

JAHRESBERICHT 2012

DIE ISREC STIFTUNG

EINE STIFTUNG ZUR UNTERSTÜTZUNG
DER KREBSFORSCHUNG,
DIE GRUNDLAGENFORSCHER
UND KLINIKER ZUSAMMENBRINGT
UND DEN WISSENSCHAFTLICHEN
NACHWUCHS IN DER SCHWEIZ
FÖRDERT.



INHALT

Editorial :

Vorwort des Präsidenten des Stiftungsrats > S. 2

Krebsforschung > S. 3-4

Krebs in Zahlen / Ermutigende Ergebnisse / Entwicklung der Sterblichkeitsziffer bei Krebs in der Schweiz (1991-2010)

Highlights des Jahres 2012 > S. 5

Von der ISREC Stiftung unterstützte oder zu ihren Gunsten organisierte Events

Unterstützte Projekte > S. 6-7

Summer Research Program

Stipendien > Wissenschaftlicher Nachwuchs > S. 8-19

„Zweckgebundene Stipendien“ / „ISREC Stipendien“

ISREC Lehrstühle > S. 20-21

Prof. Oliver Hantschel

Fonds Translationelle Krebsforschung > S. 22-32

Stammzellen / Glioblastom / Krebsimmuntherapie / Sarkom

Organisation > S. 33-34

Stiftungsrat / Wissenschaftlicher Rat / Direktion / Rechnungsrevision

Finanzen > S. 35

Ihre Unterstützung der ISREC Stiftung > S. 36

Eine Spende leisten / Steuerliche Abzüge / Steuerliche Belastung

Goldbuch > Danksagung > S. 37-38

EDITORIAL

EIN WEGWEISENDES JAHR

VORWORT DES PRÄSIDENTEN DES STIFTUNGSRATS

Unsere Stiftung konnte in diesem Jahr die Beträge zur Unterstützung der translationellen Krebsforschung und des wissenschaftlichen Nachwuchses nochmals erhöhen.

Das AGORA – Krebszentrum Projekt nimmt Gestalt an. Entwickelt und geführt durch die ISREC Stiftung und unterstützt durch unsere Partnerinstitutionen (CHUV, EPFL UNIL und Ludwig Institut), hat das Projekt für uns zentrale Bedeutung. Der Abschluss des Architektur-Wettbewerbes stellt einen wichtigen Meilenstein in der Realisierung des Gebäudes dar. Das Architekturbüro Behnisch in Stuttgart wurde von den Experten als Gewinner ausgezeichnet.

Das AGORA –Krebszentrum wird als Verbindungspunkt der Grundlagen- und klinischen Forschung Lausanne als Ort auf der Weltkarte der translationellen Krebsforschung neu positionieren. Vier hundert Forscher und Kliniker werden zukünftig dort arbeiten können. In einer durch Dialog und Austausch geprägten Umgebung werden diese Wissenschaftler die Aufgabe haben, Lösungen für die zahlreichen Herausforderungen zu finden, die uns der Krebs stellt.

Der wissenschaftliche Nachwuchs hat ebenfalls von unserer Unterstützung profitiert. Studentinnen und Studenten des Sommerprogramms der UNIL/EPFL erhielten Stipendien für ihre Praktika in Krebsforschungslaboren. Weitere Stipendien wurden zudem an Doktoranden, die an den Programmen "molecular life sciences" (EPFL) und "Krebs und Immunologie" (UNIL) teilnahmen, erteilt. Die Arbeiten, die diese Studenten im Rahmen der Vorbereitung ihrer Dissertation durchführen, werden zum besseren Verständnis der Krebszellenmechanismen beitragen und die Identifizierung neuer therapeutischer Ziele bei Leukämie, Melanom, Sarkom oder das Gehirn-, Dickdarm- und Brustkrebs erlauben.

Für die Stiftung und das Schweizerische Institut für experimentelle Krebsforschung ist 2013 ein wegweisendes Jahr. Im Juni dieses Jahres werden sie ihr 50-jähriges Jubiläum im Dienste der Krebsforschung, die auch heute noch eine der großen gesellschaftlichen Herausforderung darstellt, feiern.

Zum Schluss möchte ich Ihnen für Ihr Vertrauen und Ihre Unterstützung herzlich danken. Ihr Engagement für unsere Sache ist von grosser Bedeutung und für die Realisierung unserer Projekte absolut unerlässlich.

