

JAHRESBERICHT 2011

DIE ISREC STIFTUNG
EINE STIFTUNG ZUR UNTER-
STÜTZUNG DER KREBSFORSCHUNG,
DIE GRUNDLAGENFORSCHER
UND KLINIKER ZUSAMMENBRINGT
UND DEN WISSENSCHAFTLICHEN
NACHWUCHS IN DER SCHWEIZ
FÖRDERT.

INHALT

Editorial: Kurs auf die translationelle Krebsforschung > S. 01

Vorwort des Präsidenten des Stiftungsrats

Krebsforschung > S. 02

Krebs in Zahlen / Ermutigende Ergebnisse / Entwicklung der Sterblichkeitsrate bei Krebs in der Schweiz (1990-2009)

Highlights des Jahres 2011 > S. 03

Von der ISREC Stiftung unterstützte oder zu ihren Gunsten organisierte Events

Unterstützte Projekte > S. 04–05

Summer Research Program

Stipendien > Wissenschaftlicher Nachwuchs > S. 06–09

Zweckgebundene Stipendien / ISREC Stipendien

ISREC Lehrstühle > S. 10

Prof. Oliver Hantschel

Fonds Translationelle Krebsforschung > S. 11–14

Metastasen / Stammzellen / Glioblastoma / Krebsimmuntherapie

Organisation > S. 15–16

Stiftungsrat / Wissenschaftlicher Rat / Direktion / Rechnungsrevision

Finanzen > S. 17

Ihre Unterstützung der ISREC Stiftung > S. 18

Eine Spende leisten / Steuerliche Abzüge / Steuerliche Belastung

Goldbuch > Danksagung > S. 19–20



EDITORIAL

KURS AUF DIE TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – KONKRETISIERUNG UNSERER ZIELE

VORWORT DES PRÄSIDENTEN DES STIFTUNGSRATS

Unsere Stiftung hat im Jahre 2011 die finanzielle Unterstützung der translationellen Krebsforschung und des wissenschaftlichen Nachwuchses erhöht.

Die Stiftung hat einen ersten Kredit für eine Studie im Rahmen ihrer Teilnahme am Bauprojekt des AGORA-Krebszentrums gewährt. Das Gebäude wird in der Nähe des CHUV entstehen, so dass Grundlagenforscher und Kliniker sich gegenseitig näher kommen werden. Der Architektenwettbewerb wird Anfang 2012 ausgeschrieben. Unsere Partner: EPFL (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne), UNIL (Universität Lausanne), das Waadtländische Universitätsspital (CHUV – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) und das Institut Ludwig sowie befreundete regionale und nationale Institutionen befürworten die Realisation dieses Modellzentrums für translationelle Onkologie. Es wird innovative Fortschritte im Bereich der Kenntnis distinktiver Krebsmechanismen und neue therapeutische Lösungen ermöglichen.

Um ihre Unterstützung zu verstärken und den Fortschritt in der translationellen Krebsforschung zu beschleunigen hat die Stiftung *ISREC Lehrstühle* am zukünftigen AGORA-Krebszentrum geschaffen. Der erste *ISREC Lehrstuhl* wurde 2010 Professor Oliver Hantschel zugesprochen, dessen Arbeiten sich auf Signaltransduktionsmechanismen und neue Behandlungsstrategien für hämatologische Erkrankungen konzentrieren. Ein zweiter Lehrstuhl wird zurzeit vergeben und eben hat der Stiftungsrat einen dritten Lehrstuhl beschlossen, ebenfalls mit dem Ziel, die Forschung in der translationellen Onkologie zu fördern. Jeder Lehrstuhl wird mit einem Betrag von fünfhunderttausend Franken pro Jahr und für sechs Jahre dotiert.

Der wissenschaftliche Nachwuchs hat weiterhin von der Unterstützung der Stiftung profitiert. Studenten des Sommerprogramms UNIL/EPFL erhielten Stipendien für Praktika in Krebsforschungslaboren. Weitere Stipendien wurden an Doktoranden des Schweizerischen Instituts für experimentelle Krebsforschung an der EPFL vergeben sowie an Studenten der Universität Lausanne, die am Programm «Krebs und Immunologie» teilnehmen. Ihre Arbeiten werden zum besseren Verständnis der Krebszellenmechanismen beitragen und helfen neue therapeutische Angriffsziele aufzudecken, zum Beispiel bei Leukämie, beim Melanom sowie Gehirn-, Dickdarm- oder Brustkrebs.

Weitere Herausforderungen zur Bewältigung des Krebses gilt es anzugehen. Gestern wie heute zählt die ISREC Stiftung auf das persönliche Engagement jedes Einzelnen, damit sie ihre Mission weiterführen kann.

Herzlichen Dank für Ihr Vertrauen und Ihre Unterstützung.

Y. J. Paternot

KREBSFORSCHUNG

KREBS IN ZAHLEN

Krebs ist die Bezeichnung für mehr als 100 Krankheiten. In der Tat, können alle Gewebe des Organismus von Krebs befallen werden, einige davon sogar von verschiedenen Krebsarten.

In der Schweiz ist Krebs die zweithäufigste Todesursache nach den Herz-Kreislauf-Krankheiten.

Ungefähr 36'000 neue Fälle werden in unserem Land jährlich deklariert (Schätzung NICER – National Institute for Cancer Epidemiology and Registration – Zeitraum 2003-7). Mehr als 100'000 Personen leben in der Schweiz mit einem seit weniger als 5 Jahren diagnostizierten Krebs (Prävalenz). (Quelle Globocan 2002).

In der Schweiz erkranken heute vier von zehn Personen (nahezu jeder zweite Mann und ungefähr jede dritte Frau) im Laufe ihres Lebens an dieser Krankheit, und jeweils eine von zwei Personen kann davon geheilt werden.

Das Risiko vor dem Alter von 70 Jahren an Krebs zu erkranken, liegt ungefähr bei 25% für Männer und 20% für Frauen (Quelle: Krebs in der Schweiz, OFS, NICER, SKKR, Neuenburg 2011).

Für alle Krebsarten gemeinsam wird in der Schweiz das relative Überleben nach 5 Jahren auf 48% für Männer und auf 57% für Frauen geschätzt (Quelle: EURO CARE 4; anhand der Daten aus sieben kantonalen Registern).

ENTWICKLUNG DER STERBLICHKEITSRATE BEI KREBS IN DER SCHWEIZ (1990–2009)

Todesfälle 2009

ERMUTIGENDE ERGEBNISSE

Selbst wenn die Zahl der Fälle im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte zugenommen hat (vor allem wegen frühzeitiger Diagnostizierung und Überalterung der Bevölkerung), beobachtet man einen merklichen Rückgang der Sterblichkeitsziffer für alle Krebsarten (-27.5%).

Bei Frauen ist Brustkrebs der heute am häufigsten vorkommende Krebs (Todesfälle 2009), gefolgt von Lungen (2. Stelle) sowie Dickdarm- und Mastdarmkrebs (3. Stelle). Bei der Diagnose (Inzidenz 2003-7): 1) Brust, 2) Dickdarm und Mastdarm, 3) Lunge, 4) Hautmelanom.

Bei Männern ist Lungenkrebs der am häufigsten vorkommende (Todesfälle 2009), gefolgt von Prostata- (2. Stelle) sowie Dickdarm- und Mastdarmkrebs (3. Stelle).

Bei der Diagnose (Inzidenz 2003-7): 1) Prostata, 2) Lunge, 3) Dickdarm und Mastdarm und 4) Hautmelanom. (Quelle: Krebs in der Schweiz, OFS, NICER, RSCE, Neuchâtel, 2011).

Mehrere von den häufig vorkommenden Krebserkrankungen sind seit Ende der 80er Jahre in der Schweiz zurückgegangen. Von diesen Tumortypen kann man zum Beispiel folgende nennen: Dickdarm- und Mastdarmkrebs und Magenkrebs bei beiden Geschlechtern, Krebstypen, die vor allem mit der Lebensweise zu tun haben, und Brustkrebs bei der Frau. Beim letzteren haben die Früherkennung und die Therapien bedeutende Fortschritte gemacht. Dagegen muss hervorgehoben werden, dass der Lungenkrebs bei Frauen infolge der wachsenden Zahl von Raucherinnen unter den jungen Generationen sehr stark zugenommen hat, während er bei Männern zurückgegangen ist.

Alters-Standardisierte* Sterbeziffer / 100 000 Einwohner
Differenz 1990 – 2009 (%)

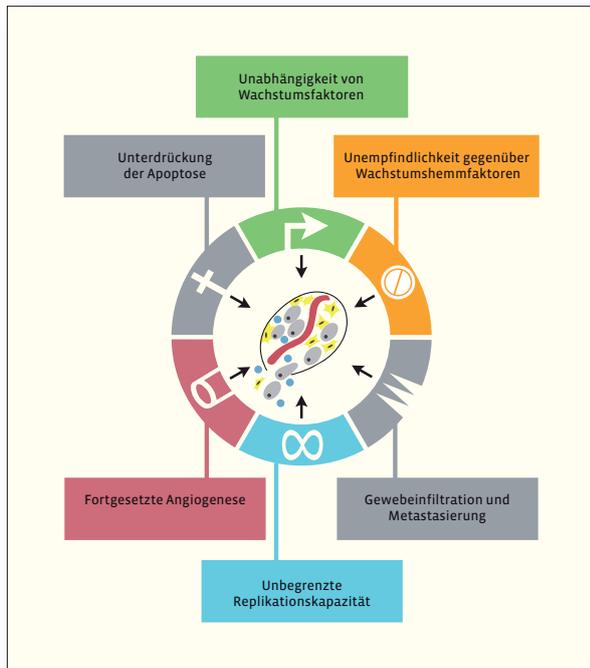
Krebsart	Todesfälle 2009	Alters-Standardisierte* Sterbeziffer / 100 000 Einwohner	Differenz 1990 – 2009 (%)
Alle Krebskrankheiten	16063		-27.5
Lunge (Frauen)	1037	67.3	
Leber	622	38.1	
Gehirn	475	14.0	
Pankreas	1095	-3.0	
Melanom	307	-3.4	
Speiseröhre	421	-11.6	
Multiples Myelom	311	-16.7	
Brust (Frauen)	1439	-33.0	
Gebärmutter, Eierstock, Adnexe	678	-33.3	
Dickdarm und Mastdarm	1639	-35.7	
Blase	452	-36.4	
Lunge (Männer)	1922	-40.5	
Prostata	1277	-43.2	
Gebärmutterhals	82	-57.6	
Magen	486	-57.8	
Hodgkins Lymphom	40	-60.0	
Kehlkopf (Männer)	66	-60.0	
Hoden	10	-71.4	

*Standardbevölkerung Europa
Quelle: Bundesamt für Statistik, Neuchâtel

HIGHLIGHTS DES JAHRES 2011

EIN VON DER ISREC STIFTUNG UNTERSTÜTZTES EVENT

«Hallmarks» (Kennzeichen) und Horizonte von Krebs
Das ISREC Symposium, das vom 7. bis 10. September 2011 im Rahmen der Life Sciences-Konferenzen an der EPFL stattfand, befasste sich mit den «Hallmarks» (Kennzeichen) und Horizonten von Krebs. Das Konzept, welches Hanahan und Weinberg im Jahr 2000 etablierten, besteht darin, dass die meisten tödlichen Tumore – wenn auch auf verschiedene Art und Weise – sechs Fähigkeiten erwerben, welche gemeinsam für Tumorwachstum und Metastasenbildung notwendig sind.



