

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

Project title	Single-Cell Genomics Core technology platform for biomedical research and clinical applications
Main applicant	Dr. Christian Beisel, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Basel, Switzerland
Consortium	Prof. Dr. Niko Beerenwinkel, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Basel, Switzerland Dr. Daniel Stekhoven, NEXUS Personalized Health Technologies, ETH Zurich
Short Summary	Single-cell genomic profiling can report the precise combination of genetic variations, gene expression states and chromatin signatures in any given cell providing the highest possible resolution for resolving cell-to-cell variation. With the Single-Cell Genomics Core technology platform, we will evaluate and establish robust experimental and computational solutions that can be directly applied to biomedical research and clinical applications.
Background	Bulk genomic sequencing provides detailed knowledge of the relative frequencies of aberrations in a sample via well-developed bioinformatics pipelines. By contrast, single-cell genomics measurements can report the precise combination of gene variants, expression profiles or epigenetic marks in any given cell providing the highest possible resolution for resolving clonal subpopulations. The ability to interrogate single-cell states offers invaluable insight into critical molecular processes important to both health and disease. Although single-cell genomics studies have been conducted mostly by expert research groups over the past years, it has become evident that biomedical researchers and clinicians can make important new discoveries using powerful NGS-based single-cell profiling approaches. There is a strong need coming from Personalized Health related projects to keep up with the rapidly evolving field of single-cell genomics.
Goal	This project aims at establishing a translational technology platform dedicated to the development and implementation of single-cell genomic profiling workflows for biomedical research and clinical applications. The Single-Cell Genomics Core platform will serve as hub of expertise for evaluating and establishing single-cell genomics applications. In the course of this proposal, the infrastructure for state-of-the-art single-cell genomic profiling is established which involves not only the experimental but also the subsequent computational analysis workflows. In pilot studies with clinical partners from SPHN projects and beyond the benefit of applying single-cell profiling will be evaluated to finally come up with robust workflows starting from dissected tissue material via data generation and analysis back to inform clinical decision making.

**Significance**

The emerging field of single-cell genomics is advancing rapidly and is generating many new insights into complex biological systems, like the human brain, immune system and tumors. Genomic profiling in single cells will have a big impact on clinical applications in the coming years. For example, resected tumors might be routinely assessed for the presence of rare malignant and chemo-resistant cancer cells. Such data will provide crucial diagnostic information and will guide decisions regarding treatment. Tissue biopsies containing only a small number of cells, for example from gut mucosal surfaces, can be interrogated by single-cell profiling technologies providing molecular data that informs on diagnosis, disease progression, and appropriate treatment. Furthermore, immune-repertoire profiling will provide detailed information on the response of immune cells, which will inform diagnoses and the choice of therapy. In order to partake in this promising field a strong technology platform is required to support biomedical and clinical researchers in setting up robust experimental and analytical pipelines for data generation and interpretation.