Yves 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 37'000 neue Fälle werden in unserem Land jährlich deklariert (Schätzung NICER - National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2012). 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 (Quellen: BFS, NICER, 2012).

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: EUROCORE 4; anhand der Daten aus sieben kantonalen Registern).

SEHR 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 (- 28.5 % zwischen 1991 und 2010).

Bei Frauen ist Brustkrebs der am häufigsten vorkommende Krebs (Todesfälle 2010), gefolgt von Lungen- (2. Stelle) sowie Dickdarm- und Mastdarmkrebs (3. Stelle). Bei der Diagnose (Inzidenz 2005-9): 1) Brust, 2) Dickdarm und Mastdarm, 3) Lunge, 4) Hautmelanom. (Quellen : BFS, NICER, 2012).

Bei Männern ist Lungenkrebs der am häufigsten vorkommende (Todesfälle 2010), gefolgt von Prostata- (2. Stelle) sowie Dickdarm- und Mastdarmkrebs (3. Stelle). Bei der Diagnose (Inzidenz 2005-9) : 1) Prostata, 2) Lunge, 3) Dickdarm und Mastdarm und 4) Hautmelanom. (Quellen : BFS, NICER, 2012).

Mehrere von den häufig vorkommenden Krebserkrankungen sind seit Ende der 80er Jahre in der Schweiz zurückgegangen. Von diesen Tumortypen kann man 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 Therapien und die Früherkennung 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.

KREBSFORSCHUNG

Obwohl die Sterblichkeit infolge von Krebs zurückgeht, bestehen nur wenige Chancen für das Verschwinden dieser Krankheit. Endgültiges Ziel ist es, sie in eine chronische Krankheit umzuwandeln, bei der die Möglichkeit besteht, sie unter Kontrolle zu halten und/oder zu heilen.

Entwicklung der Sterblichkeit bei Krebs in der Schweiz (1991-2010)

Todesfälle 2010		Alters-Standardisierte* Sterbeziffer / 100'000 Einwohner Differenz (%) 1991-2010			
Alle Krebskrankheiten	16278			-28.5	
Lunge, Bronchien (Frauen)	1084				78.1
Leber, Gallengänge	604				12.5
Pankreas	1179				3.1
Gehirn	461			-8.0	
Speiseröhre	436			-11.4	
Multiples Myelom	312			-21.9	
Melanom	310			-22.9	
Gebärmutter, Eierstock, Adnexe	665			-26.1	
Dickdarm und Mastdarm	1686			-31.9	
Blase	546			-35.4	
Prostata	1421			-35.6	
Brust (Frauen)	1411			-36.8	
Lunge, Bronchien (Männer)	2059			-37.3	
Magen	481			-56.8	
Hodgkins Lymphom	33			-62.5	
Kehlkopf (Männer)	69			-63.2	
Gebärmutterhals	63			-65.6	
Hoden	9			-71.4	

* Standardbevölkerung Europa
Quelle: Bundesamt für Statistik, Neuchâtel

HIGHLIGHTS DES JAHRES 2012

EIN VON DER ISREC STIFTUNG UNTERSTÜTZTES EVENT

Zell und Entwicklungssysteme - 21. bis 25. August 2012 in Arolla (Schweiz)

Die Teilnehmer des «Workshops Arolla 2012» haben die neuesten Erkenntnisse in der Zell- und Entwicklungsbiologie diskutiert. Während der Vorträge und Poster-Sessions wurde eine breite Palette von Themen, von der Zellteilung und der Embryogenese bis zur Genomstabilität und Alterung, behandelt. Wie auch in früheren Ausgaben dieser Veranstaltung, erzeugte die einzigartige multidisziplinäre Spezifität des «Workshops Arolla» fruchtbare Interaktionen zwischen den Teilnehmern, auch zwischen jungen Forschern und erfahrenen Wissenschaftlern.

ZU GUNSTEN DER ISREC STIFTUNG ORGANISIERTE EVENTS IM 2012

Quiz Nacht, Le Mont-sur-Lausanne

Event organisiert am 20. April 2012 von einem Studenten der Internationalen Schule Lausanne, um Gelder für die Krebsforschung zu sammeln. Nach der Quiz Nacht wurden CHF 1'000.- gespendet.