Die Erkenntnis, dass diese voneinander unabhängigen funktionellen Fähigkeiten für die meisten Tumore von Bedeutung sind, beginnt die Krebstherapie zu beeinflussen. Unter Anwendung dieses Konzepts werden Medikamente verwendet, die sich gleichzeitig gegen mehrere dieser Hallmarks-Fähigkeiten richten, wodurch das Ausmaß und die Dauer des klinischen Nutzens im Vergleich zu einem einzelnen Medikament bei weitem übertroffen wird. Der Anwendungsbereich dieses Konzepts wird durch neue hervortretende Kennzeichen erweitert. Zu diesen zählen der Zusammenhang zwischen Entzündung und Krebs und der Zusammenhang zwischen Veränderung des Metabolismus und Tumorwachstum. Die Stiftung war Partner des Treffens, das rund 500 Wissenschaftler mit hochqualifizierten Rednern, darunter drei Nobelpreisträger, zusammenbrachte.

ZU GUNSTEN DER ISREC STIFTUNG ORGANISIERTE EVENTS

AGO Trophäe

Die erste Auflage dieses Events in Erinnerung an ihren an Krebs verstorbenen Freund Agostino wurde von 23 Freiwilligen vorbereitet. Circa 120 Personen haben an den verschiedenen in Lonay am 3. Juli 2011 organisierten Turnieren teilgenommen. Dank dem Erfolg des Ereignisses konnten uns die Organisatoren CHF 4000.- überweisen.

Oldtimer-Rennen «Corcelles-le-Jorat»

Der von Besitzern sowie Berufs- und Amateurpiloten alter Motorräder gebildete Club Team Girard organisiert seit 1998 Veranstaltungen mit Oldtimern und überlässt der ISREC Stiftung die Hälfte der mit den Rennen erzielten Gewinne. Dieses Jahr fand die vierzehnte Auflage des Rennens am 27. und 28. August 2011 in Corcelles-le-Jorat statt.

«Carré Sciences» (Quadrat der Wissenschaften) – wissenschaftliche Harmonien als künstlerische Inspirationsquelle

An dieser in Zürich (im Januar/Februar) und in Lausanne (im September/Oktobre) organisierten Wanderausstellung präsentierten die drei Biologinnen, Nathalie Garin, Madlaina Boillat und Coline Le Brun, ihre Werke, für deren artistische Realisation sie Mikroskopie-Photographien aus wissenschaftlichen Experimenten verwendet haben. Den Gewinn aus dem Verkauf ihrer Bilder überlassen die Künstlerinnen der ISREC Stiftung.

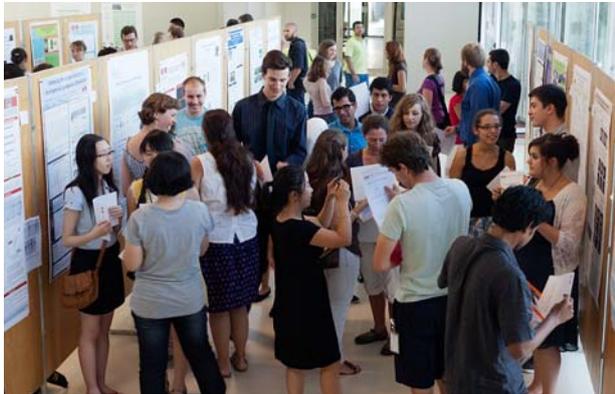
UNTERSTÜTZTE PROJEKTE

SUMMER RESEARCH PROGRAM

Zum vierten Mal hat die ISREC Stiftung dieses Jahr während acht Wochen (vom 4. Juli bis 26. August 2011) die Praktika in Krebsforschungslaboren von sechs UNIL/CHUV-Studenten und von sieben EPFL-Studenten unterstützt. Dieser erste Kontakt mit der Forschungswelt stellt für die jungen Biologen und Ärzte eine sehr berei-

chernde Erfahrung dar. Er bietet ihnen die Möglichkeit, Ideen und neue Techniken zu teilen und erste Verbindungen zu knüpfen, welche die Basis für eine künftige internationale Zusammenarbeit sein werden.

Nach Ablauf dieses Programms konnten die Stipendiaten ihre Arbeiten an einem Minisymposium am 25. August 2011 auf dem EPFL Campus vorstellen.



Teilnehmende Studenten am Symposium des von EPFL und UNIL gemeinsam organisierten Sommerprogramms 2011.

SUMMER RESEARCH PROGRAM

BEHANDELTE THEMEN

Abdiel Alvarado-Diaz, Yung Hae Kim
Gruppe Prof. Anne Grapin-Botton – EPFL/SV/ISREC
 AMPK Signalisierung in der beta-Zelldifferenzierung während der Pankreasentwicklung.

Anna-Mieke Bishop, Frédéric Schmitt, Anna Volger, Davide Staedler
Gruppe PD Dr. Lucienne Juillerat-Jeanneret – CHUV-UNIL/Institut für Pathologie
 Methotrexat und Quercetin Kombination in menschlichen Brustkrebszellen.

Michelle Chiang, Lucia Jimenez-Rojo
Gruppe Prof. Cathrin Brisken – EPFL/SV/ISREC
 Rolle der BMPs Signalisierung in der Regulation der Milchdrüsen-Stammzellen.

Gabriel Vinícius de Almeida, Naomi Borel, Mara De Matos
Gruppe Dr. David Gatfield – UNIL/CIG
 Autoregulation von mRNAs durch intronkodierte miRNAs könnte die Expression des Onkogens Mcm7 und andere solche Gene kontrollieren.

Aleksandra Deczkowska, Christophe Fuerer
Gruppe Prof. Daniel Constam – EPFL/SV/ISREC
 Effekt der Heterodimerisierung von Nodal/Gdf1 auf Rezeptorbindung und Smad3 Aktivierung.

Teresa Galera
Gruppe Dr. Liliane Michalik – UNIL/CIG
 Regulation der Blutgefässpermeabilität: Aktivierung der MLC-2 in Endothelzellen.

Myung sun Kang, Jeffery Rice, Laura De Laporte
Gruppe Prof. Jeffrey Hubbell – EPFL/SV/IBI
 Morphogenische Bindungseigenschaften der extrazellulären Matrix.

Naveen Mehta, Valentina Triacca
Gruppe Prof. Melody Swartz – EPFL/SV/ISREC+IBI
 Bewertung der Modulationskapazität des Tumormikromilieus auf den aktiven Transport der lymphatischen endothelialen Zellen.

Anna Nguyen, Michalina Janiszewska
Gruppe Prof. Ivan Stamenkovic – CHUV-UNIL/Institut für Pathologie
 Charakterisation der RNA-Bindungseigenschaften der IMP2-Domänen KH3 und KH4.

Katy Ong, Lih-Yow Chen
Gruppe Prof. Joachim Lingner – EPFL/SV/ISREC
 Analyse der DNA-Bindungsregion des menschlichen CST-Komplexes.

Abarna Ramanathan, Kira Fischer, Einar Castillo
Gruppe Prof. Gian-Paolo Dotto – UNIL/Abteilung Biochemie
 Lange nicht kodierende RNAs in Signaltransduktionswegen in Hautkrebs.

Connie Shi, Vaibhav Kapuria
Gruppe Prof. Winship Herr – UNIL/CIG
 Mutationsanalyse der proteolytischen und glykosylierenden Aktivität von OGT.

Aubhishek Zaman, Anupama Goyal
Gruppe Prof. Viesturs Simanis – EPFL/SV/ISREC
 Isolierung von Konditional-Mutanten der S. pombe Gene cut7 und paa1.

STIPENDIEN

«ZWECKGEBUNDENE STIPENDIEN»

Bei dieser Art von Stipendien erhält die ISREC Stiftung einen bestimmten Betrag von einer Privatperson, einem Verein oder einer Institution und bürgt für die Nutzung der vollen Summe am zugewiesenen Projekt. Sie kontrolliert die Verwaltung dieses Stipendiums.

STIPENDIUM

« RICHARD UND RITA BARMÉ »

Molekulare Zusammensetzung und Funktion von Telomeren

Dieses zweckgebundene Stipendium in Höhe von CHF 80 000.– pro Jahr wurde Larissa Grolimund im Oktober 2008 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Larissa Grolimund führt ihre Arbeiten im Labor von Prof. Joachim Lingner, ISREC/SV/EPFL durch.

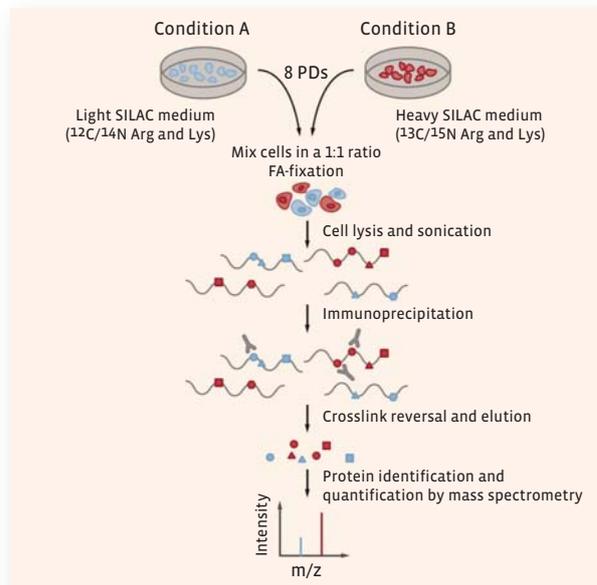
Projektbeschreibung

Telomere sind die Enden von eukaryontischen Chromosomen und bestehen aus Nukleinsäuren und Proteinen. Sie schützen lineare Chromosomenenden und spielen eine bedeutende Rolle für die Stabilität von Chromosomen und in der Unterdrückung der Krebsentstehung. Da die Zelle nicht in der Lage ist, die Enden der Chromosomen vollständig zu verdoppeln, ist jede Zellteilung von einer Verkürzung der Telomere begleitet. Werden die Telomere zu kurz, senden sie der Zelle ein Signal, um deren Wachstum zu stoppen. Somit limitieren die Telomere die Anzahl an Teilungen jeder Zelle. Dieses Signal kann durch die Aktivierung von telomerverlängernden Mechanismen verhindert werden. In den meisten Fällen beinhaltet dies die Expression des Telomerase-Enzyms. In diesem Falle erwerben die Zellen die Fähigkeit, sich unendlich zu teilen, was wiederum die Entstehung von Krebs begünstigt.