**Deutsch**

Projekttitel	Einzelzell-Genomik-Technologieplattform für die biomedizinische Forschung und klinische Anwendungen
Hauptgesuchsteller	Dr. Christian Beisel, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Basel, Switzerland
Konsortium	Prof. Dr. Niko Beerenwinkel, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Basel, Switzerland Dr. Daniel Stekhoven, NEXUS Personalized Health Technologies, ETH Zurich
Kurzzusammenfassung	Die Messung genomischer Daten in Einzelzellen kann die Kombination von Genvarianten, Genexpressionsprofilen und Chromatinsignaturen präzise wiedergeben und so die grösstmögliche Auflösung in der Detektion von Zell-zu-Zell-Unterschieden erzielen. Mit der Einzelzell-Genomik-Technologieplattform werden wir experimentelle und datenanalytische Lösungen testen und etablieren, die dann in der biomedizinischen Forschung und der Klinik angewandt werden können.
Hintergrund	Die gewöhnliche Genomsequenzierung bietet unter Zuhilfenahme von gut etablierten bioinformatischen Methoden einen detaillierten Einblick in die relative Verteilung von Abweichungen der DNA-Sequenz in einer Gewebeprobe. Im Gegensatz dazu kann die Einzelzell-Genomanalyse die präzise Kombination von Genexpressionsprofilen, DNA-Sequenz-Variationen und epigenetischen Markierungen in jeder einzelnen Zelle wiedergeben, was zur grösstmöglichen Auflösung bei der Detektion von klonalen Subpopulationen führt. Die Möglichkeit, Einzelzellzustände zu bestimmen, bietet einen unschätzbaren Einblick in kritische molekulare Vorgänge, die sowohl über Gesundheit als auch Krankheit entscheiden können. Obwohl in den letzten Jahren vor allem Spezialisten Einzelzellstudien durchgeführt haben, hat es sich herauskristallisiert, dass auch biomedizinische Forscher und Kliniker durch Einzelzellstudien, die auf Hochdurchsatzsequenzierung basieren, wichtige neue Erkenntnisse erzielen können. Von Projekten aus dem Bereich der personalisierten Medizin gibt es eine starke Nachfrage, mit der schnellen Entwicklung in der Einzelzell-Genomanalyse schrittzuhalten.
Ziel	Dieses Projekt zielt auf die Etablierung einer translationalen Technologieplattform, die der Entwicklung und der Implementierung von Abläufen für die Messung von Einzelzell-Genomdaten in der biomedizinischen Forschung und klinischen Anwendung gewidmet ist. Die Technologieplattform wird als Kompetenzzentrum für die Evaluierung und Etablierung von Einzelzell-Genomanalyse-Anwendungen dienen. Innerhalb dieses Projekts wird eine moderne Infrastruktur für Einzelzell-Genomanalysen aufgebaut, was sowohl die experimentellen Abläufe als auch die rechnergestützten Analyse-Methoden umfasst. In initialen Studien mit klinischen Partnern aus dem SPHN und anderen Projekten wird die Anwendung von Einzelzell-Sequenzierungen evaluiert. Daraus sollen letztendlich robuste Abläufe etabliert werden, die mit der Gewebe-Entnahme beginnen und über die Datengenerierung und Analyse klinische Entscheidungen unterstützen.

**Bedeutung**

Das aufkommende Gebiet der Einzelzell-Genomanalyse entwickelt sich sehr schnell und führt zu neuen Einsichten in komplexe biologische Systeme, wie zum Beispiel dem menschlichen Gehirn, dem Immunsystem und Krebsgewebe. Die Genomanalyse in Einzelzellen wird in den nächsten Jahren einen grossen Einfluss auf klinische Anwendungen haben. Entnommenes Tumorgewebe könnte zum Beispiel routinemässig auf das Vorhandensein von geringen Mengen von bösartigen und chemoresistenten Zellen untersucht werden. Solche Daten werden entscheidende Informationen zur Diagnostik und weiteren Behandlung beitragen. Von nur wenige Zellen umfassende Gewebebiopsien, zum Beispiel von der Darmschleimhaut, können mit Hilfe der Einzelzell-Genomanalyse Daten für die Diagnose, dem Krankheitsverlauf und der geeigneten Behandlung gewonnen werden. Darüber hinaus kann die Zusammensetzung und Reaktion des Immunsystems analysiert werden, wodurch hilfreiche Informationen für die Diagnose und Therapie gewonnen werden. Um an diesem vielversprechenden Forschungsgebiet zu partizipieren, ist eine starke Technologieplattform notwendig, so dass biomedizinische und klinische Forscher die ausreichende Unterstützung bei der Etablierung von experimentellen und analytischen Abläufen zur Generierung und Interpretation der Daten erhalten.

