

RAPPORT ANNUEL 2011

**LA FONDATION ISREC
UNE FONDATION SOUTENANT
LA RECHERCHE SUR LE CANCER
UNISSANT CHERCHEURS
FONDAMENTAUX ET CLINICIENS
ET FAVORISANT LA RELÈVE
SCIENTIFIQUE EN SUISSE**

SOMMAIRE

Editorial : Cap sur la recherche translationnelle sur le cancer > P. 01

Billet du Président du Conseil de Fondation

Recherche sur le cancer > P. 02

Le cancer en quelques chiffres / Des résultats encourageants / Evolution du taux de mortalité par cancer en Suisse entre 1990 et 2009

Faits marquants 2011 > P. 03

Evénements soutenus par ou organisés en faveur de la Fondation ISREC

Projets soutenus > Pp. 04–05

Summer Research Program

Bourses > Relève scientifique > Pp. 06–09

Bourses «affectées» / Bourses «ISREC»

Chaires ISREC > P. 10

Prof. Oliver Hantschel

Fonds Recherche translationnelle > Pp. 11–14

Métastases / Cellules souches / Glioblastome / Immunothérapie du cancer

Organisation > P. 15–16

Conseil de Fondation / Conseil scientifique / Direction / Organe de révision

Finances > P. 17

Soutenir la Fondation ISREC > P. 18

Faire un don / Déductions fiscales / Fiscalité

Livre d'or > Remerciements > P. 19–20

EDITORIAL

CAP SUR LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SUR LE CANCER – CONCRÉTISATION DE NOS OBJECTIFS

BILLET DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE FONDATION

Afin de soutenir la recherche translationnelle sur le cancer et la relève scientifique, notre fondation a augmenté ses contributions en 2011.

La fondation a alloué un premier crédit d'étude dans le cadre de sa participation au projet de construction du bâtiment AGORA – Centre du Cancer qui sera situé sur le site du CHUV, permettant ainsi à des chercheurs fondamentaux d'être proches des cliniciens. Le concours d'architecte sera lancé début 2012. Nos partenaires : l'EPFL (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne), l'UNIL (Université de Lausanne), le CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) et l'Institut Ludwig ainsi que les institutions amies régionales ou nationales sont intéressés par la réalisation de ce centre modèle d'oncologie translationnelle. Ce lieu permettra d'accomplir des progrès innovateurs dans la connaissance des mécanismes distinctifs du cancer et de trouver les solutions thérapeutiques de demain.

Pour renforcer son soutien et participer aux progrès en oncologie translationnelle, la fondation a décidé de créer des chaires ISREC destinées à faire partie de l'AGORA – Centre du Cancer. La première d'entre elles a été attribuée en 2010 au professeur Oliver Hantschel dont les travaux portent sur les mécanismes de signalisation et les nouvelles stratégies de traitement pour les maladies hématologiques. Une deuxième chaire est en cours d'attribution et le conseil de fondation vient de décider d'en créer une troisième toujours dans le but d'encourager la recherche en oncologie translationnelle. Chacune d'elles est dotée de cinq cent mille francs par an pour six ans.

La relève scientifique a elle aussi bénéficié de notre soutien. Des bourses ont été accordées à des étudiants du programme d'été UNIL/EPFL pour des stages en laboratoires actifs dans la recherche sur le cancer. Des bourses ont également été attribuées à des doctorants de l'Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer à l'EPFL ainsi qu'à des étudiants UNIL participant au programme PhD «cancer et immunologie». Leurs travaux participeront à la compréhension des mécanismes des cellules cancéreuses et permettront d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques notamment dans le cadre de la leucémie, du mélanome ou des cancers du cerveau, du côlon ou du sein.

Les défis pour vaincre le cancer sont encore nombreux. Aujourd'hui comme hier la Fondation ISREC a besoin de l'engagement de chacun d'entre nous pour lui permettre de poursuivre sa mission.

Merci de votre confiance et de votre soutien.

Y. J. Paternot

RECHERCHE SUR LE CANCER

LE CANCER EN QUELQUES CHIFFRES

Le cancer désigne plus d'une centaine de maladies: en effet, tous les tissus de l'organisme peuvent être atteints et pour certains, plusieurs types de cancers sont possibles. Cette maladie reste la 2^e cause de mortalité en Suisse (après les maladies cardiovasculaires).

En Suisse, environ 36 000 nouveaux cas sont déclarés chaque année (estimation NICER – National Institute for Cancer Epidemiology and Registration). Plus de 100 000 personnes vivent en Suisse avec un cancer diagnostiqué depuis moins de 5 ans (prévalence). (Source: Globocan 2002).

Aujourd'hui en Suisse, quatre personnes sur dix (un homme sur deux et une femme sur trois env.) sont touchées au cours de leur vie par cette maladie et une sur deux peut en guérir.

Le risque d'être atteint d'un cancer avant l'âge de 70 ans est d'environ 25% pour les hommes et de 20% pour les femmes (Source: Le cancer en Suisse, OFS, NICER, RSCE, Neuchâtel, 2011).

Pour tous les cancers réunis, la survie relative à 5 ans est estimée en Suisse à 48% pour les hommes et à 57% pour les femmes (Source: EUROCARE 4; à partir des données de 7 registres cantonaux).

EVOLUTION DES TAUX DE MORTALITÉ PAR CANCER EN SUISSE (1990–2009)

Décès 2009

DES RÉSULTATS ENCOURAGEANTS

Même si le nombre de cas a augmenté au cours des deux dernières décennies (en particulier à cause du diagnostic précoce et du vieillissement de la population), on observe une baisse sensible des taux de mortalité pour l'ensemble des cancers (-27.5%).

Chez les femmes, le cancer le plus fréquent (au décès en 2009) est aujourd'hui le cancer du sein, suivi du cancer du poumon et, en troisième position, du cancer du côlon et du rectum. Au diagnostic (incidence 2003-7) 1) sein, 2) côlon et rectum, 3) poumon, 4) mélanome de la peau. Chez les hommes, le cancer du poumon est le plus fréquent (au décès en 2009), suivi du cancer de la prostate et du cancer du côlon et du rectum. Au diagnostic (incidence 2003-7) 1) prostate, 2) poumon, 3) côlon et rectum et 4) mélanome de la peau. (Source: Le cancer en Suisse, OFS, NICER, RSCE, Neuchâtel, 2011).

Plusieurs localisations cancéreuses parmi les plus fréquentes ont cependant régressé en Suisse depuis la fin des années 80. Parmi ces types de tumeurs, on peut citer par exemple le côlon et le rectum et l'estomac chez les deux sexes, des types de cancer liés notamment au mode de vie ainsi que le cancer du sein chez la femme dont le dépistage et les thérapies ont nettement évolué. A noter cependant que le cancer du poumon a connu une très forte augmentation chez les femmes, conséquence de l'accroissement du nombre de fumeuses dans les jeunes générations, alors qu'il a régressé chez les hommes.

Taux standardisés pour l'âge* / 100 000 habitants
Différence (%) 1990 – 2009

	Décès 2009	Taux standardisés pour l'âge* / 100 000 habitants	Différence (%) 1990 – 2009
Total cancers	16063		-27.5
Poumon (femmes)	1037		67.3
Foie	622		38.1
Cerveau	475		14.0
Pancréas	1095		-3.0
Mélanome	307		-3.4
Oesophage	421		-11.6
Myélome multiple	311		-16.7
Sein (femmes)	1439		-33.0
Utérus corps, ovaire, annexes	678		-33.3
Côlon et rectum	1639		-35.7
Vessie	452		-36.4
Poumon (hommes)	1922		-40.5
Prostate	1277		-43.2
Utérus, col	82		-57.6
Estomac	486		-57.8
Maladie de Hodgkin	40		-60.0
Larynx (hommes)	66		-60.0
Testicules	10		-71.4

*Population standard européenne.
Source: Office fédéral de la statistique, Neuchâtel

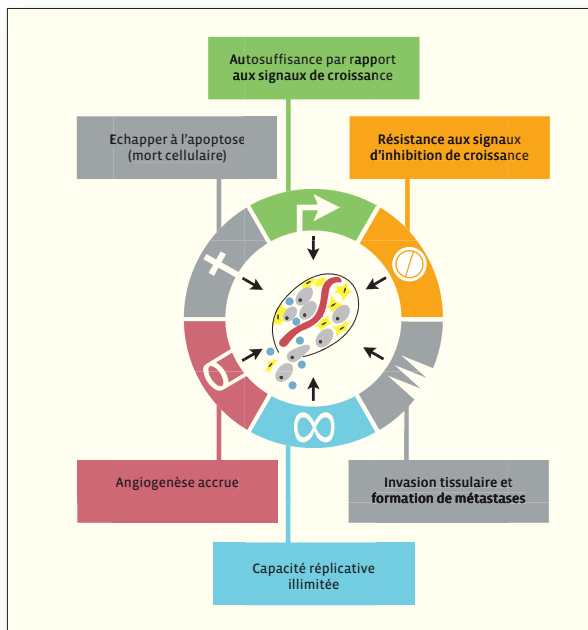
FAITS MARQUANTS 2011

ÉVÉNEMENT SOUTENU PAR LA FONDATION ISREC EN 2011

«Hallmarks» (caractéristiques) et horizons du cancer

Le symposium ISREC organisé du 7 au 10 septembre 2011 dans le cadre de la série des conférences de la Faculté des Sciences de la Vie de l'EPFL avait pour thème les «hallmarks» (caractéristiques) et horizons du cancer.

Le postulat, établi par Hanahan et Weinberg en 2000 et mis à jour récemment, est le suivant : les tumeurs les plus meurtrières acquièrent, de différentes manières, un ensemble commun de six propriétés qui sont toutes nécessaires pour permettre aux tumeurs de se développer et de se propager.



La prise de conscience que ces propriétés fonctionnelles distinctes et quasi indépendantes sont généralement importantes pour la plupart des tumeurs commence à influencer sur les thérapies contre le cancer notamment en combinant des médicaments qui ciblent plusieurs caractéristiques du cancer et en cherchant à améliorer l'étendue et la durée des prestations cliniques au-delà de ce qui est possible avec un seul médicament. En outre, le champ d'application du concept des caractéristiques s'élargit pour en inclure de nouvelles telles que le rôle de l'inflammation dans le cancer et de la modification du métabolisme pour permettre la croissance tumorale.

La Fondation ISREC était partenaire de cette conférence qui a attiré près de 500 participants parmi lesquels des orateurs prestigieux, dont trois prix Nobel.

ÉVÉNEMENTS ORGANISÉS EN FAVEUR DE LA FONDATION ISREC EN 2011

Trophée AGO

Vingt-trois bénévoles ont préparé la première édition de ce trophée en souvenir de leur ami Agostino décédé du cancer. Près de 120 personnes ont répondu à l'appel et participé aux différents tournois organisés à Lonay le 3 juillet 2011. Le succès rencontré par cette manifestation a permis aux organisateurs de verser CHF 4000.- en notre faveur.