In unserem Labor sind wir daran interessiert, die molekularen Mechanismen zu verstehen, welche Telomerlänge und -funktion in normalen und krebsartigen Zellen regulieren. Dazu entwickeln wir eine neue Methode, um telomerassoziierte Proteine zu identifizieren. Die Methode wird es erlauben, die Proteinzusammensetzung der Telomere zellspezifisch zu untersuchen – zum Beispiel die Unterschiede zwischen normalen und krebsartigen Zellen. Damit kann dieses Projekt Informationen liefern, welche es erlauben, die Funktion und Regulation von Telomeren in Krebszellen besser zu verstehen. Längerfristig kann die Identifizierung von neuen telomerbindenden Proteinen neue Angriffsziele in der Behandlung von Krebs aufdecken.

Resultate nach drei Jahren : Identifizierung von neuen telomerassoziierten Proteinen

Für die Entdeckung von telomergebundenen Proteinen entwickelten wir eine Methode zur Isolierung von Telomeren, das quantitative Telomer-Isolationsprotokoll (Q-TIP). Q-TIP ermöglicht eine spezifische Anreicherung von telomerischer DNA und damit assoziierten Proteinen. Mit Q-TIP konnten wir die Interaktion des bereits bekannten Shelterin-Proteinkomplexes mit Chromosomenenden bestätigen. Zudem haben wir gezeigt, dass Shelterin in unterschiedlichen Mengen an kurze und lange Telomere bindet. Via Q-TIP haben wir des Weiteren neue telomerbindende Faktoren identifiziert. Für einen der neu isolierten Komplexe haben wir bereits dessen Interaktion mit Telomeren mit Hilfe alternativer Methoden bestätigt. Wenn wir diesen Komplex in humanen Krebszellen herunterregulieren, beobachten wir einen Effekt an Telomeren. Dies deutet auf eine wichtige Funktion des neu entdeckten Komplexes an Chromosomenenden hin. Wie beim Shelterin-Komplex gesehen, erlaubt Q-TIP nicht nur die Identifizierung von neuen telomerassoziierten Faktoren, sondern auch die Aufdeckung von Variationen in der Proteinzusammensetzung von Telomeren in verschiedenen Zellzuständen. Derartige Analysen werden wir anwenden, um zu erklären, wie sich eine gesunde Zelle zu einer Tumorzelle entwickelt.



Q-TIP Workflow

Zwei verschiedene Zelllinien werden jeweils für 8 Zellvermehrungen in entweder schwerem oder leichtem SILAC Medium kultiviert. Die beiden Zelllinien werden anschliessend in einem 1:1 Verhältnis gemischt, chemisch fixiert, aufgeschlossen und sonifiziert. Die Telomere werden mittels Immunopräzipitation mit spezifischen Antikörpern gegen bereits bekannte Telomereproteine isoliert. Die angereicherten DNA-Protein-Komplexe werden gewaschen und eluiert. Nach der Revertierung der chemischen Fixierung folgt die quantitative Identifizierung der Proteine im Massenspektrometer. Peptide der zwei Zelllinien sind durch ihre verschiedenen Massen unterscheidbar.

> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

«ISREC STIPENDIEN»

Die «ISREC Stipendien» oder finanzielle Hilfen der ISREC Stiftung für eine Doktorarbeit werden an die besten Kandidatinnen oder Kandidaten vergeben, die an Doktorandenprogrammen in den Bereichen Biologie oder Medizin teilnehmen.

Diese mit CHF 80 000.– pro Jahr dotierten Stipendien werden für eine Dauer von vier Jahren gewährt. Sie werden aus Spenden und Legaten finanziert.

STIPENDIUM « MOLEKULARE KREBSBIOLOGIE UND INFektion »

Identifizierung von Zielgenen des transkriptionellen Repressors Hes1 in akuter T-Zellleukämie

Dieses ISREC Stipendium in Höhe von CHF 80 000.– pro Jahr wurde Silvia Wirth im September 2009 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Prof. Silvia Wirth führt ihre Arbeiten im Labor von Prof. Freddy Radtke, ISREC/SV/EPFL durch.

Projektbeschreibung

Akute lymphoblastische T-Zellleukämie (T-ALL) ist eine der häufigsten pädiatrischen hämatologischen Krebsformen. Es ist zwar möglich, durch verbesserte Chemotherapie 80% der T-ALL Patienten zu heilen, jedoch haben rezidive Patienten eine schlechte Prognose. Deshalb ist es von besonderer Bedeutung, die molekularen Signalwege, die der Entwicklung dieser Krankheit, aber auch der Behandlung von Rückfall-Patienten zugrunde liegen, aufzuklären und zu verstehen. Vor 18 Jahren wurde eine chromosomale Translokation in einer geringen Zahl von humanen T-ALL Patienten entdeckt. Diese Translokation führt zur ständigen Aktivierung der Notch1 Signaltransduktionskaskade. Eine weitere bedeutende Studie im Jahr 2004 zeigte, dass eine Vielzahl (>50%) von T-ALL Patienten kleine Veränderungen im Notch1-Rezeptor aufweisen (sogenannte Punktmutationen), die zur abnormalen Aktivierung dieses Signalweges und infolgedessen zur Krebserkrankung führen.

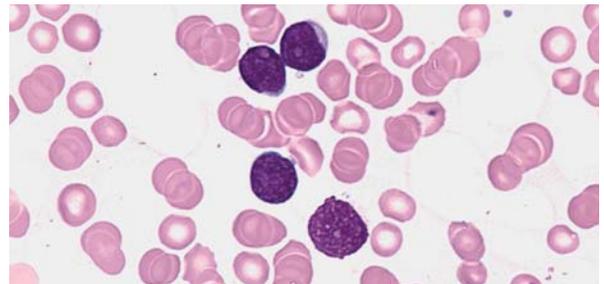
Die Aktivierung des Notch1 Signaltransduktionsweges in T-Zellen führt zur spezifischen Genexpression, einschließlich des transkriptionellen Repressors Hes1. Wir haben begonnen, die Funktion von Hes1 in verschiedenen Mausmodellen für T-ALL zu untersuchen. Unsere vorläufigen Resultate sind sehr vielversprechend und zeigen, dass Hes1 für die Entwicklung von T-ALL essentiell ist. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Identifizierung von Genen, die negativ von Hes1 reguliert werden.

Resultate nach zwei Jahren

Hes1 im Mausmodell für T-ALL

Der transkriptionelle Repressor Hes1 spielt eine bedeutende Rolle in Mausmodellen für T-Zellleukämie (Wendorff et al.), aber die molekularen Mechanismen und Zielgene von Hes1 sind bis jetzt unbekannt. Das Onkogen c-myc, welches ein direktes transkriptionelles Zielgen von Notch1 ist, wurde als bedeutender Faktor in humaner und muriner T-ALL identifiziert. Wir haben deshalb Studien initiiert, um zu klären, ob auch Hes1-1 c-myc auf der posttranslationalen Ebene regulieren kann.

Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass c-myc von Hes1 nicht reguliert wird; gleichzeitig konnten wir zeigen, dass Hes1 in leukämischen Vorläuferzellen essentiell ist, jedoch nicht in etablierter Leukämie. Diese Ergebnisse bieten uns ein besseres Verständnis der Funktion von Hes1 in muriner T-ALL und erweitern unser Wissen, in welchem Stadium der Tumorentwicklung Hes1 eine bedeutende Funktion ausübt.



Ein Beispiel von unreifen zirkulierenden Lymphozyten («Blasts»), gefunden in einem Patienten mit akuter T-Zell Leukämie (Maslak, P. ASH Image Bank; 2004:101159)

Hes1 in humaner T-ALL

Neben den Studien von Hes1 in muriner T-ALL haben wir auch Experimente in humanen T-ALL Zelllinien durchgeführt, um zu ermitteln, ob Hes1 auch in humaner T-ALL relevant sein könnte. Zuerst haben wir verschiedene humane T-ALL Zelllinien auf Hes1 Expression (mRNA und Protein) getestet. Hes1 wird von allen Zelllinien in verschiedenem Ausmaß exprimiert. Knock down von Hes1 in einer etablierten humanen Notch abhängigen Zelllinie (T-ALL1) via shRNA führte zu schwerwiegender Wachstumsverzögerung begleitet von erhöhtem Zelltod im Vergleich zu T-ALL Zellen, die unspezifische shRNAs exprimierten. Vorläufige Daten von zwei weiteren Zelllinien, CUTL1 und DND41, deuten darauf hin, dass Hes1 eine wichtige Rolle in humaner T-ALL spielt. Um direkte und indirekte Zielgene von Hes1 in humaner T-ALL zu identifizieren, arbeiten wir zurzeit an der Etablierung der Konditionen für Microarray und ChIP-Seq. Diese experimentellen Ansatzweisen könnten uns erlauben, krankheitsrelevante Zielmoleküle, die für die Aufrechterhaltung und Fortschreitung der Zellleukämie wichtig sind, zu identifizieren.

STIPENDIEN

STIPENDIUM

« KREBS UND IMMUNOLOGIE »

Rolle der mesenchymalen Notch-Signalisierung in der Entwicklung und der Ausbreitung des Melanoms.

Dieses ISREC Stipendium in Höhe von CHF 40 000.– pro Jahr wurde Elena Menietti im Juni 2011 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Elena Menietti führt ihre Arbeiten im Labor von Prof. Gian-Paolo Dotto, Abteilung Biochemie der UNIL durch.

Einführung

Melanom: Das bösartige Melanom ist ziemlich selten (ungefähr 4% von allen diagnostizierten Formen des Hautkrebses), aber sehr aggressiv, denn es ist für ungefähr 70% der Todesfälle durch Hautkrebs verantwortlich. Dieser Tumor zeigt ein heterogenes Verhalten, was man durch die Auswirkung des umgebenden Tumorstroma erklären könnte. Tatsächlich könnten die gleichzeitige Deregulierung verschiedener intrazellulärer Mechanismen der Homöostase sowie Beschädigungen in der Tumormikroumgebung die Umwandlung und die Zunahme des Melanoms auslösen.

Rolle des Stromas: Im Tumorstroma findet man chronische aktivierte Fibroblasten oder CAF «cancer associated fibroblasts» (krebsassoziierte Fibroblasten), die entgegen der normalen Fibroblasten die Kapazität haben, die Tumorgenese und/oder die Invasivität der Krebszellen zu verstärken und daher eine angemessene Nische für die Entwicklung des Krebses zu bilden. Die CAF sind fähig, durch die Produktion verschiedener Arten von diffusionsfähigen Faktoren und vielleicht auch durch Zell-Zell-Kontakte zu interagieren.