10 km-Lauf von Lausanne

Um ihrem gewonnenen Kampf gegen Krebs ein symbolisches Ende zu geben, nahm Sandra am 28. April 2012 am 10 km-Lauf von Lausanne teil. Dank der Ermutigungen von zwei Freundinnen, die mit ihr die Strecke rannten, und der Unterstützung all jener, die an sie glaubten und ihr Rennen förderten, konnte Sandra CHF 5'000.- sammeln und spenden.

Ball der Kantonsschule Glarus

Im Juni 2012 haben die Schüler(-innen) der 5. Klasse der Kantonsschule Glarus 10% des Gewinnes, den sie mit ihrem traditionellen Schulball erzielt haben, als Spende für unsere Stiftung geleistet. Da leider auch ein paar Schüler indirekt von diesem Thema betroffen sind und damit auch alle anderen, haben sie sich gemeinsam dafür entschieden, unsere Stiftung mit einem Betrag von CHF 700.- zu unterstützen.

AGO Trophäe, Lonay

Die zweite Auflage dieses Events in Erinnerung an ihren an Krebs verstorbenen Freund Agostino wurde von 40 Freiwilligen vorbereitet. Circa 300 Personen haben an den verschiedenen in Lonay am 17. Juni 2012 organisierten Turnieren teilgenommen. Dank dem Erfolg des Ereignisses konnten uns die Organisatoren CHF 9'000.- überweisen.

Oldtimer-Rennen "Corcelles-le-Jorat"

Der von Besitzern sowie Berufs- und Amateurpiloten alter Motorräder gebildete Club Team Girard organisiert jedes Jahr seit 1998 ein Rennen mit Oldtimern und überlässt der ISREC Stiftung die Hälfte der erzielten Gewinne. Nach der fünfzehnten Auflage des Rennens "Corcelles-le-Jorat", das am 25. und 26. August 2012 stattfand, konnte ein Beitrag von CHF 1000.- der Stiftung überwiesen werden.

UNTERSTÜTZTE PROJEKTE

SUMMER RESEARCH PROGRAM

Zum fünften Mal hat die ISREC Stiftung dieses Jahr während acht Wochen (vom 9. Juli bis 31. August 2012) die Praktika in Krebsforschungslaboren von fünf UNIL/CHUV-Studenten und von sechs EPFL-Studenten unterstützt. Dieser erste Kontakt mit der Forschungswelt stellt für die jungen Biologen und Ärzte eine sehr bereichernde 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 30. August 2012 auf dem UNIL Campus vorstellen.



Foto: Teilnehmende Studenten am Symposium des von UNIL und EPFL gemeinsam organisierten Sommerprogramms 2012

SRP - BEHANDELTE THEMEN

Hannah **Drummond Davico de Barros**

Gruppe Prof. Daniel Constam – EPFL/SV/ISREC

Fetuin-A Expression und Zystenbildung in *Bicc1^{-/-}* Nieren

Jennifer **Kwan**

Gruppe Prof. Cathrin Brisken – EPFL/SV/ISREC

Morphologie der Milchdrüsen in ADAMTS18-knockout Mäusen

Norbert **Majubu**

Gruppe Prof. Pierre Gönczy – EPFL/SV/ISREC

Untersuchung der zentriolären Architektur bei *Trichonympha*

Nicola **Mitwasi**

Gruppe Prof. Yann Barrandon – EPFL/SV/IBI

Temperatureinfluss auf Keratinozytenstammzellen

Aleksandra **Vancevska**

Gruppe Prof. Joachim Lingner – EPFL/SV/ISREC

Charakterisierung von nicht ubiquitinierbaren TPP1-Mutanten

Allen **Zhu**

Gruppe Prof. Jeffrey Hubbell - EPFL/SV/IBI

Fibrin Biomaterialien: Steigerung der Hydrogelstabilität

Malak **Benslimane**

Gruppe Prof. Fabio Martinon – UNIL/Biochemie Abteilung

Stressreaktion des endoplasmatischen Retikulums in diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen

Akash **Boda**

Gruppe Dr Liliane Michalik - UNIL/CIG

miR-21*: Ein wichtiger Akteur in der Antwort der Haut auf UV-Exposition

Hong Huat **Hoh**

Gruppe Prof. Gian-Paolo Dotto – UNIL/Biochemie Abteilung

Rassenunterschiede in der Anfälligkeit für Hautkrebs: genetische Polymorphismen im ATF3 und AP-1 Gen-Netzwerk