Course de côte «Corcelles-le-Jorat en Gillette»

Depuis 1998, le Club Team Girard regroupe les propriétaires, pilotes et amateurs de motos anciennes, organise des manifestations pour Oldtimer et remet la moitié des bénéfices de sa course de côte à la Fondation ISREC. Cette année, la quatorzième édition de cette course s'est déroulée les 27 et 28 août 2011 à Corcelles-le-Jorat.

Carré Sciences – harmonies scientifiques comme source d'inspiration artistique

A Zurich en janvier/février et à Lausanne en septembre/octobre, cette exposition itinérante a rassemblé le travail de trois femmes biologistes Nathalie Garin, Madlaina Boillat et Coline Le Brun, qui ont choisi d'utiliser pour leur travail artistique des photographies de microscopie issues d'expériences scientifiques. Ces trois artistes verseront le bénéfice de la vente de leurs tableaux à notre Fondation.

PROJETS SOUTENUS

PROGRAMME D'ÉTÉ POUR ÉTUDIANTS NON GRADUÉS

Cette année à nouveau, la Fondation ISREC a soutenu durant huit semaines (du 4 juillet au 26 août 2011) le stage dans des laboratoires actifs dans la recherche sur le cancer de six étudiants de l'UNIL/CHUV et de sept étudiants de l'EPFL.

Ce premier contact avec le monde de la recherche représente pour ces jeunes biologistes ou médecins une expérience très enrichissante et une opportunité de tisser de nouveaux liens au niveau international.

Au terme de ce programme l'occasion leur était donnée de présenter leurs travaux lors d'un mini symposium qui s'est déroulé sur le campus de l'EPFL le 25 août 2011.



Etudiants du programme d'été 2011 organisé conjointement par la Faculté des Sciences de la Vie de l'EPFL et par la Faculté de Biologie et de Médecine de l'UNIL.

SUMMER RESEARCH PROGRAM

SUJETS TRAITÉS

Abdiel Alvarado-Diaz, Yung Hae Kim
Groupe Prof. Anne Grapin-Botton – EPFL/SV/ISREC
 Signalisation d'AMPK dans la différenciation de cellules beta pendant le développement du pancréas.

Anna-Mieke Bishop, Frédéric Schmitt, Anna Volger, Davide Staedler
Groupe PD Dr Lucienne Juillerat-Jeanerret – CHUV-UNIL/Institut de Pathologie
 Combinaison du Méthotrexate et de la Quercétine dans des cellules humaines du cancer du sein.

Michelle Chiang, Lucia Jimenez-Rojo
Groupe Prof. Cathrin Brisken – EPFL/SV/ISREC
 Rôle de la signalisation des BMPs dans la régulation des cellules souches mammaires adultes.

Gabriel Vinícius de Almeida, Naomi Borel, Mara De Matos
Groupe Dr David Gatfield – UNIL/CIG
 Des mécanismes autorégulés impliquant des miARNs codés par des introns peuvent contrôler l'expression de l'oncogène Mcm7 et d'autres gènes.

Aleksandra Deczkowska, Christophe Fuerer
Groupe Prof. Daniel Constam – EPFL/SV/ISREC
 Effet de l'hétérodimérisation de Nodal/Gdf1 sur le récepteur de liaison et sur l'activation Smad3.

Teresa Galera
Groupe Dr Liliane Michalik – UNIL/CIG
 Régulation de la perméabilité des vaisseaux sanguins : activation de la MLC-2 dans les cellules endothéliales.

Myung sun Kang, Jeffery Rice, Laura De Laporte
Groupe Prof. Jeffrey Hubbell – EPFL/SV/IBI
 Propriétés morphogéniques de liaison de la matrice extracellulaire.

Naveen Mehta, Valentina Triacca
Groupe Prof. Melody Swartz – EPFL/SV/ISREC+IBI
 Evaluation de la capacité de modulation du micro-environnement tumoral sur le transport actif de cellules endothéliales lymphatiques.

Anna Nguyen, Michalina Janiszewska
Groupe Prof. Ivan Stamenkovic – CHUV-UNIL/Institut de Pathologie
 Caractérisation des propriétés d'interactions avec l'ARN du domaine KH3 et KH4 de IMP2.

Katy Ong, Lih-Yow Chen
Groupe Prof. Joachim Lingner – EPFL/SV/ISREC
 Analyse de la région de liaison à l'ADN du complexe humain CST.

Abarna Ramanathan, Kira Fischer, Einar Castillo
Groupe Prof. Gian-Paolo Dotto – UNIL/Département de Biochimie
 Les ARNs longs non-codants dans les voies de signalisation du cancer de la peau.

Connie Shi, Vaibhav Kapuria
Groupe Prof. Winship Herr – UNIL/CIG
 Analyse par mutation de l'activité de protéolyse et de glycosylation d'OGT.

Aubhishek Zaman, Anupama Goyal
Groupe Prof. Viesturs Simanis – EPFL/SV/ISREC
 Isolation des mutants conditionnels des gènes de *S.pombe* cut7 et paa1.

BOURSES

« BOURSES AFFECTÉES »

Les « bourses affectées » sont attribuées aux meilleur(e)s candidat(e)s souhaitant participer à des programmes de doctorat en biologie ou en médecine.

Ces bourses sont financées par des dons de personnes privées ou morales. La Fondation se porte garante de l'utilisation de l'intégralité de la somme pour le projet auquel elle a été attribuée.

BOURSE « RICHARD ET RITA BARMÉ »

Fonction des télomères et de leur composition moléculaire

Cette bourse affectée d'une valeur de CHF 80 000.- par année a été attribuée à Larissa Grolimund en octobre 2008 pour une durée de quatre ans.

Larissa Grolimund effectue ses travaux dans les laboratoires du Prof. Joachim Lingner, EPFL/SV/ISREC

Description du projet

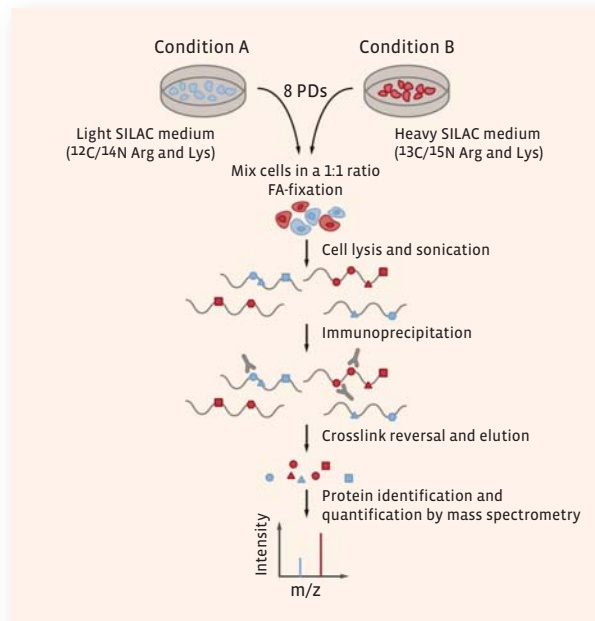
Les extrémités des chromosomes sont protégées par les télomères, qui sont des structures spécialisées composées d'acides nucléiques et de protéines. Elles jouent un rôle important dans la stabilité des chromosomes et dans la biologie du cancer. La machinerie cellulaire n'étant pas capable de copier entièrement l'extrémité des chromosomes, les télomères raccourcissent lors de chaque division cellulaire. Après un certain nombre de divisions cellulaires, les télomères deviennent trop courts et envoient un signal d'alarme qui contraint la cellule à stopper sa prolifération. De cette manière, les télomères fonctionnent comme une horloge moléculaire et limitent le nombre de divisions qu'une cellule peut subir. Le signal d'alarme pour les télomères très courts peut être supprimé par l'activation de mécanismes qui allongent des télomères. Dans ce cas, les cellules deviennent immortelles et ont la capacité de se diviser indéfiniment, ce qui peut mener à la formation du cancer.

Le laboratoire du Prof. Lingner est intéressé à déchiffrer les mécanismes moléculaires qui régulent et contrôlent la longueur et la fonction des télomères dans les cellules normales et dans les cellules cancéreuses. Pour mener à bien cet objectif, une nouvelle méthode permettant l'identification des protéines présentes aux télomères a été élaborée. En particulier, cette technique devrait permettre de déterminer les variations entre les compositions en protéines des télomères de différentes cellules – normales ou tumorales. Dans ce contexte, cette étude fournira des informations utiles pour comprendre le rôle et la régulation des télomères dans les cellules cancéreuses. La découverte de nouvelles protéines télomériques pourrait permettre d'identifier des nouvelles cibles pour des thérapies contre le cancer.

Résultats obtenus durant la troisième année du doctorat

Identification de nouvelles protéines télomériques

Afin d'identifier les protéines liées aux télomères, nous avons développé une méthode pour l'isolement des télomères appelée « Quantitative Telosome Isolation Protocol » (Q-TIP). Lors de l'exécution du protocole Q-TIP, nous pouvons spécifiquement enrichir nos échantillons en ADN télomérique et en protéines associées. Fait important, nous avons confirmé la présence du complexe connu « shelterin » spécifique aux télomères, et sa différence quantitative aux télomères courts et longs. D'autre part, nous avons découvert des nouveaux facteurs télomériques. Pour l'un des complexes récemment isolés, nous avons notamment vérifié sa présence aux télomères par des techniques complémentaires. De manière intéressante, nous observons un phénotype télomérique lorsque la présence de ce complexe est fortement réduite dans les cellules. En résumé, le Q-TIP permet l'identification de nouvelles protéines télomériques et l'élucidation des variations de composition en protéines aux télomères dans différentes conditions cellulaires.



Déroulement du processus Q-TIP

Deux lignées cellulaires différentes sont développées soit sous lumière, soit en milieu de SILAC forme lourde, le temps de 8 doublements de population. Des cellules provenant des deux conditions différentes sont mélangées dans un rapport de 1 : 1, liées de manière covalente, lysées et sonifiées. Les télomères sont immunoprécipités avec des anticorps dirigés contre des protéines télomériques connues. Les complexes enrichis en protéines-ADN sont alors lavés et élués. Les liaisons covalentes entre l'ADN et les protéines sont ensuite détruites et les protéines sont identifiées et quantifiées par spectrométrie de masse. Les peptides dérivant des deux conditions peuvent être distingués grâce à leur différence de masse.

... > RELÈVE SCIENTIFIQUE

«BOURSES ISREC»

Les « Bourses ISREC » ou soutiens financiers de la Fondation ISREC pour une thèse, sont attribuées aux meilleur(e)s candidat(e)s souhaitant participer à des programmes de doctorat en biologie ou en médecine. Ces bourses d'une valeur de CHF 80 000.- par année sont accordées pour quatre ans. Elles sont financées par des dons, legs ou successions.