Notch-Signaling: Dieser Signalweg ist für die interzelluläre Kommunikation sehr wichtig und ist stark kontextabhängig. Zum Beispiel in Keratinozyten agiert Notch-Signaling als ein Tumorsuppressor, während in Melanozyten seine Aktivierung zur Tumorgenese und zur Tumorentwicklung führen könnte. Experimente haben gezeigt, dass der Verlust des Notch-Signaling im Mesenchym fähig war, zu einem CAF-Phänotyp zu führen. Diese Fibroblasten sind in der Tat fähig, ein Plattenepithelkarzinom zu bilden. Da Notch-Signaling in der Haut nach UV-Beleuchtung bedeutend reduziert wird, und da UV-Strahlung einer der Risikofaktoren ist, Melanom zu entwickeln, ist es möglich, dass der Verlust von Notch-Signaling in Hautfibroblasten zur Entwicklung und Ausbreitung eines Melanoms führen könnte.

Ziel des Projekts

Das Ziel des Projekts besteht darin zu testen, ob die stromalen Veränderungen, die aus der Inhibition der Notch-Signalisierung in Hautfibroblasten resultieren, eine Rolle in der Entwicklung und der Ausbreitung des Melanoms spielen könnten.

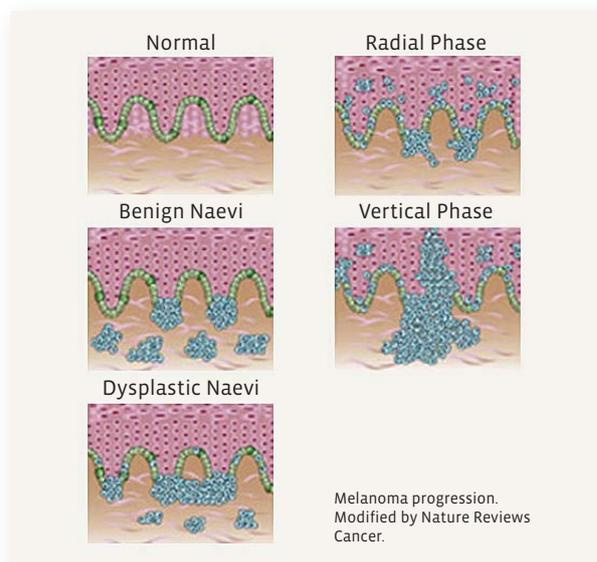
Experimentelle Methoden:

1) Erste Etappen der Melanombildung:

Mutationen in BRAF Oncogene können in Melanozyten auftreten: gutartige Nävi unterlaufen der Seneszenz, wodurch ihre onkogenische Umwandlung verhindert wird. Wir werden die Hypothese bewerten, dass die onkogen-induzierte Seneszenz durch den Verlust des Notch-Signaling in Hautfibroblasten, die die BRAF-veränderten Melanozyten umgeben, verhindert wird und dadurch zur Tumorgenese führt.

2) Stadien der Melanombildung:

Wir werden die Hypothese testen, ob der Übergang von den dysplastischen Nävi zu den radial und vertikal wachsenden Melanomen in Anwesenheit von Hautfibroblasten mit unterdrücktem Notch-Signalweg beschleunigt werden kann.



3) Entwicklung eines Mausmodells:

In Mäusen, in denen das Notch-Signaling genetisch unterdrückt wird, zeigen Fibroblasten einen CAF-Phänotyp, wodurch die Tumorentwicklung sehr begünstigt wird. Unser Ziel besteht darin, immungeschwächte Mäuse mit gestörtem Notch-Signaling in Fibroblasten zu generieren, die es uns erlauben, ihnen Tumore einzupflanzen, um in vivo den Einfluss der Mikroumgebung auf die Tumorentwicklung zu studieren.

> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

STIPENDIUM

« KREBS UND IMMUNOLOGIE »

Die Rolle von Notch in TH17 Zelldifferenzierung und seine Bedeutung bei Krebs

Dieses ISREC Stipendium in Höhe von CHF 40 000.– pro Jahr wurde Manuel Coutaz im Juni 2011 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

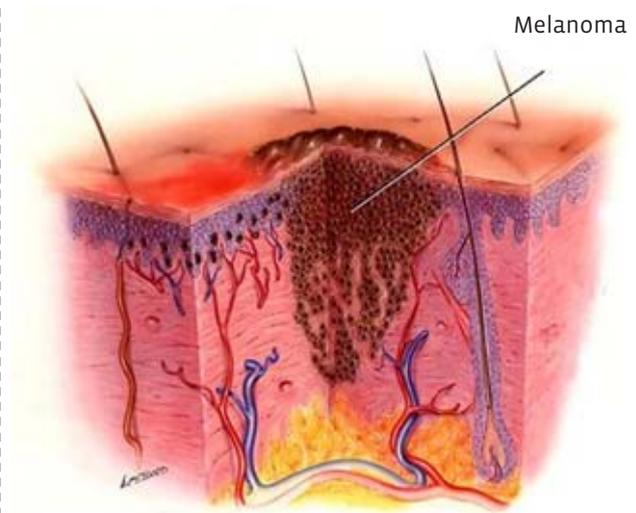
Manuel Coutaz führt seine Arbeiten im Labor von Prof. Fabienne Tacchini-Cottier, Abteilung Biochemie der UNIL durch.

Spezifische Ziele

TH17 Zellen wurden vor kurzem als eine eindeutige Vorläufer-Zelllinie identifiziert und in Krebsversuchstiermodellen und im Menschen gefunden. Tatsächlich sind TH17 sowohl in Menschen als auch in Mäusen pathogen bei Entzündung und in Autoimmunerkrankheiten. Jedoch ist ihre genaue Rolle bei Krebs nicht definiert, da Studien der TH17 Zellen entweder eine Induktion des Tumorwachstums oder eine Reduzierung von Antitumorantworten zeigen. Nur wenige Informationen sind über die Beteiligung des Notch- Signaltransduktionswegs in der TH17 Zelldifferenzierung vorhanden. Wir schlagen hier vor 1) die Rolle von Notch in der TH17 Entwicklung und 2) seinen Beitrag zu einer Tumormikroumgebung zu studieren.

Hintergrund und Bedeutung

Untergruppen von CD4+ T-Helfer-Zellen (TH) exprimieren verschiedene Cytokin-Profile, die ihre Funktion bestimmen. Interleukin 17 (IL-17) produzierende T-Helfer-Zellen (TH17) wurden vor kurzem als neue CD4+ Effektor T-Helfer-Zellen beschrieben, welche unabhängig von den Transkriptionsfaktoren GATA-3 und T-bet sind. TH17 Zellen werden in experimentellen Krebsmausmodellen und im menschlichen Krebs gefunden. Jedoch ist die regulierende Rolle dieser Zellen in der Tumormikroumgebung noch kaum verstanden. Es scheint, dass die Funktion der TH17 Zellen den Tumorwachstum entweder unterdrücken oder fördern könnte, abhängig von der Ursache, der Art und der Lokalisierung des Krebses. Zum Beispiel bei Patienten mit fundiertem Epithelkrebs korreliert die Anwesenheit von TH17 Zellen mit einer verringerten Tumorentwicklung und erhöhter Lebenserwartung. Außerdem wurde eine starke Antitumorwirksamkeit der TH17 Zellen in Mäusen mit bestehenden Tumoren demonstriert. Im Gegenteil dazu wurde jedoch auch gezeigt, dass TH17 Zellen auch die Entstehung und das frühe Wachstum einiger Tumoren fördern können. Notch ist ein Zelloberflächenrezeptor, der an der interzellulären Kommunikation beteiligt ist, die die Differenzierung in viele Organe und Gewebe reguliert. Notch-Signaling wird durch die Bindung eines Liganden an den



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

In den Vereinigten Staaten ist der bösartige Melanom-Hautkrebs zurzeit der sechshäufigste Krebs bei Männern und der siebenhäufigste bei Frauen. 2010 wurden 68 130 neue Fälle diagnostiziert, und 8700 Personen starben an dieser Krankheit. Die Rolle der TH17 Zellen in Melanomen wurde in einer Studie mit Mäusen als schützend beschrieben.

Notch-Rezeptor eingeleitet. Es gibt vier Notch-Rezeptoren (N1-4) und fünf Notch-Liganden (delta-like (DLL) 1, 3 und 4; Jagged 1 und 2). Die biologische Auswirkung der Notch-Aktivierung ist stark kontextabhängig. Das trifft auch auf die Kontrolle der Krebsentwicklung zu, bei welcher die Notch-Aktivierung normalerweise mit der Förderung von Krebs in Verbindung gebracht wird. In zumindest ein paar Situationen kann die Krebsentwicklung auch aufgehoben werden.

Das gegenwärtige Projekt soll die Rolle von Notch in der TH17 Entwicklung definieren und ergründen, ob dieser in vitro über einen kanonischen oder nichtkanonischen Weg wirkt.

ISREC LEHRSTÜHLE

Zur Konkretisierung ihrer Teilnahme an der Beschleunigung des Fortschrittes in translationeller Krebsforschung hat die Stiftung beschlossen, drei ISREC Lehrstühle zu schaffen. Diese sollen den Werdegang junger Forscherinnen und Forscher unterstützen. Jeder Lehrstuhl wird mit einem Betrag von CHF 500 000.– pro Jahr für eine Dauer von sechs Jahren dotiert und von der Stiftung finanziert.

ERSTER ISREC LEHRSTUHL «TRANSLATIONELLE ONKOLOGIE»

Signaltransduktionsmechanismen und neue Behandlungsstrategien für hämatologische Erkrankungen

Dieser Lehrstuhl wurde im März 2011 mit einem Betrag von CHF 500 000.– pro Jahr für eine Dauer von sechs Jahren ausgestattet. Er wird von der ISREC Stiftung finanziert.

Er wurde **Prof. Oliver Hantschel** und seiner Forschungsgruppe ISREC/SV/EPFL zugesprochen.

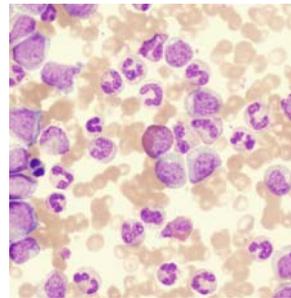
Einführung

Die Bcr-Abl Tyrosinkinase und ihre kleinen synthetischen Inhibitoren, wie das Imatinib sind paradigmatische Beispiele für die moderne zielgerichtete Krebstherapie geworden. Bcr-Abl entsteht durch eine reziproke chromosomale Translokation zwischen den Chromosomen 22 und 9 (dem sogenannten Philadelphia-Chromosom) und führt zur Fusion des BCR Gens (Breakpoint Cluster Region) mit dem Abelson Tyrosinkinase Gen (ABL1), was zur Entstehung der deregulierten und konstitutiv aktiven Tyrosinkinase Bcr-Abl führt. Die Expression von Bcr-Abl gilt als hinreichend für die onkogene Transformation von hämatopoetischen Stammzellen, die zur Entstehung der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) im Menschen und einer CML-ähnlichen Erkrankung in der Maus führt. Die zentrale Rolle von Bcr-Abl in der Pathophysiologie der CML hat zur Entwicklung des hochspezifischen Bcr-Abl Inhibitors Imatinib (Gleevec) geführt, welches zum CML-Therapeutikum der Wahl in allen Krankheitsphasen wurde und zu dauerhaften vollständigen zytogenetischen Remissionen in vielen Patienten in der chronischen Phase führt. Leider erzielt ein Teil der Patienten, abhängig vom Krankheitsstadium, kein adäquates Ansprechen auf Imatinib (was als primäre Imatinib-Resistenz bezeichnet wird). Zusätzlich hat das Auftreten von sekundärer Imatinib-Resistenz, welche hauptsächlich durch Punktmutationen in der Abl Kinasedomäne verursacht wird und zu Rezidiven und zum Fortschreiten der Erkrankung führt, die Entwicklung der Inhibitoren der 2. Generation Nilotinib und Dasatinib geführt, die den Großteil der Imatinib-resistenten Bcr-Abl Mutanten inhibieren kann.

