPN und AML Blut- und Knochenmarkproben gesammelt, MPN/präleukämische Stammzellen isoliert und eine Breit-Spektrum Proteomik-Analysemethodik für preLSCs entwickelt. Veränderungen spezifisch für MPN/präleukämische Stammzellen werden auf eine Korrelation mit dem Krankheitsverlauf geprüft und potentielle therapeutische Zielstrukturen funktionell validiert.
<b>Hintergrund</b>	Vorbereitend auf diese Studie haben wir eine neue Proteomik-Strategie für die Analyse kleiner Zellpopulationen entwickelt. Die Methodik wurde an hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen gesunder Spender validiert und ist nun bereit für die Analyse von preLSCs. Die für die Studie erforderlichen klinischen Zellproben wurden während den letzten fünf Jahren gesammelt und eingefroren. Dabei entstanden weder für die Patienten noch für die gesunden Stammzellspender (Kontrollen) zusätzliche Risiken zu den im Rahmen der klinischen Betreuung ohnehin durchgeführten Routinemassnahmen.
<b>Ziel</b>	Die Studie beabsichtigt die Identifizierung von neuen Biomarkern für preLSCs wie auch von möglichen Proteom-Zielstrukturen für die potentielle Eliminierung von preLSCs bei myeloischen Neoplasien. Sie trägt so zur Weiterentwicklung der personalisierten (Präzisions-)Medizin in der Hämatonkologie bei.
<b>Bedeutung</b>	MPN- und vor allem AML-Patienten leiden oft an einer schweren Krankheit mit schlechter Prognose. Bei aktuell schlechten Heilungschancen sind Projekte mit dem Anspruch zur Identifikation



	neuer therapeutischer Ziele für effektivere und potentiell kurative Leukämie-Behandlungen umso wichtiger.
--	---

**Français**

<b>Titre du projet</b>	Thérapie personnalisée des maladies hématopoïétiques: identification de nouvelles structures thérapeutiques des néoplasies hématopoïétiques par l'analyse protéomique des cellules-souches (pré)-leucémiques.
<b>Requérant principal</b>	Dr. Fabienne Meier-Abt, MD PhD, ETHZ et hôpital universitaire de Zürich
<b>Consortium</b>	Prof. Dr. Ruedi Aebersold, PhD, ETHZ et université de Zürich Prof. Dr. Markus Manz, MD, université et hôpital universitaire de Zürich
<b>Résumé</b>	<p>Les leucémies myéloïques aiguës (LMA) et les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des maladies agressives des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques à mauvais pronostic. On leur incrimine l'avancée et les récurrences de cellules souches pré-leucémiques récemment identifiées (preLSCs). Les PreLSCs survivent aux chimiothérapies inductives chez les patients LMA et peuvent donc induire des récurrences. Du fait que les preLSCs des patients LMA sont génétiquement très hétérogènes, c'est le mieux de les examiner sur des patients présentant un tableau de maladie pré-leucémique homogène comme les NMP qui précèdent souvent une LMA. Bien que les preLSCs soient analysées en détail au niveau des génomes, les conséquences des modifications génétiques au niveau protéomique sont inconnues actuellement. Cependant, l'expression des protéines permet potentiellement d'étudier les preLSCs de manière ciblée. Nous avons donc fait des prélèvements de sang et de moëlle osseuse NMP et LMA, isolé des cellules-souche pré-leucémiques NMP et mis au point une méthodique d'analyse protéomique à large spectre pour preLSCs. Les modifications spécifiques pour les cellules-souches pré-leucémiques NMP sont examinées pour y mettre en évidence une corrélation avec le déroulement de la maladie et valider une structure thérapeutique fonctionnelle potentielle.</p>
<b>Contexte</b>	<p>Pour préparer cette étude, nous avons mis au point une nouvelle stratégie protéomique pour analyser une petite population de cellules. Cette méthode a été validée sur des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques de donneurs sains et est prête maintenant pour l'analyse des preLSCs. Les prélèvements cliniques de cellules nécessaires à cette étude ont été faits au cours des cinq dernières années et congelés. Ces prélèvements n'ont occasionné aucun risque en plus de ceux des mesures de routines effectuées dans le cadre du traitement clinique, que ce soit chez les patients ou les donneurs de cellules-souches (contrôles).</p>
<b>But</b>	<p>Le but de cette étude est l'identification de nouveaux biomarqueurs pour les preLSCs ainsi que des structures protéomiques possibles en vue de l'élimination potentielle des preLSCs lors des néoplasies myéloïques, et contribue ainsi au développement de la médecine de précision personnalisée dans le domaine de l'hématologie.</p>



**Importance**

Les patients NMP et surtout LMA souffrent souvent d'une maladie grave au mauvais pronostic. Face aux mauvaises chances de guérisons actuelles, les projets ayant pour but l'identification de nouveaux buts thérapeutiques en vue d'un traitement curatif potentiellement plus efficace des leucémies est d'autant important.