BOURSE « BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU CANCER ET INFECTION »

Identification des gènes-cibles de *Hes1* dans la leucémie à cellules T

Cette bourse ISREC d'une valeur de CHF 80 000.- par année a été attribuée à Silvia Wirth en septembre 2009 pour une durée de quatre ans.

Silvia Wirth effectue ses travaux dans les laboratoires du Prof. Freddy Radtke, EPFL/SV/ISREC.

Description du projet

La leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) est une des formes de cancer hématopoïétique les plus courantes chez les enfants. La chimiothérapie améliorée traite 80% des patients atteints de la LAL-T. Cependant, le pronostic se péjore en cas de rechute. Il est donc important de comprendre les voies de signalisation moléculaires qui contrôlent le développement de la maladie et le traitement des patients ayant rechuté. Il y a 18 ans, une translocation chromosomique a été identifiée chez un petit nombre de patients atteints de la LAL-T conduisant à l'activation constante de la cascade de signalisation Notch1. En 2004, une autre étude a montré que la majorité (> 50%) des patients atteints de la LAL-T avaient des petites modifications dans les récepteurs Notch (appelées mutations ponctuelles), conduisant à l'activation anormale de cette cascade de signalisation et ainsi au cancer. Cette étude a placé la signalisation Notch1 au centre de toute la pathogénie de la LAL-T.

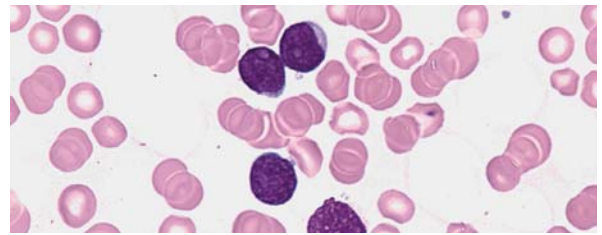
Lorsque Notch 1 signale des cellules T dans le noyau, un certain nombre de gènes sont activés. *Hes1* est l'un d'entre eux. Nous avons commencé à étudier le rôle de *Hes1* dans un modèle de souris qui développent la LAL-T et imitent de ce fait la maladie humaine. Les résultats préliminaires sont très encourageants et montrent que *Hes1* est essentiel dans le développement de la LAL-T. Par conséquent, il est important de mieux comprendre et d'identifier les gènes qui sont régulés négativement par *Hes1*.

Résultats obtenus après 2 ans

Hes1 dans la LAL-T de type murin

Le répresseur transcriptionnel *Hes1* joue un rôle critique

dans la LAL-T de type murin comme démontré par Wendorff et al. mais les mécanismes moléculaires et les cibles en aval de l'action de *Hes1* sont actuellement inconnus. L'oncogène *c-myc*, qui est une cible transcriptionnelle directe de Notch1, a été identifié comme facteur important dans la LAL-T de type humain et murin. Par conséquent, nous avons débuté des expériences pour savoir si *Hes1*, qui est lui-même également un composant crucial de la signalisation Notch, régule l'expression de la protéine *c-myc* et de ce fait induit ses effets oncogéniques. Les données résultant de nos expériences indiquent que *Hes1* ne régule pas *c-myc* dans la LAL-T; simultanément nous avons pu démontrer que *Hes1* exerce sa fonction répressive dans les progéniteurs leucémiques mais pas dans les cellules tumorigènes de stade avancé. Ces résultats conduisent à une meilleure compréhension de *Hes1* dans la LAL-T de type murin et affinent notre connaissance quant au stade de la progression de la tumeur auquel le rôle de *Hes1* est important.



Exemples de lymphocytes circulants immatures « blasts » trouvés chez un patient présentant une leucémie à cellules T aiguë (Maslak, P. ASH Image Bank; 2004:101159).

Hes1 dans la LAL-T de type humain

Outre l'étude de la fonction de *Hes1* dans la LAL-T de type murin nous avons commencé des expériences pour évaluer le rôle de cette protéine dans la LAL-T humaine. Pour cela, nous avons évalué différentes lignées cellulaires LAL-T pour l'expression de *Hes1* au niveau de l'ARN et des protéines. *Hes1* était exprimé jusqu'à un certain point dans toutes les lignées cellulaires.

La répression de *Hes1* dans une lignée cellulaire LAL-T dérivée d'un patient ou dépendante de Notch via des shARN a eu comme conséquence un retard de croissance très important accompagné d'une mort cellulaire accrue en comparaison aux cellules LAL-T1 exprimant des shRNAs (petits ARN en épingle à cheveux) non-répressifs. Les données préliminaires du « knock down » de *Hes1* dans deux autres lignées cellulaires LAL-T, CUTL-1 and DND41, démontrent le rôle important de *Hes1* dans la LAL-T humaine. Pour identifier les gènes-cibles directs et indirects dans la LAL-T humaine, nous travaillons actuellement à préparer les conditions pour des puces à ADN et un Chip-Seq. Ces approches expérimentales nous permettront probablement d'identifier les cibles pour des médicaments qui sont importantes dans le maintien et la progression de la LAL-T.

BOURSES

BOURSE « CANCER ET IMMUNOLOGIE »

Rôle de la signalisation Notch dans le mésenchyme durant le développement et la progression du mélanome.

Cette bourse ISREC d'une valeur de CHF 40 000.- par année a été attribuée à Elena Menietti en juin 2011 pour une durée de 4 ans.

Elena Menietti effectue ses travaux dans les laboratoires du Prof. Gian-Paolo Dotto, département de Biochimie, UNIL.

Introduction

Mélanome: Le mélanome malin est assez rare (environ 4% de toutes les formes diagnostiquées du cancer de la peau) mais très agressif, car étant responsable d'environ 70% des décès par cancer de la peau.

Cette tumeur affiche un comportement hétérogène, ce qui pourrait s'expliquer par l'effet du stroma tumoral environnant. En effet la dérégulation de différents mécanismes intracellulaires de l'homéostasie et des altérations dans le microenvironnement tumoral sont susceptibles de déclencher la transformation et la progression du mélanome.

Rôle du stroma: Dans le stroma tumoral on trouve des fibroblastes chroniquement activés, ou CAF «cancer associated fibroblasts» (fibroblastes associés au cancer) qui, contrairement aux fibroblastes normaux, ont la capacité de renforcer la tumorigenèse et/ou l'invasivité des cellules tumorales, formant une niche appropriée pour le développement du cancer. Les CAF sont capables d'interagir avec la tumeur grâce à la production de divers types de facteurs diffusibles, et peut-être aussi par des interactions de contact entre les cellules.

Notch Signaling: Cette voie de signalisation est très importante pour la communication intercellulaire, et elle est fortement dépendante du contexte. Par exemple, dans les kératinocytes la signalisation Notch agit comme un suppresseur de tumeur, tandis que dans les mélanocytes son activation est susceptible d'induire la tumorigenèse et la progression tumorale. Dans le compartiment mésenchymateux, il a été montré que la perte de la signalisation Notch est capable d'induire un phénotype CAF. Ces fibroblastes sont en fait capables d'induire la formation d'un carcinome épidermoïde. La signalisation Notch est considérablement réduite dans la peau après exposition à la lumière UV; l'exposition aux rayons UV étant l'un des facteurs de risque de développer un mélanome, il est probable que la perte de signalisation Notch dans les fibroblastes dermiques pourrait induire l'initiation et la progression du mélanome.

But du projet

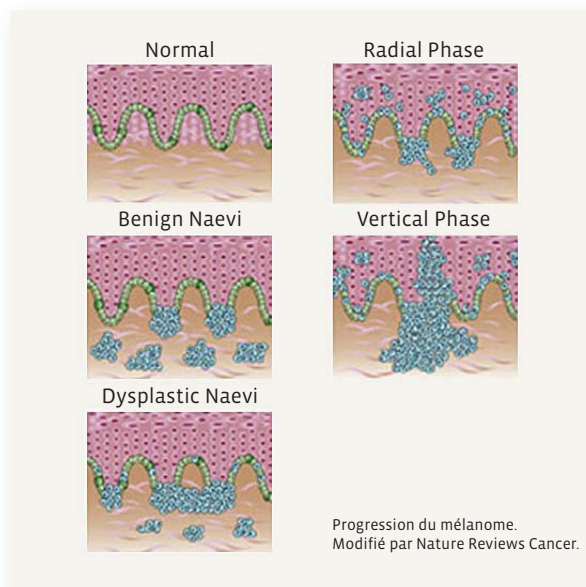
L'objectif du projet est de tester si les altérations du stroma résultant de l'inhibition de la signalisation Notch dans les fibroblastes dermiques peuvent jouer un rôle dans le développement et la progression du mélanome.

Les approches expérimentales:

1) **Les premières étapes de la formation du mélanome:** Des mutations dans l'oncogène BRAF peuvent se produire dans les mélanocytes: des naevi bénins qui entrent en sénescence, ce qui empêche leur transformation oncogénique. Nous allons évaluer l'hypothèse que la réponse induite par la sénescence est empêchée par la perte de la signalisation Notch dans les fibroblastes du stroma dermique entourant les mélanocytes ayant un gène BRAF muté, induisant ainsi la tumorigenèse.

2) Stades de formation des mélanomes:

Nous allons tester l'hypothèse que le passage des naevi dysplasiques aux mélanomes en phase radiale et verticale peut être accéléré en présence de fibroblastes dermiques avec la voie de signalisation Notch inhibée.



3) Développement d'un modèle de souris:

Dans les souris dans lesquelles la signalisation Notch est génétiquement inhibée les fibroblastes présentent un phénotype CAF, ce qui est très favorable au développement de tumeurs. Notre objectif est de générer des souris ayant un phénotype CAF permettant ainsi le développement de tumeurs inhibant la signalisation Notch dans les fibroblastes, afin d'étudier in vivo l'effet du microenvironnement sur le développement de tumeurs.

... > RELÈVE SCIENTIFIQUE

BOURSE « CANCER ET IMMUNOLOGIE »

Le rôle de Notch dans la différenciation des cellules TH17 et son lien avec le cancer

Cette bourse ISREC d'une valeur de CHF 40 000.- par année a été attribuée en juin 2011 à Manuel Coutaz pour une durée de 4 ans.

Manuel Coutaz effectue ses travaux dans les laboratoires de la Prof. Fabienne Tacchini-Cottier, département de Biochimie, UNIL.