**Français**

Titre du projet	Plateforme technologique géomique pour les cellules isolées en vue de la recherche biomédicale et des applications cliniques.
Requérant principal	Dr. Christian Beisel, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Bâle, Suisse
Consortium	Prof. Dr. Niko Beerenwinkel, Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zurich, Bâle, Suisse Dr. Daniel Stekhoven, NEXUS Personalized Health Technologies, ETH Zurich
Résumé	La mesure des données géomiques de cellules isolées peut redonner la combinaison des variantes de gènes, des profils d'expression de gènes et les signatures de chromatine d'une manière précise et ainsi atteindre la résolution maximum dans la détection des différences d'une cellule à l'autre. La plateforme technologique géomique pour les cellules isolées nous permettra de tester et d'établir des solutions expérimentales et d'analyse de données, qui pourront être ensuite appliquées dans la recherche biomédicale et dans la clinique.
Contexte	La mise en séquence usuelle des génomes permet, avec l'aide de méthodes bio-informatiques bien établies, un aperçu détaillé dans la répartition relative des différences de séquence de DNA dans un prélèvement de tissu. Au contraire de cela, l'analyse géomique de cellule isolée peut redonner la combinaison précise de profils d'expressions de gènes, de variations de séquences de DNA et de marques épigénétiques dans chaque cellule, ce qui permet la résolution maximum lors de la détection de sous-populations clonales. La possibilité de déterminer l'état de cellules isolées donne un aperçu inestimable dans les processus moléculaires critiques, qui peuvent être décisifs aussi bien au niveau de la santé que pour la maladie. Bien que des études particulières, faites surtout par des spécialistes, aient eu lieu au cours des dernières années, on a réalisé que les chercheurs biomédicaux et les cliniciens peuvent tirer de nouvelles connaissances de ces études isolées basées sur les séquences à haut débit. Il existe une grande demande pour que les projets du domaine de la médecine personnalisée puissent rester au niveau du développement rapide de l'analyse géomique des cellules isolées.
But	Ce projet a pour but l'établissement d'une plateforme de technologie translationnelle consacrée au développement et à l'implantation des déroulements pour la mesure de données géomiques isolées en recherche bio-médicale et en application clinique. La plateforme de technologies servira de centre de compétences pour l'évaluation et l'établissement d'application d'analyses géométriques isolées. Dans ce projet, il sera édifié une infrastructure moderne pour les analyses géomiques isolées, ce qui comprend aussi bien les déroulements expérimentaux que les méthodes d'analyse numérique. Dans les études initiales avec des partenaires cliniques du SPHN et dans d'autres projets, on évalue l'application de séquences de projets du SPHN. A partir de là, on devrait pouvoir établir de robustes déroulements qui



	commencent par le prélèvement de tissu et soutiennent les décisions cliniques, du prélèvement de tissus à la génération de données.
Importance	Le domaine de l'analyse géomique des cellules isolées en pleine expansion se développe très rapidement et mène à de nouvelles découvertes dans les systèmes biologiques complexes, comme par exemple le cerveau humain, le système immunitaire et les tissus cancéreux. L'analyse géomique des cellules isolées aura une grande influence dans les prochaines années sur les applications cliniques. On pourrait par exemple examiner par routine des prélèvements de tumeur pour rechercher des quantités moindres de cellules malignes et résistantes à la chimiothérapie. De telles données contiendront des informations décisives pour le diagnostic et la suite du traitement. Des biopsies de quelques cellules seulement, comme par exemple de la muqueuse intestinale, peuvent procurer des données utiles pour le diagnostic, le déroulement de la maladie et le traitement adapté grâce à l'analyse géomique des données des cellules isolées. De plus, on peut analyser la composition et les réactions du système immunitaire, ce qui procure des informations précieuses pour le diagnostic et la thérapie. Afin de participer à ce domaine de recherche prometteur, il faut une forte plateforme technologique pour que les chercheurs biomédicaux et cliniques reçoivent assez de soutien dans l'établissement des déroulements expérimentaux et analytiques de la génération et de l'interprétation des données.