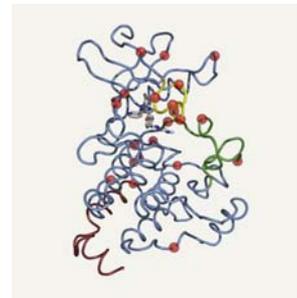
Nichtsdestotrotz, die generellen Probleme mit primärer und sekundärer Resistenz, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung, sowie die Langzeitverträglichkeit der Bcr-Abl Inhibitoren bleiben ein grosses klinisches Problem. Zusammen mit dem Unvermögen der derzeitigen Bcr-Abl Inhibitoren, die Leukämiestammzellen zu eliminieren, werden zusätzliche Angriffspunkte, die die Wirkungsweise von Bcr-Abl kritisch beeinflussen, benötigt und müssen für Kombinationstherapieansätze ausgenutzt werden, die dann letztendlich die Patienten heilen und nicht nur in einer dauerhaften Remission halten. Mein Labor konzentriert sich zunächst auf Tyrosinkinase-Onkoproteine, die eine Schlüsselrolle in der Pathogenese verschiedener Leukämien und Lymphome spielen und verwendet interdisziplinäre Ansätze an der Nahtstelle von Proteinbiochemie, Medizin, Strukturbiologie und Chemischer Biologie, um Signalprozesse in Krebszellen zu studieren mit dem Ziel, neue Wege zum therapeutischen Eingreifen zu finden.

Projektbeschreibung

1. Entwicklung und Validierung von genetisch konstruierten hochaffinen Proteinantagonisten zum störenden Eingreifen in Protein-Protein-Wechselwirkungen in onkogenen Tyrosinkinasekomplexen/-netzwerken, um ein besseres globales Verständnis der Signalwege zu erlangen, die entscheidend für den malignen Phänotyp sind.



Blutbild eines Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie, in dem man eine Leukozytose und die Anwesenheit von Vorläuferzellen der myeloiden Reihe erkennen kann.



Schematische Darstellung der am häufigsten vorkommenden Punktmutationen in der Bcr-Abl Kinasedomäne, die zur Imatinib-Resistenz führen. Imatinib ist als Stäbchenmodell in grau gezeigt, die roten Kugeln zeigen die Lage der individuellen Punktmutationen. Die P-Schleife und die Aktivierungsschleife sind jeweils in gelb und grün gezeigt.

2. Analyse der Domänen und Signalweiterleitungsmechanismen von Abl-Fusiononkoproteinen und deren interagierender Proteine durch biochemische Struktur-Funktionsanalyse, biophysikalische Charakterisierung und Mausmodelle.

3. Vergleichende Analysen von onkogenen Signalnetzwerken mittels der Proteomik und Transkriptomik.

FONDS

«ZWECKGEBUNDENE FONDS»

Diese werden spezifisch für jedes Projekt geschaffen. Sie stammen aus privaten Schenkungen mit der Auflage, in einem bestimmten Rahmen genutzt zu werden. Die ISREC Stiftung bürgt für die Nutzung der vollen Summe am zugewiesenen Projekt.

FONDS «TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – METASTASEN»

Rolle des Tumormikromilieus in der Metastasenbildung in Rückfällen des Brustkrebses nach Strahlentherapie

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 100'000.- wurde im Januar 2011 für eine Dauer von 15 Monaten vergeben.

Er wurde der Forschungsgruppe von **Prof. Curzio Rüegg** (Universität Freiburg) zugesprochen.

Einführung

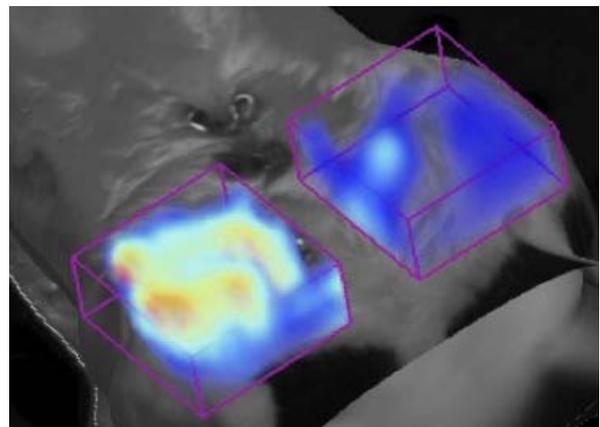
Die Strahlentherapie wird erfolgreich angewendet, um Krebs zu behandeln, und sie verbessert das Überleben, wenn sie nach der chirurgischen Entfernung des Tumors verabreicht wird. Rückfälle können allerdings eintreten, und die Tumoren, die nach Strahlentherapie wieder auftreten, sind invasiver und metastatischer. Obwohl die Strahlentherapie traditionell als tumorgezielt erachtet wird, so greift sie auch das normale Gewebe an, welches den Tumor umgibt. Es ist vorgeschlagen worden, dass diese Änderungen des Tumormikromilieus infolge der Strahlentherapie zur Erhöhung der beobachteten Tumoraggressivität beitragen könnten, jedoch sind die vermutlich darin involvierten Mechanismen im Wesentlichen schwer erfassbar.

In Betracht seiner klinischen Bedeutung sollte die potentielle Rolle der Strahlentherapie in der metastatischen Vermehrung sorgfältig betrachtet und erforscht werden. Unser Labor arbeitet aktiv daran, diese Mechanismen zu entschlüsseln.

Wir haben bewiesen, dass die Bestrahlung die Tumorangio-genese beeinträchtigt, indem sie die Vermehrung, die Migration und die Keimung der endothelialen Zellen blockiert. Dies geschieht zum Teil infolge der Aktivierung der TGFbeta Pathways. Als Folge zeigen die Tumoren, die innerhalb eines vorbestrahlten Milieus wachsen, eine reduzierte Angiogenese, erhöhte Hypoxie, Nekrose, lokale Invasion und entfernte Metastasen. Wir haben das matrizelluläre Protein CYR61 und Integrin $\alpha V\beta 5$ als Moleküle, die an der Bildung der Metastasen teilnehmen, identifiziert. Vor kurzem haben wir beobachtet, dass die hypoxischen Tumoren, die sich in einem vorbestrahlten Milieu entwickeln, myelomonozytische Zellen vom Typ CD11b+ aufgrund einer Mobilisierung des Knochenmarks rekrutieren.

Projektbeschreibung

In diesem Projekt kombinieren wir zelluläre, biochemische, molekulare und in vivo experimentelle Ansätze, um zu studieren, wie die durch den Tumor mobilisierten CD11b+ Zellen die Tumormetastasenbildung fördern, wie das bestrahlte Tumormilieu die Tumorzellenmotilität und -invasion verursacht, und ob es auch den Erwerb neuer metastatischer Kapazitäten erlaubt.



Das dreidimensionale Fluoreszenz-Tomographie-Bild zeigt die Perfusion eines Brusttumors in der Maus (links), im Vergleich mit der Perfusion der normalen Brustdrüse (rechts). Die gelb-orange Farbe deutet auf eine erhöhte Durchblutung.

Wir erwarten, dass die Resultate, die von diesem Projekt erzielt werden, uns wichtige Einblicke in das Verständnis der Strahlentherapieeffekte auf das Tumormikromilieu und die molekularen Mechanismen gewähren werden. Bezüglich der klinischen Bedeutung der adressierten Frage erwarten wir, dass diese Resultate auch bald eine wichtige klinische Bedeutung erlangen werden. Einerseits werden sie wahrscheinlich neue Ansätze zur Prävention oder zur Behandlung der Krebs-Rückfälle nach einer Strahlentherapie bringen. Auf der anderen Seite können sie neue Perspektiven zur Beobachtung von Patienten mit einem hohen Risiko einer Tumorprogression nach der Strahlentherapie eröffnen. Klinische, translationelle Proben für die Validierung der erhaltenen Resultate sind als Ergänzung zu diesem Projekt geplant.

Vorläufige Ergebnisse

In einer Reihe von Experimenten konnten wir zeigen, dass Strahlung die Expression von Genen, die für Komponente der extrazellulären Matrix und Adhäsionsmolekülen kodieren, induziert. Diese Veränderungen sind im Einklang mit einem pro-invasiven Effekt der Radiotherapie. In einer zweiten Serie von Experimenten haben wir gezeigt, dass Brustkrebszellen, die in längerem Kontakt mit Fibroblasten gewesen sind, pro-invasive und prometastatische Moleküle äussern. Wir werden anschließend die Wirkung der Strahlung auf die Induktion dieser Gene studieren.

FONDS

FONDS « TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – STAMMZELLEN »

Identifizierung neuer therapeutischer Zielmoleküle in der Tumor-Mikroumgebung

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 3.5 Millionen wurde 2005 vergeben. Er wurde den Forschungsgruppen von **Prof. Michel Aguet** (ISREC/SV/EPFL) und von **Prof. Ivan Stamenkovic** (UNIL/CHUV) zugesprochen.

Einführung

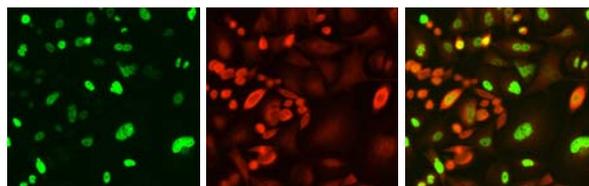
Eines der grössten Probleme bei der Behandlung von Tumoren ist das Auftreten von Rezidiven, im Allgemeinen hervorgerufen durch behandlungsresistente Tumorzellen. Diese Resistenz kann mehrere Gründe haben, wie z.B. die Entstehung von Tumorzellen mit genetischen Mutationen, die diesen Zellen dann erlauben, der Behandlung zu entkommen. Die Selektion chemotherapieresistenter Zellen, die im Primärtumor schon in geringer Zahl vorhanden sind, stellt einen weiteren Mechanismus der Rezidivbildung dar. In beiden Fällen beobachtet man typischerweise zunächst ein gutes Ansprechen auf die initiale Behandlung. Leider verschleiert dieses Ansprechen oft die Tatsache, dass ein Teil der gegen die Behandlung resistenteren Zellen dennoch überlebt und dann mit der Zeit zu einem neuen Tumor auswachsen kann. Man beginnt nun, die Charakteristika dieser Zellen besser zu verstehen. Diese Zellen sind nur gering differenziert und ähneln Stammzellen. Die Analyse der in diesen Zellen aktiven Gene im Vergleich mit Zellen, die sensibler auf die Therapie reagieren, offenbart deutliche Unterschiede. Sie erlaubt die Definition von Gengruppen, die mit Therapieresistenz assoziiert sind und «Signaturen» darstellen, die typischerweise mit einer schlechten Prognose einhergehen. Der Versuch, diese Zellen zu eliminieren, ist zu einem der wichtigsten Ziele der Krebsforschung geworden. Unsere Forschungsgruppen interessieren sich für diesen Zelltyp und untersuchen ihn in verschiedenen Tumormodellen. Unsere Arbeiten werden dabei mehr und mehr von der Klinik inspiriert und haben zum Teil bereits das Stadium der Suche nach potenziell wirksamen Pharmazeutika erreicht.