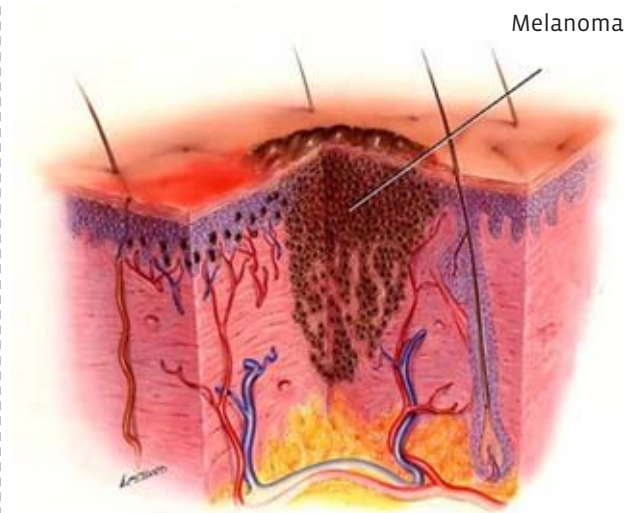
But

Les cellules TH17 ont été récemment identifiées comme une lignée distincte de cellules auxiliaires (T helper cells) et retrouvées dans des modèles murins de cancer mais également chez l'homme. Il existe des évidences à la fois chez l'homme et les souris, que les cellules TH17 ont un rôle pathogénique dans des mécanismes d'inflammation et des maladies auto-immunes. Cependant, le rôle exact des cellules TH17 dans le cadre du cancer n'est pas clairement défini. Des études indiquent une participation dans l'induction de la croissance tumorale mais aussi dans la régulation de réponse anti-tumorale. Peu d'informations sont disponibles sur l'implication de la voie de signalisation Notch dans la différenciation des cellules TH17. Nous proposons d'étudier 1) le rôle de la voie de signalisation Notch dans le développement des cellules TH17 et 2) la contribution des cellules TH17 au niveau du microenvironnement tumoral.

Contexte et signification

Les différents types de cellules auxiliaires T CD4+ (TH) expriment différents profils de cytokines qui déterminent leur fonction. Les cellules auxiliaires T produisant l'interleukine 17 (IL-17) (TH17) ont été récemment décrites comme un nouveau sous-type effecteur de cellules T auxiliaires CD4+ sur la base de leur indépendance en facteurs de transcription comme GATA-3 et T-bet.

On trouve les cellules TH17 dans des modèles murins de cancer et aussi dans des cancers chez l'homme. Cependant, le rôle régulateur de ces cellules dans le microenvironnement tumoral est actuellement peu compris. Il apparaît que la fonction des cellules TH17 pourrait être de supprimer ou de promouvoir la croissance tumorale; ceci est étroitement lié à la cause, au type et la localisation du cancer. Par exemple, chez des patients avec des cancers établis de la peau, la présence de cellules TH17 est en corrélation avec la réduction de la progression tumorale et une amélioration de la survie. Par ailleurs, une efficacité anti-tumorale des cellules TH17 a été démontrée chez la souris avec des tumeurs établies. D'un autre côté, les cellules TH17 ont été décrites comme pouvant promouvoir l'initiation et le début de la croissance de certaines tumeurs.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Aux USA, le cancer de la peau est actuellement le 6^e plus fréquent chez l'homme et le 7^e chez la femme, avec 68 130 nouveaux cas diagnostiqués en 2010 et avec 8700 personnes décédées en 2010. Le rôle des cellules TH17 dans le mélanome a été décrit comme protecteur par une étude dans un modèle murin.

Les récepteurs Notch sont des protéines transmembranaires qui sont impliquées dans le turnover cellulaire, la différenciation, la croissance, et la mort cellulaire. Les récepteurs Notch (N1-N4) utilisent un mécanisme unique de signalisation. Un des points notables de cette voie de signalisation est qu'elle agit entre cellules juxtaposées, ligands et récepteurs étant des protéines transmembranaires. La présentation d'un ligand à une cellule par une cellule voisine induit l'activation du récepteur. Une fois activé par interaction avec un ligand (delta-like (Dll) 1, 3, et 4; Jagged 1 et 2), le devenir biologique de l'activation de Notch est hautement dépendant du contexte. Ceci est également applicable dans le contrôle du développement du cancer, dans lequel l'activation de Notch est habituellement considérée comme un promoteur, mais peut, dans certaines situations, abroger le développement du cancer.

Ce projet aura pour but de définir le rôle de Notch dans le développement de TH17 de manière à établir s'il agit par une voie canonique ou non canonique par l'intermédiaire d'approches in vitro. L'implication de la voie Notch dans la promotion d'un microenvironnement tumoral TH17 sera également étudiée in vivo par l'induction de mélanomes dans un modèle murin.

CHAIRES ISREC

Pour concrétiser sa volonté de participer à l'accélération des progrès en oncologie translationnelle, la Fondation a décidé de créer trois «chaires ISREC» destinées à encourager la carrière de jeunes chercheurs. Chacune d'elles est dotée de CHF 500 000.- par an pour six ans et provient de la fortune de la Fondation.

1^{ÈRE} CHAIRE ISREC « ONCOLOGIE TRANSLATIONNELLE »

Mécanismes de signalisation et nouvelles stratégies de traitement pour les maladies hématologiques

Cette chaire dotée de CHF 500 000.- par an pour six ans a été accordée en mars 2011.

Elle a été attribuée au **Prof. Oliver Hantschel** et à son groupe, EPFL/SV/ISREC

Introduction

La tyrosine kinase Bcr-Abl et ses inhibiteurs synthétiques tels que l'imatinib sont devenus le paradigme des thérapies anti cancer modernes proposant une approche ciblée. Bcr-Abl est issu d'une translocation chromosomique réciproque entre les chromosomes 9 et 22 (chromosome de Philadelphie) et conduit à la fusion du gène BCR (breakpoint cluster region) et de celui de la tyrosine kinase d'Abelson (ABL1), formant une tyrosine kinase dérégulée et activée constitutivement, nommée Bcr-Abl. L'expression de Bcr-Abl est considérée comme étant suffisante pour la transformation oncogénique des cellules souches hématopoïétiques, provoquant la leucémie myéloïde chronique (CML) chez l'homme et une maladie similaire à la CML chez les souris. Le rôle central de Bcr-Abl dans la pathophysiologie de la CML a mené au développement de l'imatinib (ou Gleevec), un inhibiteur hautement spécifique de Bcr-Abl, devenu le choix thérapeutique pour toutes les phases de la maladie et qui induit des rémissions cytogénétiques complètes et durables pour de nombreux cas de patients en phase chronique.

Cependant, chez une certaine proportion de patients et suivant l'avancement de la maladie lors du diagnostic, l'imatinib n'engendre pas de réponse adéquate (ce qui est généralement désigné comme la résistance «primaire» à l'imatinib). En outre, on constate une résistance «secondaire» à l'imatinib, principalement provoquée par des mutations ponctuelles dans les domaines kinases d'Abl, provoquant des rechutes et une progression de la maladie chez les patients. Ceci a conduit au développement d'inhibiteurs de 2^e génération, le nilotinib et le dasatinib, qui peuvent inhiber la plupart des mutations résistantes à l'imatinib de Bcr-Abl. Pourtant, les problèmes que posent les résistances primaires et secondaires, particulièrement en phases avancées de la maladie,

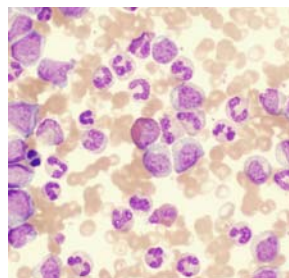
ainsi que la tolérance à long terme aux inhibiteurs de Bcr-Abl demeurent un problème clinique important.

Alors que les inhibiteurs actuels de Bcr-Abl sont dans l'incapacité d'éliminer les cellules souches leucémiques, il est nécessaire d'identifier de nouvelles cibles critiques pour l'action de Bcr-Abl et de les exploiter pour des thérapies combinées ayant pour but d'aboutir à une stratégie curative pour la CML, plutôt que de maintenir le patient en phase de rémission.

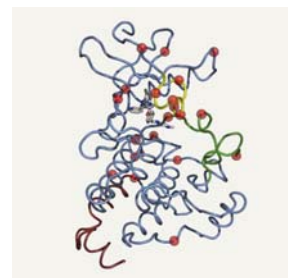
Mon laboratoire s'intéresse principalement aux oncoprotéines tyrosines kinases qui jouent un rôle clé dans la pathogenèse de différentes leucémies et lymphomes. Utilisant des approches interdisciplinaires à l'interface de la biochimie des protéines, de la médecine, de la biologie structurale et de la biologie chimique pour étudier les chemins de signalisation cellulaire spécifiques des cellules cancéreuses, l'objectif est d'identifier de nouvelles cibles d'interventions thérapeutiques.

Description du projet

1. Développement et validation d'antagonistes de haute affinité aux protéines. Ces outils permettent d'inhiber de façon ciblée des interactions protéine/protéine dans des complexes et réseaux de tyrosines kinases oncogéniques afin d'étudier les voies de signalisation jouant un rôle prépondérant dans le développement des phénotypes oncogéniques.



Coupe du sang d'un patient atteint de leucémie myéloïde chronique démontrant la leucocytose avec la présence des cellules précurseurs de la lignée myéloïde.



Représentation schématique des mutations ponctuelles les plus fréquentes dans le domaine de la kinase Bcr-Abl qui causent la résistance à l'imatinib. Imatinib est illustré comme modèle en gris, les boules rouges indiquent l'endroit des mutations ponctuelles. La boucle P et l'activité de P sont colorées respectivement en jaune et en vert.

2. Analyse des domaines et des mécanismes de signalisation des oncoprotéines de fusion Abl ainsi que leurs protéines associées, par analyse structure-fonction biochimique, caractérisation biophysique ainsi qu'in vivo grâce à des modèles murins.

3. Analyse comparative des réseaux de signalisation oncogéniques de kinase en utilisant la protéomique et la transcriptomique.

FONDS

« FONDS AFFECTÉS »

Ils sont créés spécifiquement pour un projet. Ils proviennent de donations privées destinées à être utilisées dans un cadre déterminé. La Fondation ISREC se porte garante de l'utilisation de l'intégralité de la somme pour le projet auquel elle a été attribuée.

FONDS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – MÉTASTASES »

Rôle du microenvironnement tumoral dans la formation de métastases dans des récurrences de cancer du sein après radiothérapie

Ce fonds provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 100 000.- a été attribué en janvier 2011 pour une durée de 15 mois au groupe de recherche du **Prof. Curzio Rüegg** (Université de Fribourg).

Introduction

La radiothérapie est utilisée avec succès pour traiter le cancer et elle améliore la survie lorsqu'elle est administrée après ablation chirurgicale de la tumeur. Des récurrences peuvent toutefois se produire et les tumeurs récidivantes après radiothérapie sont plus invasives et métastatiques. Bien que la radiothérapie soit traditionnellement estimée être dirigée contre les cellules tumorales, elle cible aussi les tissus sains entourant la tumeur. Il a été proposé que des modifications du microenvironnement tumoral à la suite de la radiothérapie pourraient contribuer à l'augmentation de l'agressivité tumorale en cas de récurrence, mais les mécanismes présumés impliqués sont en grande partie inconnus.