Jelena **Tosic**

Gruppe Prof. Winship Herr – UNIL/CIG

Auswirkungen von post-translationalen Modifikationen auf die OGT-Aktivität
OGT= O-linked N-acetylglucosamine transferase

Zuzanna **Urban**

Gruppe Prof. Nicolas Mermoud – UNIL/Institut für Biotechnologie

Die Rolle der DNA-Rekombination in der Zellzyklusprogression

STIPENDIEN

„ZWECKGEBUNDENE STIPENDIEN“

Die „zweckgebundenen Stipendien“ werden an die besten Kandidatinnen oder Kandidaten vergeben, die an Doktorandenprogrammen in den Bereichen Biologie oder Medizin teilnehmen.

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 ET 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 48 Monaten gewährt.

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

Projektbeschreibung

Telomere schützen die linearen Enden von eukaryontischen Chromosomen. Sie bestehen aus repetitiven DNS Sequenzen, Telomer RNS (TERRA) und Proteinen. Telomere spielen eine bedeutende Rolle für die Stabilität von Chromosomen und in der Unterdrückung der Krebsentstehung. Da die Replikationsmaschinerie der Zelle nicht in der Lage ist das Telomerende vollständig zu verdoppeln, werden die Telomere bei jeder Zellteilung verkürzt. Als Folge werden die Telomere nach einer gewissen Anzahl von Zellteilungen zu kurz und senden der Zelle Signale aus um deren Proliferation zu stoppen. Diese Signale können durch die Aktivierung von Telomer-verlängerenden Mechanismen verhindert werden. Meistens beinhaltet dies die Expression des Telomerase-Enzyms. In diesem Falle erwerben die Zellen die Fähigkeit sich unendlich oft zu teilen, was wiederum die Entstehung von Krebs begünstigt.

In unserem Labor sind wir daran interessiert, molekulare Mechanismen welche Telomerlänge und -funktion in normalen und krebsartigen Zellen regulieren zu verstehen. Dazu entwickelten wir eine neue Methode um telomerassoziierte Proteine zu identifizieren. Die Methode soll es erlauben, die Proteinzusammensetzung von Telomeren 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 könnte die Identifizierung von neuen telomerbindenden Proteinen neue Angriffsziele in der Behandlung gegen Krebs aufdecken. Bisher wurde die genaue molekulare Zusammensetzung von Telomeren noch nicht entschlüsselt.

Zudem ist es nicht bekannt wie sich die telomerische Proteinzusammensetzung (das Telosome) in verschiedenen Zellstadien verändert, wie zum Beispiel während des Zellzyklus oder nach Telomerverkürzung.