Die **Stamenkovic Gruppe** hat 2011 einen Mechanismus identifizieren können, der an der Entstehung von Tumorstammzellen in Ewing-Sarkomen beteiligt ist. Die Gruppe hat insbesondere microRNAs identifiziert, Gennetzwerkregulatoren mit Einfluss auf Zellteilung, Überleben und Zelldifferenzierung, deren Unterdrückung zur Bildung von Krebsstammzellen und ihrer Fähigkeit zur Initiation des Tumorwachstums beiträgt. Die Gruppe konnte zeigen, dass bei Mäusen, denen ein Ewing-Sarkom transplantiert worden war, eine Behandlung mit synthetischen miRNAs das Tumorwachstum signifikant verlangsamen kann. Dieses bedeutet, dass die Gabe spezifischer

miRNAs, deren Expression in den Tumorstammzellen stark vermindert ist, einen neuen therapeutischen Weg eröffnen kann. Die Gruppe untersucht nun die genauen Mechanismen für die selektive Verminderung von miRNAs in Krebszellen und insbesondere in Krebsstammzellen.

In einem weiteren Projekt hat die Gruppe beobachtet, dass eine Schwangerschaft bei Mäusen die Permissivität für die Entstehung und Metastasierung von Tumoren vergrössert. Eine detaillierte Studie an diesen Nagetieren erlaubte zu zeigen, dass die Schwangerschaft die Produktion von myeloischen immunsuppressiven Zellen (MDSC) fördert, welche dann wiederum die Funktion von T Lymphozyten und Natürlichen Killerzellen unterdrücken. Des Weiteren sind die MDSC in trächtigen Mäusen einerseits zahlreicher, darüber hinaus aber auch effizienter in ihrer Immunsuppressivität als die Zellen nichtträchtiger Mäuse. Diese Beobachtungen liefern eine mechanistische Erklärung für die höhere Aggressivität der Tumoren, die sich anlässlich der Trächtigkeit entwickelt, und zeigen, dass die angeborene Immunität eine wichtige Rolle in der Resistenz gegen metastatisches Tumorwachstum spielt.

Die **Aguet Gruppe** hat ihre Studien über das Gen BCL9 weiterverfolgt, und konnte zeigen, dass eine Blockierung dieses Gens in bösartigen Tumoren die bösartigen Eigenschaften unterdrückt, und die Tumoren somit gutartiger und potenziell behandlungssensitiver macht. Diese Beobachtungen rechtfertigten den Aufbau eines Reihentestes zur funktionellen Analyse von Molekülbanken potenzieller Pharmazeutika. Die ersten Ergebnisse sind sehr ermutigend. Wir haben in der Tat bereits mehrere Moleküle identifiziert, die die Interaktion von BCL9 mit seinem Partnerprotein beta-Catenin blockieren können. Diese Interaktion ist für die Funktion von BCL9 unerlässlich. Wir betreten somit eine neue Phase des Projektes, die ungewöhnlich für ein akademisches Umfeld ist und darin besteht, die Funktionalität der Moleküle durch biochemische und zelluläre Analysen zu bestätigen. Ziel ist es, die Aktivität dieser Moleküle an Mäusen zu zeigen, zunächst in Modellsystemen von Darmkrebs. Diese Phase erfordert eine Zusammenarbeit mit akademischen und industriellen Partnern, die Kompetenzen in medizinischer Chemie und Pharmakologie besitzen, mit der Perspektive, die pharmakologischen Eigenschaften der Kandidatmoleküle zu optimieren.



Zelltest für die Hemmung von BCL9. Die drei Bilder zeigen denselben Ausschnitt einer Zellkultur, angefärbt mit zwei verschiedenen fluoreszierenden Antikörpern. A zeigt Zellen, welche einen BCL9-Inhibitor exprimieren (grüne Fluoreszenz), B zeigt Zellen, welche das BCL9-abhängige Gen Axin2 exprimieren (rote Fluoreszenz). In C wurden die beiden Färbungen überlagert, so dass sichtbar wird, dass Zellen in welchen der Inhibitor vorhanden ist, kein Axin2 exprimieren.

FONDS

FONDS « TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – GLIOBLASTOMA »

Embryonale Stammzellen für die Modellierung von Hirntumoren

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 175 000.– wurde Dr. Olivier Preynat-Seauve im Juni 2011 für eine Dauer von 18 Monaten gewährt.

Dr. Olivier Preynat-Seauve führt seine Arbeiten im Labor von Professor Karl-Heinz Krause, Abteilung Pathologie und Immunologie, Universität Genf durch.

Einführung

Das Glioblastoma ist ein Gehirntumor, der mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist. Um die Biologie dieses Tumors zu verstehen und neue therapeutische Strategien zu entwickeln, ist die Verwendung von Modellen im Labor unentbehrlich. Dieses Modell besteht darin, die in vivo Situation von Patienten in vitro im Labor zu reproduzieren, um die Krankheit zu studieren. Das beste Modell, das benutzt wird, um Glioblastoma zu studieren, ist die Injektion von menschlichen Krebszellen in das Mausgehirn. Dieses Modell ist jedoch nicht optimal, weil es auf einer Mensch-Maus-Interaktion basiert, die nicht der in vivo Situation bei Patienten entspricht.

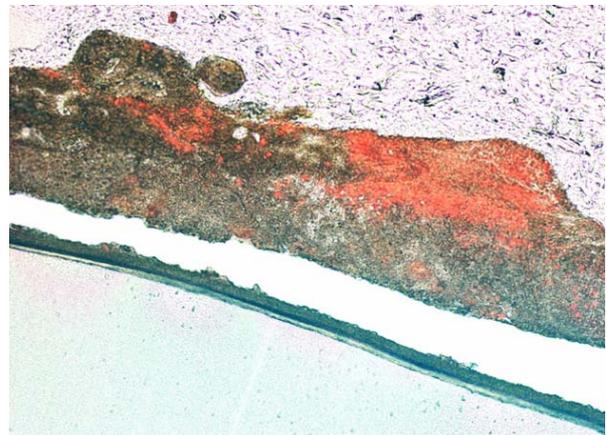
Projektbeschreibung

Wir haben kürzlich die Methode ausgearbeitet, menschliches Gehirngewebe ausgehend von Embryostammzellen zu erzeugen. Die Einführung von Glioblastomzellen in dieses Gewebe erzeugt einen Tumor, der der in vivo Situation in Patienten äusserst ähnlich ist. Somit stellt diese Methode ein innovatives Werkzeug zur exklusiven Studie von Glioblastomen im Menschen dar. Das Ziel dieses Projektes besteht darin, dieses neue Studienmodell weiter zu benutzen, um die Aggressivität des Glioblastomas besser zu verstehen und um neue therapeutische Mittel zu entwickeln. Neueste Molekularbiologieanalysen mit diesem Modell haben gezeigt, dass eine Virenpräsenz bei dieser Krankheit möglich ist.

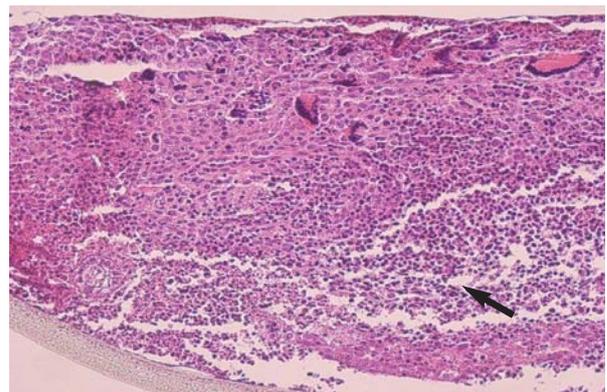
Geplante Experimente

Als erstes möchten wir an unserem Modell die molekularen Interaktionen zwischen dem Tumor und seinem Wirtshirngewebe sowie die Präsenz von bekannten und unbekanntem Viren im Tumor untersuchen.

Anschliessend werden wir in dieses Gewebe ein Detektionssystem einführen, das uns erlaubt, das Verhältnis zwischen Tumor und gesundem Gewebe zu quantifizieren. An Zellkulturplatten angepasst kann man mit Hilfe dieses Systems Wirkstoff-Bibliotheken screenen, um neue Medikamente gegen Glioblastoma zu finden.



Hirnschnitt eines aus embryonalen Stammzellen abgeleiteten Gehirngewebes, welches ein entwickelndes Glioblastoma enthält (in Rot) (mikroskopische Ansicht). Es zeigt die in vitro reproduzierte in vivo Situation von Patienten, besonders die diffuse Invasion des Gehirngewebes durch zahlreiche einzelne Tumorzellen.



Gewebeschnitt von Glioblastoma in vitro. Die Morphologie der Zellen des Gewebes unter dem Mikroskop ist der in vivo-Situation in Patienten sehr ähnlich: heterogene fibrilläre Zellen (rosa), heterogene Kerne (violett), grosse Flächen mit toten Zellen (Pfeil).

FONDS

FONDS « TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – KREBSIMMUNTHERAPIE »

Fusionsproteine « CD1d + Antitumor Antikörper » mit der Fähigkeit, Immunzellen zu aktivieren und sie spezifisch auf den Tumor auszurichten.

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 310 000.– wurde der Forschungsgruppe von **Prof. Pedro Romero**, LICR@UNIL im Juni 2011 für zwei Jahre vergeben.

Einführung

Das Immunsystem spielt eine wichtige Rolle bei der Ausprägung der Folgen einer Krebserkrankung. In einigen Fällen kann es das Fortschreiten des Tumors einschränken oder sogar grosse Tumoren beseitigen. Dennoch kann es oft das Tumorwachstum fördern. Das zunehmende Verständnis des Zwischenspiels von Tumorzellen und dem Immunsystem hat die Entwicklung von Strategien angetrieben, die selektiv die Kapazität von Lymphozyten, den Schlüsselfiguren des Immunsystems, verstärken, um bestehende Tumoren zu bekämpfen.