Compte tenu de sa pertinence clinique, le rôle potentiel de la radiothérapie dans la prolifération métastatique doit être soigneusement examiné et étudié. Notre laboratoire travaille activement à élucider ces mécanismes. Nous avons démontré que l'irradiation inhibe l'angiogénèse tumorale en bloquant la prolifération, la migration et le bourgeonnement des cellules endothéliales, en partie à la suite de l'activation des voies de signalisation TGFβ. En conséquence, les tumeurs se développant dans un environnement pré-irradié ont une angiogénèse réduite alors que l'hypoxie, la nécrose ainsi que l'invasion et les métastases augmentent. Nous avons identifié la protéine matricielle cellulaire CYR61 et l'intégrine αVβ5 comme molécules participant à la formation des métastases. Plus récemment, nous avons observé que des tumeurs hypoxiques se développant dans des environnements pré-irradiés recrutent des cellules monocytaires de type CD11b+ suite à une mobilisation depuis la moelle osseuse.

Description du projet

Dans ce projet, nous allons combiner des approches cellulaires, biochimiques et moléculaires pour étudier comment les cellules CD11b+ mobilisées par la tumeur contribuent à la formation des métastases, comment le microenvironnement tumoral irradié induit la motilité et l'invasion des cellules tumorales et si il favorise également l'acquisition de nouvelles capacités métastatiques.

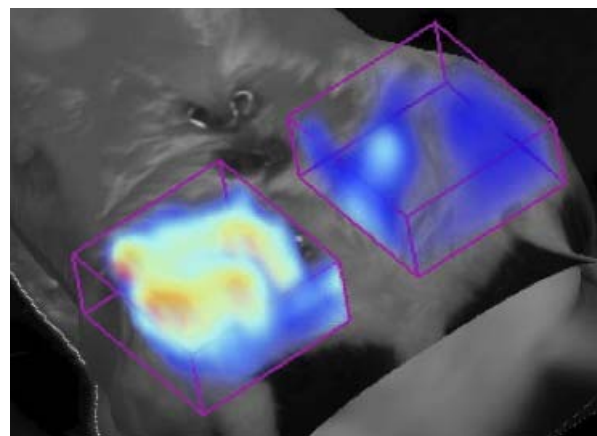


Image de tomographie par fluorescence en trois dimensions démontrant le flux sanguin d'une tumeur mammaire chez la souris (à gauche), par rapport à la perfusion d'une glande mammaire normale (à droite). La couleur jaune-orange indique une perfusion augmentée.

Nous pensons que les résultats obtenus à partir de ce projet permettront de mieux comprendre les effets de la radiothérapie sur le microenvironnement de la tumeur et d'identifier les mécanismes moléculaires. Compte tenu de la pertinence clinique de la question traitée, nous pensons que ces résultats auront des retombées cliniques importantes. D'un côté, ils sont susceptibles d'identifier de nouvelles approches pour la prévention ou le traitement des rechutes après radiothérapie, de l'autre côté ils vont ouvrir de nouvelles perspectives pour le suivi des patients à risques de récurrence après radiothérapie. Des essais cliniques translationnels visant à valider les résultats obtenus sont prévus en complément au présent projet.

Résultats préliminaires

Dans une série d'expériences nous avons pu mettre en évidence que la radiothérapie induit l'expression de gènes codant pour des constituants de la matrice extracellulaire et des molécules d'adhésion, compatibles avec un effet pro-invasif. Dans une deuxième série d'expériences nous avons démontré que des cellules de carcinome mammaire en contact prolongé avec des fibroblastes du stroma expriment des molécules de motilité impliquées dans la métastase. Nous allons ensuite étudier l'effet de la radiothérapie sur l'induction de ces gènes.

FONDS

FONDS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – CELLULES SOUCHES »

Découverte de nouvelles cibles thérapeutiques dans le microenvironnement tumoral

Ce fonds provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 3.5 millions, a été attribué en 2005 aux groupes de recherche du **Prof. Michel Aguet** (EPFL/SV/ISREC) et du **Prof. Ivan Stamenkovic** (UNIL/CHUV).

Introduction

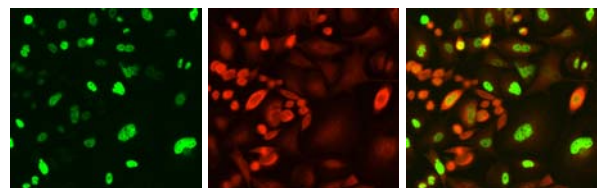
Un des problèmes majeurs rencontrés dans le traitement de la plupart des tumeurs est l'apparition de récives, généralement dues à l'émergence de cellules tumorales réfractaires au traitement. Cette résistance peut avoir plusieurs raisons, comme par exemple l'évolution de cellules tumorales ayant acquis des mutations génétiques leur permettant d'échapper au traitement. La sélection de cellules plus résistantes à la chimiothérapie, déjà présentes en minorité dans la tumeur primaire, représente un autre mécanisme de formation de récives. Dans les deux cas on observe typiquement une bonne réponse au traitement initial. Malheureusement cette réponse cache trop souvent le fait qu'une fraction de cellules plus résistantes au traitement subsiste pour, avec le temps, reconstituer une nouvelle masse tumorale. La nature de ces cellules commence à être mieux connue. Comme indiqué dans notre précédent rapport, elles sont souvent peu différenciées et ressemblent à des cellules souches. L'analyse des gènes actifs dans ces cellules en comparaison avec les gènes des cellules plus sensibles à une thérapie révèle des différences marquées. Cela permet de définir des groupes de gènes associés à la résistance aux thérapies et représentant des « signatures » typiquement apparentées avec un mauvais pronostic. Tenter de cibler voire d'éliminer ces cellules est devenu un objectif prioritaire de la recherche sur le cancer. Nos deux groupes s'intéressent depuis plusieurs années à ce type de cellules, dans différents modèles tumoraux. Nos travaux s'inspirent de plus en plus de la clinique et ont, en partie, atteint le stade de recherche de molécules à potentiel pharmaceutique.

En 2011, le groupe **Stamenkovic** a poursuivi l'identification de mécanismes qui participent à l'émergence de cellules souches tumorales dans le sarcome d'Ewing. Le groupe a notamment identifié des microARN (miARN), régulateurs de l'expression de réseaux de gènes impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires, dont la répression contribue à la formation de cellules cancéreuses souches et à leur capacité d'initier la croissance tumorale. Le groupe a pu démontrer que l'administration de miARN synthétiques aux souris ayant une xénotransgreffe d'un sarcome d'Ewing permet de ralentir la croissance tumorale de manière significative, indiquant que l'administration de miARN spécifiques dont

l'expression est fortement diminuée dans les cellules cancéreuses souches peut ouvrir une nouvelle voie thérapeutique. Le groupe investigate maintenant les mécanismes responsables de la diminution sélective des miARN dans les cellules cancéreuses en général et dans les cellules cancéreuses souches en particulier.

Dans des travaux parallèles, le groupe a observé que la grossesse chez la souris augmente la permissivité pour la croissance et la dissémination tumorales. Une étude détaillée chez ce rongeur a permis au groupe de démontrer que la grossesse promeut la production de cellules myéloïdes immunosuppressives (MDSC pour myeloid-derived suppressor cells) qui inhibent la fonction des lymphocytes T ainsi que celle des cellules NK. De plus, les MDSC des souris gravides sont d'une part plus nombreuses, mais également plus efficaces dans ce rôle immunosuppressif que celles des souris non-gestantes. Ces observations fournissent une explication mécanique pour l'agressivité accrue des tumeurs qui se développent lors de la grossesse et démontrent que l'immunité innée joue un rôle important dans la résistance à la croissance métastatique des tumeurs.

Le groupe **Aguet** a poursuivi ses études sur les gènes BCL9 et a pu démontrer que leur blocage dans des tumeurs établies présentant des traits malins permet en effet de supprimer ces traits, rendant la tumeur plus bénigne et potentiellement plus sensible au traitement. Ces observations ont motivé la mise en place d'un test de criblage de banques de molécules à potentiel pharmaceutique. Les premiers résultats sont très encourageants. En effet le groupe a identifié plusieurs molécules capables de bloquer l'interaction de BCL9 avec sa protéine partenaire, la beta-caténine, interaction nécessaire à sa fonction. Il vient ainsi d'entamer une nouvelle phase du projet, inhabituelle en milieu académique, qui consiste à valider l'activité de ces molécules par des tests biochimiques et cellulaires. L'objectif est de démontrer l'activité de ces molécules chez la souris, initialement dans des modèles du cancer du côlon. Cette phase requerra une collaboration avec des partenaires académiques ou industriels ayant des compétences en chimie médicinale et en pharmacologie, dans la perspective d'optimiser les propriétés pharmacologiques des molécules candidates.



Test cellulaire pour l'inhibition de BCL9. Les trois panneaux montrent la même image de cellules de cancer du côlon utilisant deux différents anticorps fluorescents. Le panneau A montre des cellules exprimant un inhibiteur de BCL9 (fluorescence verte), le panneau B des cellules exprimant le gène cible Axin2 (fluorescence rouge), le panneau C montre le recouvrement des deux colorations et révèle que les cellules exprimant l'inhibiteur n'expriment pas le gène cible et vice versa.

FONDS

FONDS

« RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – GLIOBLASTOME »

Cellules souches embryonnaires pour l'étude des tumeurs cérébrales

Ce fonds provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 175 000.- a été attribué en juin 2011 pour 18 mois au Dr Olivier Preynat-Seauve.

Le **Dr Olivier Preynat-Seauve** effectue ses travaux dans les laboratoires du Prof. Karl-Heinz Krause, Département de pathologie et immunologie, Université de Genève.

Introduction

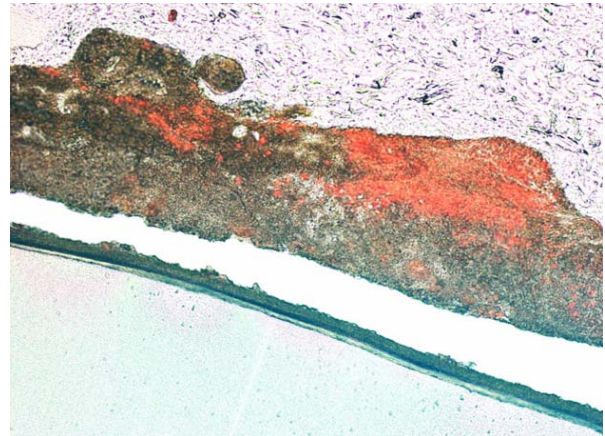
Le glioblastome est une tumeur cérébrale de très mauvais pronostic. Pour mieux comprendre le glioblastome et découvrir de nouveaux traitements, la modélisation de la maladie en laboratoire est indispensable. La modélisation consiste à reproduire *in vitro* les caractéristiques d'une maladie pour mieux les étudier. Le meilleur modèle d'étude du glioblastome est actuellement l'injection de cellules cancéreuses dans le cerveau de souris. Malheureusement, ce modèle n'est pas optimal car il associe une tumeur humaine à un cerveau animal, non représentatif de la réalité chez les patients.

Description du projet

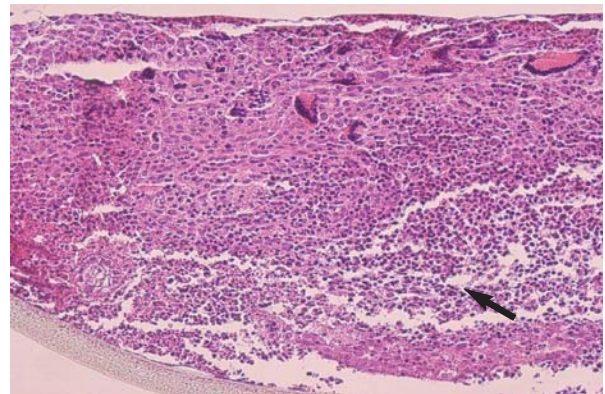
Nous avons récemment mis au point la possibilité de générer du tissu cérébral humain à partir de cellules souches embryonnaires. L'introduction de cellules de glioblastome dans ce tissu reproduit de nombreuses caractéristiques de la tumeur qui sont observées chez les patients. Le but de ce projet est d'utiliser ce nouveau modèle d'étude pour mieux comprendre l'agressivité du glioblastome et découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques. Récemment, des analyses de biologie moléculaire sur ce modèle nous ont permis de suspecter la présence de virus dans la maladie.

Expériences envisagées

Nous planifions de (i) étudier certains mécanismes impliqués dans l'agressivité de la tumeur sur le tissu cérébral ainsi que la présence de virus connus et inconnus dans la tumeur (ii) introduire dans le tissu généré un système de détection moléculaire destiné à quantifier l'importance de la tumeur au sein du tissu cérébral sain. Adapté à des systèmes en plaques multi-puits, ce système devrait permettre de cribler des banques de composés et identifier des composés thérapeutiques prometteurs.



La figure représente une section vue au microscope du tissu généré. Les cellules tumorales (en rouge) envahissent nettement et de façon diffuse le tissu nerveux reconstitué *in vitro* (brun), tel observé *in vivo* chez les patients souffrant de la maladie.



Coupe tissulaire de glioblastome *in vitro*.

L'aspect de ce tissu au microscope est très similaire aux tumeurs observées chez les patients *in vivo*: cellules hétérogènes et fibrillaires (en rose), noyaux hétérogènes (en violet), larges zones de mort cellulaire (flèche).

FONDS

FONDS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER »

Protéines de fusion «CD1d + anticorps anti-tumeur» capables de stimuler les cellules immunitaires et de les adresser spécifiquement à la tumeur

Ce fonds provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 310 000.- a été attribué en juin 2011 pour deux ans au groupe du **Prof. Pedro Romero**, LICR@UNIL.

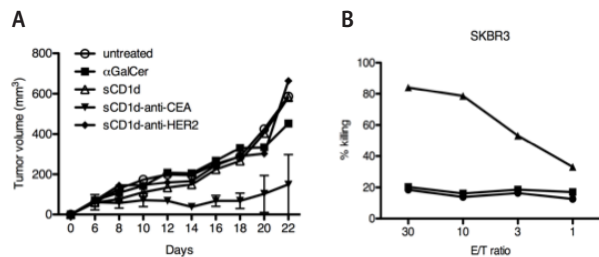
Introduction

Le système immunitaire joue un rôle important dans le développement des tumeurs. Dans certains cas, des réponses immunitaires peuvent retarder la progression tumorale, voire éliminer complètement des tumeurs avancées. Cependant, le système immunitaire peut aussi contribuer à la progression des tumeurs. Des progrès récents dans la compréhension des interactions entre le système immunitaire et le cancer ont suscité de nombreux projets d'immunothérapie du cancer visant à renforcer sélectivement la capacité des lymphocytes, acteurs clé du système immunitaire, à combattre des tumeurs existantes. Le projet actuel a pour but de rediriger sur la tumeur les réponses immunitaires innées et adaptatives en ciblant une population particulière de lymphocytes T appelés «invariant Natural Killer T cells» (iNKT). Les cellules iNKT sont normalement activées par des glycolipides présentés par la protéine membranaire CD1d apparentée aux complexes majeurs d'histocompatibilité (MHC I et II) et exprimée à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. En particulier un glycolipide, l'alpha-galactosylcéramide (α GC), est un stimulateur puissant et spécifique des iNKTs. Cette molécule a été largement testée pour son activité anti-tumeur dans des modèles précliniques ainsi que dans plusieurs essais cliniques de Phase I et II. Néanmoins le succès de cette approche est resté limité du fait que l'activation des lymphocytes iNKT est étroitement contrôlée par des mécanismes de rétro inhibition empêchant leur activation répétée. En revanche nous avons démontré que lorsque ces cellules sont activées par le lipide α GC porté par une protéine recombinante CD1d soluble et non pas membranaire, les lymphocytes iNKT échappent aux rétrocontrôles et peuvent être activés de manière répétée permettant un effet anti-tumeur prolongé. Par ailleurs, dans le but de promouvoir l'activation des cellules iNKT au site tumoral, la protéine CD1d a été fusionnée à des fragments d'anticorps spécifiques d'antigènes tumoraux surexprimés à la surface de certains cancers, tels le CEA (cancer du côlon) et le HER2 (cancer du sein). Nos essais précliniques chez la souris ont démontré l'efficacité anti-tumeur de cette approche combinant l'activation répétée et le ciblage des lymphocytes iNKT à la

tumeur. Ces protéines recombinantes CD1d-anti-tumeur activent également très efficacement les cellules iNKT humaines et n'induisent leur capacité de tuer des cellules cibles que lorsque celles-ci sont reconnues par la protéine CD1d-anti-CEA ou – anti-HER2. Cette propriété de tuer de manière ciblée augmente l'activité anti-tumeur tout en limitant la toxicité systémique contre des cellules voisines.

La poursuite de ce projet comprend :

1. L'identification des mécanismes cellulaires permettant aux protéines de fusion CD1d d'échapper aux rétrocontrôles négatifs et de favoriser l'activation répétée des cellules iNKT, ce qui n'est pas le cas suite à l'administration de l' α GC libre.



Le ciblage tumoral de la molécule CD1d induit une toxicité anti-tumeur par l'activation des lymphocytes iNKT tant chez la souris que chez l'homme. **A**, Cinétique de croissance tumorale sur 7 souris par groupe greffées avec des cellules tumorales MC38-CEA et soumises aux traitements indiqués. **B**, La lignée humaine de cancer du sein SKBR3 exprimant le HER2 est tuée par les cellules iNKT humaines seulement en présence de la protéine de fusion CD1d-anti-HER2 et pas par la fusion CD1d-anti-CEA. Pourcent de cytotoxicité en fonction du ratio entre cellules iNKT et cellules tumorales (E/T).

2. L'exploitation de la capacité des lymphocytes iNKT à promouvoir la réponse immunitaire adaptative en combinant l'application des protéines recombinantes CD1d avec une vaccination anti-tumeur.
3. L'extension de l'application de cette thérapie anti-tumeur à des modèles de cancer spontanés chez la souris. Les premiers traitements en cours sur des modèles de mélanomes et de cancer de la prostate montrent un retard de croissance tumorale significatif, même en l'absence de ciblage tumoral.
4. Le développement de protéines CD1d recombinantes capables d'induire une cytotoxicité contre des tumeurs dépourvues d'un antigène pouvant être ciblé. Pour cela, deux approches seront explorées : a) une protéine de fusion dimérique entre le CD1d et un fragment Fc d'anticorps permettant d'augmenter l'avidité pour les cellules iNKT ; b) une protéine de fusion CD1d-anti-VEGFR-3 permettant de cibler la néo-vascularisation de la tumeur, plutôt que les cellules tumorales elles-mêmes, qui est similaire dans la plupart des types de cancers.
5. La combinaison de la thérapie par les protéines CD1d à des traitements de chimiothérapie ayant démontré un effet adjuvant sur la réponse immunitaire anti-tumeur, de manière à optimiser l'activation de la réponse immunitaire anti cancer innée et adaptative.

ORGANISATION

LE CONSEIL DE FONDATION



Prof. Franco Cavalli



Prof. Heidi Diggelmann



Dr Gérard Escher



Prof. Patrick Francioli



Mme Catherine Labouchère



M. Yves J. Paternot, Président



Prof. Didier Trono



Prof. Thomas Zeltner

LA DIRECTION



M. Jean-Marc Tissot

Fondée le 18 juin 1964, la Fondation ISREC est une fondation privée, sans but lucratif.

La Fondation a commencé son activité par la création de l'Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer. Aujourd'hui, elle a pour mission de sélectionner et soutenir des projets de recherche translationnelle sur le cancer c'est-à-dire favorisant le transfert de connaissances et la collaboration entre recherche fondamentale et recherche clinique. Ces projets innovateurs permettent de traduire les découvertes en résultats et promettent d'avoir un impact positif sur le futur traitement du cancer humain.

ORGANISATION

La Fondation est composée des organes suivants :

LE CONSEIL DE FONDATION

Le Conseil de Fondation exerce la direction suprême de la Fondation. Composé de membres de droit et de membres cooptés, il affecte les ressources, désigne ses membres ainsi que ceux du Conseil scientifique, de la Direction et de l'Organe de révision. Il approuve chaque année le budget et les comptes de la Fondation.

Président

M. Yves J. Patenot
Administrateur

Membres de droit

Prof. Franco Cavalli
Représentant du Conseil scientifique
Directeur, IOSI
(Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Prof. Patrick Francioli
Représentant de l'UNIL (Université de Lausanne)
Doyen, Faculté de Biologie et de Médecine, UNIL

Prof. Didier Trono
Représentant de l'EPFL
(Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)
Doyen, Faculté des Sciences de la Vie, EPFL

Membres cooptés

Prof. Heidi Diggelmann
Professeure honoraire, UNIL
Ancienne Présidente, Conseil de la Recherche
du Fonds National Suisse

Dr Gérard Escher
Conseiller, EPFL

Mme Catherine Labouchère
Juriste, Députée au Grand Conseil du Canton de Vaud

Prof. Thomas Zeltner
Ancien directeur, Office fédéral de la santé publique

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil scientifique est composé d'experts de renommée internationale dans différents domaines de la recherche contre le cancer. Il établit la stratégie scientifique et identifie des projets de recherche :

- > favorisant les transferts de connaissances
- > favorisant la collaboration entre recherche fondamentale et recherche clinique
- > encourageant la relève scientifique et académique.

Il assure le suivi et le contrôle scientifique des projets. Il établit un réseau avec le monde scientifique et académique et renforce ses relations avec les entreprises pharmaceutiques dans le but de trouver des débouchés pour les projets soutenus.

Président

Prof. Franco Cavalli
Directeur, IOSI
(Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Membres

Prof. Adriano Aguzzi
Directeur, Institut de neuropathologie,
Hôpital universitaire de Zürich

Prof. Martin Fey
Directeur, Clinique et Polyclinique d'oncologie médicale,
Hôpital de l'Isle

LA DIRECTION

La Direction sélectionne avec l'aide du Conseil scientifique les projets de recherche à soutenir et adresse ses préavis au Conseil de Fondation.