Das Ziel dieses Projektes ist die Aktivierung und Umleitung einer bestimmten Population von T-Lymphozyten namens iNKT-Zellen (für invariant natürliche Killerzellen) zum Ort des Tumors. Diese Zellen sind dafür bekannt, dass sie sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunantwort wirksam aktivieren können. Normalerweise werden iNKT-Zellen durch Glykolipide aktiviert, die von dem nichtklassischen MHC I-Molekül CD1d präsentiert werden, das überwiegend von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert wird. Im Besonderen wurde ein starkes Agonisten-Glykolipid namens alpha-Galaktosylceramid (α GC) ausgiebig sowohl in vorklinischen Modellen als auch in Phase I und II in klinischen Studien auf seine Antitumoraktivitäten hin getestet. Leider blieben die gegen Krebs gerichteten Effekte limitiert, da die Aktivierung der iNKT-Zellen zwar stark, aber nur kurzlebig ist, und da nach einer einzigen Verabreichung von α GC eine langfristige Anergie folgt.

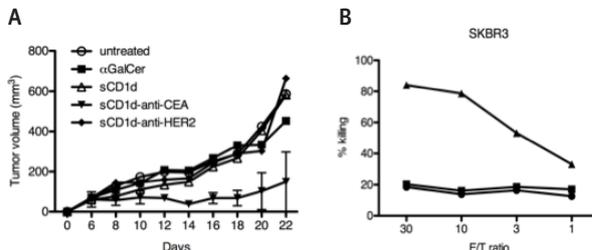
Im Gegensatz dazu konnten wir zeigen, dass α GC, wenn es auf ein rekombinantes, lösliches CD1d-Molekül geladen (α GC/cCD1d) und wiederholt injiziert wurde, zu einer anhaltenden iNKT- und NK-Zell-Aktivierung führte, assoziiert mit einer IFN gamma-Sekretion sowie einer Reifung von dendritischen Zellen. Noch viel bedeutender waren die Auswirkungen, wenn der α GC/cCD1d-Komplex mit einem Antikörperfragment fusioniert wurde, das spezifisch für einen Tumorantigen ist (z.B. HER2 oder CEA). In diesen Fällen erlaubte das Tumortargeting, kombiniert mit der anhaltenden iNKT-Zellenaktivierung eine potente Hemmung des Tumorwachstums.

Vor kurzem zeigten wir ausserdem, dass auch menschliche iNKT-Zellen effizient durch diese rekombinan-

ten CD1d-Proteine aktiviert werden können, und dass sie Tumorzellen nur töten, wenn diese mit dem spezifischen CD1d-Antitumor-Protein bedeckt sind. Aus diesem Grund stellt die Kombination von tumorzieltem Abtöten und der wiederholten Aktivierung von Maus- und menschlichen iNKT-Zellen eine vielversprechende Krebs-Immuntherapie mit begrenzter Toxizität dar.

Projektbeschreibung

1. Untersuchung der Mechanismen der anhaltenden iNKT-Zellenaktivierung durch rekombinante CD1d-Komplexe im Vergleich zu ihrer Unempfindlichkeit nach wiederholten Einspritzungen von α GC.



Das tumorzielte CD1d-Antitumor Fusionsprotein induziert Antitumortoxizität durch die Aktivierung von iNKT-Zellen sowohl bei Mäusen als auch beim Menschen. **A**, Tumorwachstums-Kinetik von 7 Mäusen pro Gruppe denen MC38-CEA Tumorzellen eingepflanzt wurden und die den angegebenen Behandlungen unterzogen wurden. **B**, Die menschliche Brustkrebs-Zelllinie SKBR3, die HER2 exprimiert, wird nur durch menschliche iNKT-Zellen getötet, wenn diese mit dem relevanten Fusionsprotein CD1d-anti-HER2, aber nicht mit dem CD1d-anti-CEA Fusionsprotein umhüllt werden. Prozent Zytotoxizität in Abhängigkeit vom Verhältnis von iNKT-Zellen zu Tumorzellen (E/T).

2. Ausnutzung der Kapazität der iNKT-Zellen, die angeborene und adaptive Immunantwort gegen Tumore zu fördern, indem die CD1d-Antitumor-Antigenbehandlung mit der Impfung kombiniert wird.

3. Ausweitung dieser Antitumor-Immuntherapie auf spontane Tumormodelle in Mäusen. Einleitende Resultate in den autochthonen Melanom- und Prostatakrebsmodellen zeigen eine bedeutende Verzögerung in der Tumorentwicklung, sogar mit den nichtgezielten GC/sCD1d-Komplexen.

4. Entwicklung alternativer Versionen der CD1d-Proteine, um Krebserkrankungen zu behandeln, für welche es kein Tumorantigen gibt, auf welches gezielt werden kann. Diese werden beinhalten: A) ein zweiteiliges Fusionsprotein zwischen CD1d und dem Fc Fragment eines Antikörpers, das eine erhöhte Avidität für iNKT-Zellen erlaubt; B) ein Fusionsprotein CD1d-anti-VEGFR-3, das uns erlaubt, eher auf die Neo-Vaskularisation des Tumors als den Tumor selbst zu zielen, die in den meisten Krebs-typen konserviert ist.

5. Kombination der CD1d vermittelten Immuntherapie mit chemotherapeutischen Medikamenten, die einen förderlichen Effekt auf die Immunantitumorantwort gezeigt haben. Dadurch soll die Transaktivierung der anpassungsfähigen Immunantwort durch aktivierte iNKT-Zellen optimiert werden.

ORGANISATION

DER STIFTUNGSRAT



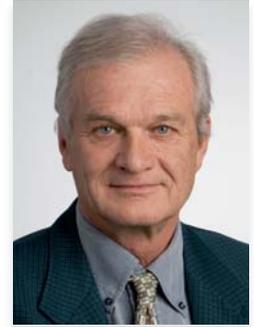
Prof. Franco Cavalli



Prof. Heidi Diggelmann



Dr. Gérard Escher



Prof. Patrick Francioli



Frau Catherine Labouchère



Herr Yves J. Patenot, Präsident



Prof. Didier Trono



Prof. Thomas Zeltner

DIE DIREKTION



Herr Jean-Marc Tissot

Die am 18. Juni 1964 gegründete ISREC Stiftung ist eine private, gemeinnützige Stiftung.

Die Stiftung hat ihre Aktivität mit der Schaffung des Schweizerischen Instituts für experimentelle Krebsforschung begonnen. Heute hat sie die Aufgabe, Krebsforschungsprojekte auszuwählen und zu unterstützen, die den «Wissenstransfer» und die Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung fördern. Diese innovativen Projekte zielen darauf hin, Entdeckungen in Ergebnisse zu übersetzen und eine positive Auswirkung auf die künftige Behandlung von menschlichem Krebs zu versprechen.

ORGANISATION

Die Stiftung setzt sich aus folgenden Organen zusammen:

DER STIFTUNGSRAT

Der Stiftungsrat ist das höchste Verwaltungsorgan der Stiftung. Er besteht aus ordentlichen (delegierten) Mitgliedern und ausserordentlichen (frei gewählten) Mitgliedern; er bestimmt die Mittel und ernennt seine Mitglieder, diejenigen des wissenschaftlichen Rates, der Direktion sowie der Rechnungsrevision. Darüber hinaus verabschiedet er das jährliche Budget und die Jahresrechnung der Stiftung.

Präsident

Herr Yves J. Paternot
Verwalter

Ordentliche Mitglieder (Delegierte)

Prof. Franco Cavalli
Repräsentant des Wissenschaftlichen Rates
Direktor, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Prof. Patrick Francioli
Repräsentant der UNIL (Universität Lausanne)
Dekan, biologische und medizinische Fakultät, UNIL

Prof. Didier Trono
Repräsentant der EPFL
(Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)
Dekan, Fakultät für Lebenswissenschaften, EPFL

Ausserordentliche Mitglieder (frei gewählte)

Prof. Heidi Diggelmann
Honorarprofessorin, UNIL
Frühere Präsidentin, Forschungsrat des Schweizerischen Nationalfonds

Dr. Gérard Escher
Berater, EPFL

Frau Catherine Labouchère
Juristin, Abgeordnete des Grossen Rates
des Kantons Waadt

Prof. Thomas Zeltner
Früherer Direktor, Bundesamt für Gesundheit

DER WISSENSCHAFTLICHE RAT

Der wissenschaftliche Rat setzt sich aus international renommierten Forschern aus verschiedenen Bereichen der Krebsforschung zusammen. Er erarbeitet die wissenschaftliche Strategie und identifiziert Forschungsprojekte, die:

- > den Wissenstransfer begünstigen
- > die Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung fördern
- > den wissenschaftlichen und akademischen Nachwuchs unterstützen.

Er überwacht die Forschungsarbeiten und garantiert deren wissenschaftliche Qualität. Er schafft ein Netz mit der wissenschaftlichen und akademischen Welt und verstärkt die Beziehungen mit den pharmazeutischen Unternehmen, mit dem Ziel, Absatzwege für die unterstützten Projekte zu finden.

Präsident

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

Mitglieder

Prof. Adriano Aguzzi
Direktor, Institut für Neuropathologie
Universitätsspital Zürich

Prof. Martin Fey
Direktor, Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital

DIE DIREKTION

Die Direktion wählt mit Hilfe des Wissenschaftlichen Rates die zu unterstützenden Forschungsprojekte aus und unterbreitet ihre Vorschläge dem Stiftungsrat. Sie erarbeitet und schlägt eine Fundraising-Strategie vor und übernimmt die Aufgaben, die ihr durch den Stiftungsrat zugeteilt werden.

Herr Jean-Marc Tissot, Direktor

DIE RECHNUNGSREVISION

Die Rechnungsrevision, deren Aufgaben durch das Gesetz bestimmt werden, wird vom Stiftungsrat ernannt. Sie wird für ein Jahr gewählt. Das Mandat 2011 wurde Ernst & Young anvertraut, einer von der Schweizerischen Treuhand-Kammer anerkannten Treuhandgesellschaft.

FINANZEN

EINNAHMEN

Die ISREC Stiftung wird im Wesentlichen durch testamentarische Verfügungen, private Spenden sowie Erträge aus ihrem Vermögen finanziert. Am 31. Dezember 2011 betrug das Vermögen der Stiftung rund CHF 45 Millionen.