Elle élabore et propose une stratégie de recherche de fonds et assume les tâches qui lui sont attribuées par le règlement de la Fondation.

M. Jean-Marc Tissot, Directeur

L'ORGANE DE RÉVISION

L'Organe de Révision, dont les tâches sont attribuées par la loi, est nommé par le Conseil de Fondation.

Il est élu pour une année. Le mandat 2011 a été confié à **Ernst & Young**, société fiduciaire suisse reconnue par la Chambre fiduciaire suisse.

FINANCES

RESSOURCES

Pour lui permettre de poursuivre son but, la Fondation dispose de libéralités testamentaires, de dons privés ainsi que du rendement de sa fortune et de toutes autres ressources. Au 31 décembre 2011, la fortune de la Fondation s'élevait à environ 45 millions de francs.

LA FONDATION ISREC EN 2011 – QUELQUES CHIFFRES

Total des subsides attribués en 2011 CHF 1 591 464.-

Total dans le cadre de la relève scientifique CHF 272 500.-

Bourse «Richard et Rita Barmé»	CHF	80 000.-
Bourse «Biologie moléculaire du cancer et infection»	CHF	80 000.-
Bourse «Cancer et Immunologie I»	CHF	40 000.-
Bourse «Cancer et Immunologie II»	CHF	40 000.-
Bourses Summer Research program à treize étudiants	CHF	32 500.-

Total dans le cadre de la recherche translationnelle CHF 1 318 964.-

Projet AGORA – Centre du Cancer	CHF	300 000.-
Chaire ISREC I «Oncologie translationnelle»	CHF	500 000.-
Fonds «Recherche translationnelle – cellules souches»		
> recherche sur le cancer du côlon	CHF	38 826.-
> recherche sur le Sarcome d'Ewing	CHF	50 000.-
Fonds «Recherche translationnelle – métastases»	CHF	100 000.-
Fonds «Recherche translationnelle – glioblastome»	CHF	175 000.-
Fonds «Recherche translationnelle – immunothérapie du cancer»	CHF	155 138.-

Total dons, legs, successions, bourses externes reçus en 2011 CHF 10 067 815.-

51 dons spontanés de particuliers	CHF	186 037.-
2 dons lors de mariages	CHF	453.-
13 dons d'entreprises, d'associations, de fondations	CHF	44 760.-
1 don pour bourse / fonds affecté	CHF	46 706.-
82 dons en mémoire de personnes décédées	CHF	9 373.-
9 legs, successions	CHF	9 780 486.-

Capital de l'Organisation (Fonds libres) CHF 33 900 000.-

Capital des fonds (Fonds à affectation limitée) CHF 10 703 000.-

Bourses	CHF	880 000.-
Fonds	CHF	1 311 000.-
Chaires ISREC	CHF	8 512 000.-

SOUTENIR LA FONDATION ISREC

FAIRE UN DON

Le financement des projets de la Fondation ISREC est assuré par des donations, legs et successions de personnes sensibilisées à notre cause. Votre aide est donc capitale pour la poursuite de notre mission : le soutien de projets de recherche sur le cancer et la formation de la relève scientifique en Suisse.

Vous pouvez soutenir notre mission de plusieurs manières :

- > par un don
- > par le parrainage de doctorants
- > par le parrainage de jeunes professeurs affiliés à une université ou une haute école suisse
- > par le parrainage de post-doctorants pour le développement de projets de compétence au niveau national
- > par une disposition de dernières volontés

Qu'il soit modeste ou important, chaque don compte et contribue à notre mission.

MERCI DE VOTRE SOUTIEN

Fondation ISREC

Route de la Corniche 4 / CH-1066 Epalinges s/Lausanne

CCP 10-3224-9 (IBAN CH55 0900 0000 1000 3224 9)

ou UBS, 1002 Lausanne (IBAN CH11 0024 3243 6020 3554 0)

ou BCU, 1001 Lausanne (IBAN CH03 0076 7000 0032 9261 3)

DÉDUCTIONS FISCALES

> Impôts au niveau fédéral

Une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible, pour autant que les prestations s'élèvent au total à CHF 100.- au moins.

> Impôts au niveau cantonal

Pour le canton de Genève, une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible pour les personnes physiques et 20% pour les personnes morales.

Pour le canton du Jura, une déduction jusqu'à 10% du revenu net est possible pour les personnes physiques et jusqu'à 10% du bénéfice net pour les personnes morales.

Pour le canton de Neuchâtel, une déduction jusqu'à 5% du revenu net est possible, pour autant que les dons s'élèvent au total à CHF 100.- au moins.

Pour les cantons de Fribourg et Vaud, une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible, pour autant que les prestations s'élèvent au total à CHF 100.- au moins.

Pour le canton du Valais, une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible pour les personnes physiques et depuis 2011 pour les personnes morales.

Pour les autres cantons suisses, les informations contenues sur le site de la Fondation Zewo (www.zewo.ch) sont applicables.

FISCALITE DE LA FONDATION ISREC

Etant considérée comme une institution de pure utilité publique, la Fondation ISREC est exonérée des impôts fédéraux, cantonaux et communaux ainsi que des impôts sur les donations et successions.

LIVRE D'OR > REMERCIEMENTS

Depuis 1964, de très nombreux donateurs ont soutenu notre cause. Par leur don ou leur legs, ils ont encouragé la recherche sur le cancer. Leur geste, modeste ou important, représente un soutien inestimable. A tous, MERCI. Parmi ces donateurs, plus de cinq cents figurent dans notre livre d'or.

CONTRIBUTIONS DE PLUS D'UN MILLION DE FRANCS

Un don anonyme / une succession anonyme, Lausanne / Mme Annette B, Vevey / Mme Hilda D, Colombier / M. Dimitri D, Pully / Mme Johannette G, Lausanne / Mme Jeanne H, Neuchâtel / Fondation Helmut Horten, Lugano / Mme Henriette H.-C, Lausanne / M. Jean-Pierre H, St Imier / Lartek Limited, Bermudes / Fondation Leenaards, Lausanne / Ligue Suisse contre le cancer, Berne / Loterie Romande, Lausanne / Mme Marie M, Marin / Fondation Porthos, Vaduz / Mme Judith P, Lausanne / Mme Martine Monique R, Genève / M. Eric S, Neuchâtel / Fonds Sevastopoulo, Lausanne / Canton de Vaud

CONTRIBUTIONS ENTRE CHF. 100 000.- ET 1 MILLION DE FRANCS

Trente-deux dons anonymes / Canton d'Argovie / Mme Charlotte B, Romanel / Mme Dina Henriette B, Vevey / Canton de Berne / Mme Adelheid Gertrud B, Hilterfingen / Mme Elise B, Chailly-s/Montreux / Câbleries et Tréfileries de Cossonay / Mme Anne-Marie C, La Tour-de-Peilz / Ciba-Geigy SA, Bâle / Fondation Copley May, Genève / Mme Suzanne C, Prilly / Mme Ida d'A, Lausanne / M. Irmgard D, Locarno / M. Henri D, Monaco / Mme Clara D, Montreux / Mme Doris Ursula D, St-Sulpice / Mme Catherine D, Montreux / M. Marcel D, Lausanne / Echec au cancer de la Broye, Payerne / Mme Elisabeth E, Genève / Mme Bertha F, Yverdon / Fondation Alfred Fischer, Lausanne / Mme Lilia F, Lausanne / Canton de Fribourg et Ligue fribourgeoise contre le cancer / Mme Esmeralda G, Lausanne / Canton de Genève / M. Louis G, Prilly / Mme Andrée G, Pully / Fonds Gygi-Beguini, Lausanne / M. René H, Lausanne / Mme Elvine H, Montreux / M. Georg Philip H, Leipzig / Hoffman-La Roche & Co, Bâle / Mme Marguerite J.-K, Lausanne / Mme Alice J, Pully / Canton du Jura / Mme Consuela K, Lausanne / Municipalité de Lausanne / Mme Marthe L, Lausanne / Ligue vaudoise contre le cancer, Lausanne / Mme Yvette L, Vevey / Mme Laura L, Espagne / M. Karl Heinz M, Krienz / Mme Marie-Louisa M, Corsier / Fondation Medic, Lausanne / Mme Odette M, Lausanne / M. Roland M, Cugy / Mme Louisa M, Lausanne / Mme Alice N, Neuchâtel / Nestlé SA, Vevey / Canton de Neuchâtel / Mme Marie-Louise P, Lausanne / M. Franz P, Coppet / Fondation Jacqueline Petit, Lausanne / M. Pierre P, Estavayer-le-Lac / Mme Marthe P, Lutry / Mme Elisabeth P, Neyruz / Mme Louise Q, Renens / Mme Nina R, Pully / M. Edouard-Marcel S, Lausanne / M. et Mme S.-B, Sierre / Mme Georgette S, Genève / Mme Rosalie S, Montreux / Canton de St-Gall / Fondation Michel Tossizza, Lausanne / Mlle Suzanne-Marie T, Payerne / Canton du Valais / Fondation Charles Veillon, Lausanne / Mme Evelyne V, Lausanne / Mme Nina W, Loney / Prof. Dr h.c. René W (Castolin SA), St-Sulpice / Mme Mona W, Genève / Mme Gertrud Z, Münchenstein / M. Walther Willy Z, Montreux / Canton de Zurich

CONTRIBUTIONS ENTRE CHF. 50 000.- ET CHF. 100 000.-

Neuf dons anonymes / Mme Alice A, Moutier / Mme Yvette A, Vevey / Mme Marie B, Pully / Canton de Bâle-Campagne / Mme Rachelle B, Montreux / M. Ernesto B, Genève / Mme Liliane B, Lausanne / Mme Germaine B.-R, Aubonne / M. Giovanni B, Lausanne / Centrale Suisse des Lettres de Gages, Berne / Mme Violette C, Lausanne / Mme Alice E. C, Orbe / M. Marcel C, Lausanne / Mme Teresa C.-R, Zurich / Mme Martine D, Lausanne / M. Jean D, Bienne / Mme Raymond D, Morges / Mme Fernande D.-A, Les Cullayes / Jules & Irène Ederer-Uehlinger Stiftung, Berne / Fondation Emouna / Ernst & Young (anciennement Lemano), Lausanne / Mme Marie E.-B, Crans-près-Céligny / Fabrique de Câbles Electriques, Cortaillod / Mme Arlette F, Vevey / Fondation de bienfaisance de la Banque Pictet & Cie, Carouge Ge / Mme Josette F, Neuchâtel / Mme Dorothea G, Lausanne / Mme Lidia G, Echallens / Mme Liliane G, Aubonne / Mme Renée H, Lausanne / Mme Marie Juliette Simone H, Genève / M. Jean-Charles H, Genève / Mme Margarete J, Lausanne / Prof. Gustave J, Zurich / Mme Marie-Louise J, Renens / La Suisse Assurances, Lausanne / Mme Hedwige Meinrada L.-G. / Ligue valaisanne contre le cancer, Sierre / Mme Raymonde M, Lausanne / Mme Marianne M, Lausanne / M. Eugen M.-M, Kilchberg / Mme Andrée P, Lausanne / Mme Madeleine P, Bulle / Mme Gabrielle R, Aubonne / Mme Anne-Marie S, Romanel / Tetra Laval International, Pully / Mme Anne-Marie U, La Chaux-de-Fonds / Mme Corinne W, Lausanne / M. Pierre Z, Lausanne