DIE ISREC STIFTUNG 2011 IN ZAHLEN

Summe der 2011 zugeteilten Förderungsgelder CHF 1 591 464.-

Beitrag für den wissenschaftlichen Nachwuchs CHF 272 500.-

Stipendium «Richard et Rita Barmé»	CHF	80 000.-
Stipendium «Molekulare Krebsbiologie und Infektion»	CHF	80 000.-
Stipendium «Krebs und Immunologie I»	CHF	40 000.-
Stipendium «Krebs und Immunologie II»	CHF	40 000.-
Stipendien «International Summer Research Program»	CHF	32 500.-

Beitrag für die translationelle Krebsforschung CHF 1 318 964.-

Projekt AGORA – Krebszentrum	CHF	300 000.-
Erster ISREC Lehrstuhl «Translationelle Onkologie»	CHF	500 000.-
Fonds «Translationelle Krebsforschung – Stammzellen»		
> Dickdarmkrebsforschung	CHF	38 826.-
> Ewing-Sarkom-Forschung	CHF	50 000.-
Fonds «Translationelle Forschung – Metastasen»	CHF	100 000.-
Fonds «Translationelle Forschung – Glioblastoma»	CHF	175 000.-
Fonds «Translationelle Forschung – Krebsimmuntherapie»	CHF	155 138.-

Total 2011 empfangene Spenden, Legate, Nachlässe, externe Stipendien CHF 10 067 815.-

51 Spontanspenden von Privatpersonen	CHF	186 037.-
2 Spenden bei Hochzeiten	CHF	453.-
13 Spenden von Unternehmen, Vereinen, Stiftungen	CHF	44 760.-
1 Spende für ein zweckgebundenes Stipendium	CHF	46 706.-
82 Gedenkspenden	CHF	9 373.-
9 Legate, Nachlässe	CHF	9 780 486.-

Organisationskapital CHF 33 900 000.-

Fondskapital (Zweckgebundene Fonds) CHF 10 703 000.-

Stipendien	CHF	880 000.-
Fonds	CHF	1 311 000.-
ISREC Lehrstühle	CHF	8 512 000.-

IHRE UNTERSTÜTZUNG DER ISREC STIFTUNG

EINE SPENDE LEISTEN

Projekte der ISREC Stiftung werden aus privaten Spenden, Legaten und Nachlässen von Personen finanziert, die für unsere Sache empfänglich sind. Ihr persönlicher Beitrag ist deshalb von besonderem Wert für die weitere Förderung von Krebsforschungsprojekten und die Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Schweiz.

Sie können unseren Auftrag auf verschiedene Weise unterstützen:

- > durch eine Spende
- > durch die Patenschaft von Doktoranden
- > durch die Patenschaft von jungen Professoren, die an eine Schweizerische Universität oder Hochschule angegliedert sind
- > durch die Patenschaft von Post-Doktoranden für die Entwicklung von ausgewählten Forschungsprojekten auf nationalem Niveau.
- > durch testamentarische Verfügungen

Mag sie bescheiden oder bedeutend sein, jede Spende zählt und trägt zur Erfüllung unseres Auftrages bei.

HERZLICHEN DANK FÜR IHRE UNTERSTÜTZUNG

ISREC Stiftung

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

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

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

oder BCV, 1001 Lausanne (IBAN CH03 0076 7000 U032 9261 3)

STEUERLICHE ABZÜGE

> Bundessteuer

Bis zu 20% des gespendeten Betrages können vom Nettoeinkommen abgezogen werden, sofern die Spende mindestens CHF 100.- beträgt.

> Kantonssteuer

Die auf der Homepage der Stiftung Zewo (www.zewo.ch) aufgeführten Informationen gelten für die ISREC Stiftung und alle Stiftungen mit rein öffentlichem Zweck.

STEUERLICHE BELASTUNG DER ISREC STIFTUNG

Die ISREC Stiftung ist von Bundes-, Kantons- und Gemeindesteuern sowie Steuern auf Spenden und Erbschaften befreit und ist als Institution mit rein öffentlichem Zweck anerkannt.

GOLDBUCH > DANKSAGUNG

Seit 1964 haben sehr viele Spenderinnen und Spender das ISREC unterstützt. Mir Ihrer Subvention, Ihrer Spende oder Ihrem Legat haben Sie der Krebsforschung geholfen. Ihr Beitrag, bescheiden oder bedeutend ist für uns von besonderem Wert. Dafür HERZLICHEN DANK!
Über 500 Spenderinnen und Spender sind in unserem Goldbuch eingetragen:

BEITRÄGE VON MEHR ALS 1 MILLION FRANKEN

Eine anonyme Spende / eine anonyme Erbschaft, Lausanne / Frau Annette B, Vevey / Frau Hilda D, Colombier / Herr Dimitri D, Pully / Frau Johanne G, Lausanne / Frau Jeanne H, Neuenburg / Helmut Horten Stiftung, Lugano / Frau Henriette H-C, Lausanne / Herr Jean-Pierre H, St Imier / Krebsliga Schweiz, Bern / Lartek Limited, Bermudas / Leenaards Stiftung, Lausanne / Loterie Romande, Lausanne / Frau Marie M, Marin / Porthos Stiftung, Vaduz / Frau Judith P, Lausanne / Frau Martine Monique R, Genève / Herr Eric S, Neuenburg / Sevastopoulo Fonds, Lausanne / Kanton Waadt

BEITRÄGE ZWISCHEN CHF. 100 000.– UND 1 MILLION DE FRANKEN

Zweiunddreissig anonyme Spenden / Kanton Aargau / Frau Charlotte B, Romanel / Frau Dina Henriette B, Vevey / Kanton Bern / Frau Adelheid Gertrud B, Hilterfingen / Frau Elise B, Chailly-s/Montreux / Câbleries et Tréfileries de Cossonay / Frau Anne-Marie C, La Tour-de-Peilz / Ciba-Geigy AG, Basel / Copley May Stiftung, Genf / Frau Suzanne C, Prilly / Frau Ida d'A, Lausanne / Herr Irmgard D, Locarno / Herr Henri D, Monaco / Frau Clara D, Montreux / Frau Doris Ursula D, St-Sulpice / Frau Catherine D, Montreux / Herr Marcel D, Lausanne / Echec au cancer de la Broye, Payerne / Frau Elisabeth E, Genf / Frau Bertha F, Yverdon / Alfred Fischer Stiftung, Lausanne / Frau Lilia F, Lausanne / Kanton Freiburg und Ligue fribourgeoise contre le cancer / Frau Esmeralda G, Lausanne / Kanton Genf / Herr Louis G, Prilly / Frau Andrée G, Pully / Gygi-Beguign Fonds, Lausanne / Herr René H, Lausanne / Frau Elvine H, Montreux / Herr Georg Philip H, Leipzig / Hoffman-La Roche & Co, Basel / Frau Marguerite J.-K, Lausanne / Frau Alice J, Pully / Kanton Jura / Frau Consuela K, Lausanne / Municipalité de Lausanne / Frau Marthe L, Lausanne / Ligue vaudoise contre le cancer, Lausanne / Frau Yvette L, Vevey / Frau Laura L, Spanien / Herr Karl Heinz M, Krienz / Frau Marie-Louisa M, Corsier / Medic Stiftung, Genf / Frau Odette M, Lausanne / Herr Roland M, Cugy / Frau Louisa M, Lausanne / Frau Alice N, Neuenburg / Nestlé SA, Vevey / Kanton Neuenburg / Frau Marie-Louise P, Lausanne / Herr Franz P, Coppet / Jacqueline Petit Stiftung, Lausanne / Herr Pierre P, Estavayer-le-Lac / Frau Marthe P, Lutry / Frau Elisabeth P, Neyruz / Frau Louise Q, Renens / Frau Nina R, Pully / Herr Edouard-Marcel S, Lausanne / Herr und Frau S.-B, Siders / Frau Georgette S, Genf / Frau Rosalie S, Montreux / Kanton St-Gallen / Michel Tossizza Stiftung, Lausanne / Fräulein Suzanne-Marie T, Payerne / Charles Veillon Stiftung, Lausanne / Frau Evelyne V, Lausanne / Frau Nina W. Lonay / Kanton Wallis / Prof. Dr h.c. René W. (Castolin SA), St-Sulpice / Frau Mona W, Genf / Frau Gertrud Z, Münchenstein / Herr Walther Willy Z, Montreux / Kanton Zürich

BEITRÄGE ZWISCHEN CHF. 50 000.– UND CHF. 100 000.–

Dreissig anonyme Spenden / Frau Alice A, Moutier / Frau Yvette A, Vevey / Frau Marie B, Pully / Frau Rachelle B, Montreux / Kanton Basel-Land / Herr Ernesto B, Genf / Frau Liliane B, Lausanne / Frau Germaine B-R, Aubonne / Herr Giovanni B, Lausanne / Centrale Suisse des Lettres de Gages (Pfanbriefzentrale), Bern / Frau Violette C, Lausanne / Frau Alice E. C, Orbe / Herr Marcel C, Lausanne / Frau Teresa C-R, Zürich / Frau Martine D, Lausanne / Herr Jean D, Biel / Frau Raymonde D, Morges / Frau Fernande D-A, Les Cullayes / Jules & Irène Ederer-Uehlinger Stiftung, Bern / Emouna Stiftung / Ernst & Young (früher Lemano), Lausanne / Frau Marie E.-B, Crans-près-Céligny / Fabrique de Câbles Electriques, Cortaillod / Frau Arlette F, Vevey / Fondation de bienfaisance de la Banque Pictet & Cie, Carouge Ge / Frau Josette F, Neuchâtel / Frau Dorothea G, Lausanne / Frau Lidia G, Echallens / Frau Liliane G, Aubonne / Frau Renée H, Lausanne / Frau Marie Juliette Simone H, Genf / Herr Jean-Charles H, Genf / Frau Margarete J, Lausanne / Prof. Gustave J, Zürich / Frau Marie-Louise J, Renens / Krebsliga Wallis, Siders / La Suisse Assurances, Lausanne / Frau Hedwig Meinrada L-G, / Frau Raymonde M, Lausanne / Frau Marianne M, Lausanne / Herr Eugen M.-M, Kilchberg / Frau Andrée P, Lausanne / Frau Madeleine P, Bulle / Frau Gabrielle R, Aubonne / Frau Anne-Marie S, Romanel / Tetra Laval International, Pully / Frau Anne-Marie U, La Chaux-de-Fonds / Frau Corinne W, Lausanne / Herr Pierre Z, Lausanne

BEITRÄGE ZWISCHEN CHF. 5000.– UND CHF. 50 000.–

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

DANKSAGUNG

Allen unseren Spendern danken wir für ihren in diesem Jahr geleisteten Beitrag. Ohne diese Unterstützung hätten unsere Projekte nicht verwirklicht werden können.

Für ihr treues Engagement möchten wir auch speziell Aylin Niederberger, Leiterin der Verwaltung, Claudine Ravussin, Leiterin Kommunikation und Fundraising, sowie unseren Botschaftern Didier Grobet und Jürg Kärle danken.

Sie alle haben zur Entwicklung und zum Erfolg unserer Stiftung beigetragen. Wir sind ihnen dafür sehr verbunden.

Design Spirale Communication visuelle > Bearbeitung Claudine Ravussin
Fotographien ©Titelseite, S. 3, 6, 7, 10, 12 EPFL SV ISREC / S. 4 Bruno Liardon, EPFL / S. 8, 9 UNIL / S. 11 Universität Freiburg
S. 13 Universität Genf / S. 14 LICR@UNIL / S. 15 CEMCAV-CHUV + Rechte vorbehalten