CONTRIBUTIONS ENTRE CHF. 5000.- ET CHF. 50 000.-

Trente dons anonymes / Mme Marie A.-D, Lausanne / Action cancer des boulangers / M. Georges A, Colombier-sur-Morges / M. Emile A, Auvornier / AIS Automated Investment Systems Ltd liab. Co, Vevey / Fondation Aiuto, Nyon / Albion House Ltd, Lausanne / Alcoa International SA, Lausanne / Dr Etienne A, Lausanne / André & Cie SA, Lausanne / Canton d'Appenzell Rhodes Extérieures / Association des Câbleries Suisses, Zurich / Mme Charlotte B, Prilly / Mme Yvonne Edmée B, Auvornier / Banque Vaudoise de Crédit, Lausanne / M. Aimé B, Boudry/NE / Mme Elisabeth B, Lausanne / M. Maurice B, Lutry / Baumgartner Papiers SA, Lausanne / Mme Fidela B, Clarens / Mme Mireille B, Pully / Mme Jeanne B, Romanel / Fondation Bhemu Vaduz, Neuchâtel / Mme Nicky B, Bulle / Mme Rosa B, Cossonay / Mme Emma B, Berne / Bobst & Fils SA, Lausanne / Mme Nicole B, Lausanne / Mme Clara B, Veytaux / Mme Reina B, Prilly / Boillat SA, Reconville / M. Ulysse B, Lully / M. Bernard B, Bournens / Mme Odile B, Lens / Mlle Alice et Hélène B, Lausanne / Brauchli SA, Lausanne / Mme Lucie B, La Tour-de-Peilz / Entreprise Paul Bucher, Bâle / Mme Dorothee B, La Chaux-de-Fonds / M. Louis B, Pully / Caisse d'Epargne du District de Cossonay / M. Stefan C, St-Légier / Mme Anne-Marie C, Lausanne / Mme Eveline C, Ecublens / M. François C, Meggen / M. Jean C, Berne / Mme Nelly C.-B, Prilly / M. Frédéric C, Prilly / «Come back» des motards, Lausanne / Copycolor SA, Renens / Mlle Juliette C, Lausanne / Couvent de Sainte Ursule, Sion / M. Ernest C, Villeneuve / M. et Mme Ernest D, Echichens-sur-Morges / Mlle Simone de M. d'A, Lausanne / Mme Yolande de M., Epalinges / Régie De Rham, Lausanne / Mme Lily D, Lausanne / Mme Livia D, Montreux / M. Constant D, Lausanne / M. Emile D, Châtel-St-Denis / Mme Alice D, Lausanne / Schweizerische Stiftung für den Doron-Preis, Zug / Mlle Floriane Du B, Les Ponts-de-Martel / Edouard Dubied & Cie, Neuchâtel / M. Jean D. / M. Albert D, Vevey / M. Armand D, Penthaz / Ebauches SA, Neuchâtel / Ecole Hôtelière de Lausanne / Mme Marie E., Vevey / M. Roger E., Vevey / Municipalité d'Epalinges / Etablissement cantonal d'assurances, Pully / Fabrique d'Assortiments Réunis, Le Locle / Fabrique de Câbles de Brugg / Mme Francisca F, Lausanne / M. Ruedi F, Gümligen / M. Pierre F, Romont / Fédération des Coopératives Migros, Zurich / M. Jules F, Payerne / FPH (Fondation pour le Progrès de l'homme), Lausanne / Mme Janine F, Yverdon / Galenica SA, Berne / Mme Genifer G, La Tour-de-Peilz / M. Mario G, Stäfa / Mlle Germaine Marie G, La Tour-de-Peilz / M. Roger G, Loney / Canton de Glaris / Golay-Buchel & Cie, Lausanne / Mme Violette G, Lausanne / M. Johannes G, Lausanne / Grande Kermesse de la jeunesse pour la lutte contre le cancer, Genève / Mme Hilda G, Morges / M. Daniel G., M. Gérard H, Les Diablerets / Fonds Louise Helfferich, Lausanne / M. Gustav H.-M, Schaffhouse / Sources Minérales Henniez / Mme Violette H, La Tour-de-Peilz / Mlle Marguerite H, Lausanne / Mme Yvette H, Lausanne / M. Ernst H, Bienne / Mme J. H., Genève / Mme Claire-Marguerite H, Genève / M. Heinz I, Lausanne / Imprimeries Réunies SA, Lausanne / Integra Biosciences AG, Wallisellen / Interfood SA, Lausanne / M. Olivier J. G., Lausanne / Mme Joséphine J, Sierre / Mme Germaine J, Renens / M. Hermann J, Ste-Croix / Fondation Juchum, Lausanne / Mme Elizabeth J, Montreux / Mme Suzanne J, France / Mme Betty K, Genève / Fondation Idryma Georges Katingo Lemos, Lausanne / Mme Alice K, Grandvaux / Mme Rose K, Crans-près-Céligny / Kodak SA, Lausanne / La Bâloise Assurances, Bâle / La Boutique d'Occasions, Lausanne / La Genevoise Assurances, Genève / M. et Mme L.-S, Lausanne / M. Roger L, Lausanne / Mme Alice L, Payerne / Leclanché SA, Yverdon / Lemo SA, Ecublens / M. Jean-Pierre L, Bournens / Mme Connie E.F. L., Zurich / Ligue genevoise contre le cancer, Genève / Ligue tessinoise contre le cancer, Locarno / Lo-Holding Lausanne-Ouchy SA, Lausanne / Mme Marcelle L.-H., Montreux / Mme Emilie L.-M., Lausanne / Mme Jane L., Lausanne / M. Hans L.-B, Hasle / Burgdorf / M. J.-M. M., Lausanne / Mme Rachel M., Vevey / Mme Alice M., Château d'Oex / Mme Francis M., Lausanne / Mme Marie-Claire M., Lausanne / Fondation Ernest Matthey, Pully / M. Pierre M., Lausanne / Mme Viviane M., Corseaux / Metalwerke AG, Dornach / M. Roland M., Grandvaux / Mme Marthe M.-M., Montreux / Mme Léonie M., Lausanne / M. François M., Lausanne / Mme Suzanne M., Renens / Mme Nelly M., Rossinière / Mme Angela N.-W, Berne / Mme Monique N, Vandoeuvres / Nutresco SA, Penthaz / Mme Marie O.-C, Lausanne / M. Daniel O., Villars-sous-Yens / Payot SA, Lausanne / M. Georges P, Morges / M. Jean P, Lausanne / M. René P, Lausanne / Philipps AG, Zurich / Dr Suzanne-Marie P.-R., Lausanne / Mme Ida P, Olens-sur-Lucens / Mme Mireille P, Pully / Mme Rose-Marie P, St-Aubin-Sauges / M. Emile P, Oron / M. Jules P, Orbe / Publicitas SA, Lausanne / Ramelet SA, Lausanne / Mme Angèle R, Payerne / M. Hansueli R, Berne / M. Alfred R, Aubonne / Renault Finance SA, Lausanne / Rentenanstalt, Zurich / Retraites Populaires, Lausanne / Mme Alice R., Lausanne / Mme Anne R., Lausanne / MM. Alain & Jean-Daniel R, Berne / M. et Mme Hans & Hildegard R, Mettmensstetten / Montres Rolex SA, Genève / Rotary Club, Lausanne / Rütli Stiftung, Lucerne / Sagrave SA, Lausanne / M. et Mme David & Barbara S, Genève / Sandoz SA, Bâle / Mme Jeanne S, La Conversion-sur-Lutry / M. Carlo S, Montreux / M. G.A. S, Lausanne / Scheuchzer SA, Lausanne / M. Robert Charles S, Laupen / M. Paul-R. S, Lausanne / Mme Lucie S, Lausanne / Mme Clémence S, Lausanne / Mme Béatrice S, Pully / Mme Marguerite S, Lausanne / M. Olivier S, Rolle / Sicipa SA, Prilly / Siemens-Albis AG, Zurich / Skilift Parsenn-Furka Klosters AG, Davos Platz / Fondation Sobrate, Lausanne / Société de couture, Savigny / Société de Réassurances, Zurich / Société des Chaux & Ciments de la Suisse Romande, Lausanne / Société Romande d'électricité, Clarens / Soroptimist International - Union Suisse, Grandvaux / M. et Mme Joseph S.-G., Laufen / Mme Marie S. / Commune de St-Sulpice / Mme Cécile S, St-Prex / Supra (SVRS), Lausanne / Team Girard, Puidoux / Mlle Jeanne T, Lausanne / M. Jean T, Ste-Croix / M. Albert T, St-Saphorin-sur-Morges / M. Georges T, Lausanne / M. Alain T, Bex / Mme Anne-Marie U, La Chaux-de-Fonds / Canton d'Uri / Mlles Charlotte & Hildegard V, Davos / Mme Rosa V.-J., Lengnau / M. Benjamin V, Cully / Vaudoise Assurances, Lausanne / Mme Constance V, Le Mont-sur-Lausanne / Mme Cosette V, Givri / Verrerie de St-Prex SA / 24 Heures Presse, Lausanne / Mme Paulette V, Auvornier / Mme Nelly-Henriette V, Villeneuve / Mme Andrea V.D., Monthey / Wander SA, Berne / Mme Emmy W, St-Sulpice / Mme Lyana Elizabeth W, Montreux / M. Jacques W, Lausanne / Winterthur Assurances, Zurich / Zellinvest SA, Genève / Zyma SA, Nyon

REMERCIEMENTS

Au terme de cette année, nous adressons notre profonde gratitude à tous nos généreux donateurs sans qui aucun de nos projets n'auraient pu être réalisés.

Un merci tout particulier est adressé également à Madame Aylin Niederberger, responsable administrative, à Madame Claudine Ravussin, responsable communication et recherche de fonds ainsi qu'à nos ambassadeurs, Messieurs Didier Grobet et Jürg Kärle pour leur fidèle engagement.

Vous avez toutes et tous contribué au développement et au succès de notre Fondation. Nous vous en sommes très reconnaissants et vous en remercions chaleureusement.

Design Spirale Communication visuelle > Edition publication Claudine Ravussin
Crédits photos ©: Pp. Couverture, 3, 6, 7, 10, 12 EPFL SV ISREC / P. 4 Bruno Liardon, EPFL / Pp. 8, 9 UNIL / P. 11 Université de Fribourg
P. 13 Université de Genève / P. 14 LICR@UNIL / P. 15 CEMCAV-CHUV + D.R.