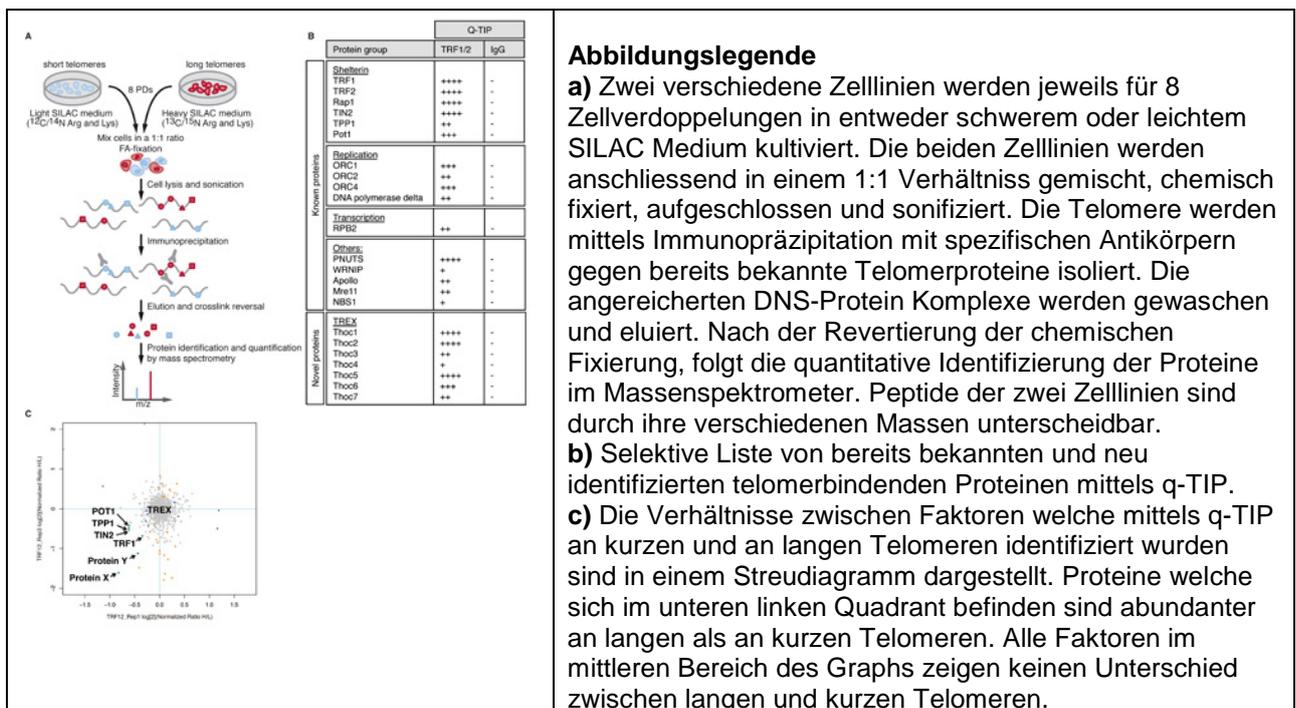
...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Resultate nach vier Jahren : Quantitatives Telomer-Isolationsprotokoll (Q-TIP): Entschlüsselung der molekularen Zusammensetzung von Telomeren in verschiedenen Zellstadien

Für die Identifizierung von telomerbindenden Proteinen entwickelten wir eine Methode zur Isolierung von Telomeren, das quantitative Telomer-Isolationsprotokoll (Q-TIP). In dieser Methode wird Chromatin chemisch fixiert und Telomere werden anschliessend mittels Antikörper gegen zwei telomerspezifische Proteine, TRF1 und TRF2, isoliert. Q-TIP beinhaltet den Gebrauch von SILAC (stable isotope labeling of amino acids in cell culture) basierter Massenspektrometrie um quantitative Unterschiede zweier Telosome aus verschiedenen Zellstadien zu identifizieren. Q-TIP ermöglicht eine spezifische Anreicherung von telomerischer DNS und damit assoziierten Proteine, wie wir anhand der Detektion des telomerspezifischen Shelterin Komplexes und anderen bekannten Telosomkomponenten bestätigen konnten.

Wir haben q-TIP an Zellen mit langen und kurzen Telomeren angewendet und können damit quantitative Unterschiede der Proteinzusammensetzung in den beiden Stadien feststellen. Zudem haben wir neue telomerbindende Faktoren entdeckt. Für einen der neu isolierten Komplexe (TREX) haben wir bereits dessen Interaktion mit Telomeren mit Hilfe alternativer Methoden bestätigt. Gegenwärtig studieren wir die Rolle der neu identifizierten telomerbindenden Proteine.

Q-TIP erlaubt nicht nur die Identifizierung von neuen telomerassoziierten Faktoren, sondern auch die Aufdeckung von Unterschieden in der Proteinzusammensetzung von Telomeren in verschiedenen Zellzuständen. Damit können wir q-TIP in Zukunft anwenden, um zu erklären wie sich zum Beispiel Telomere gesunder Zelle von Telomeren in Tumorzellen unterscheiden.



STIPENDIEN

„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.

Silvia Wirth führt ihre Arbeiten im Labor von Professor Freddy Radtke, EPFL/SV/ISREC 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 Expression von bestimmten Genen, einschließlich Hes1, das für einen transkriptionellen Repressor kodiert. 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 drei Jahren

T-Zellleukämie kann in der Maus durch die Expression einer verkürzten Form von NOTCH1, Notch1 intrazelluläre Domäne (NICD), induziert werden. NICD kann entweder vom genetischen ROSA26 Locus oder mithilfe von Retroviren in hämatopoietischen Stammzellen exprimiert werden. Man kann zwischen einem Früh- und einem Spätstadium der Leukämie im retroviralen Modell unterscheiden.

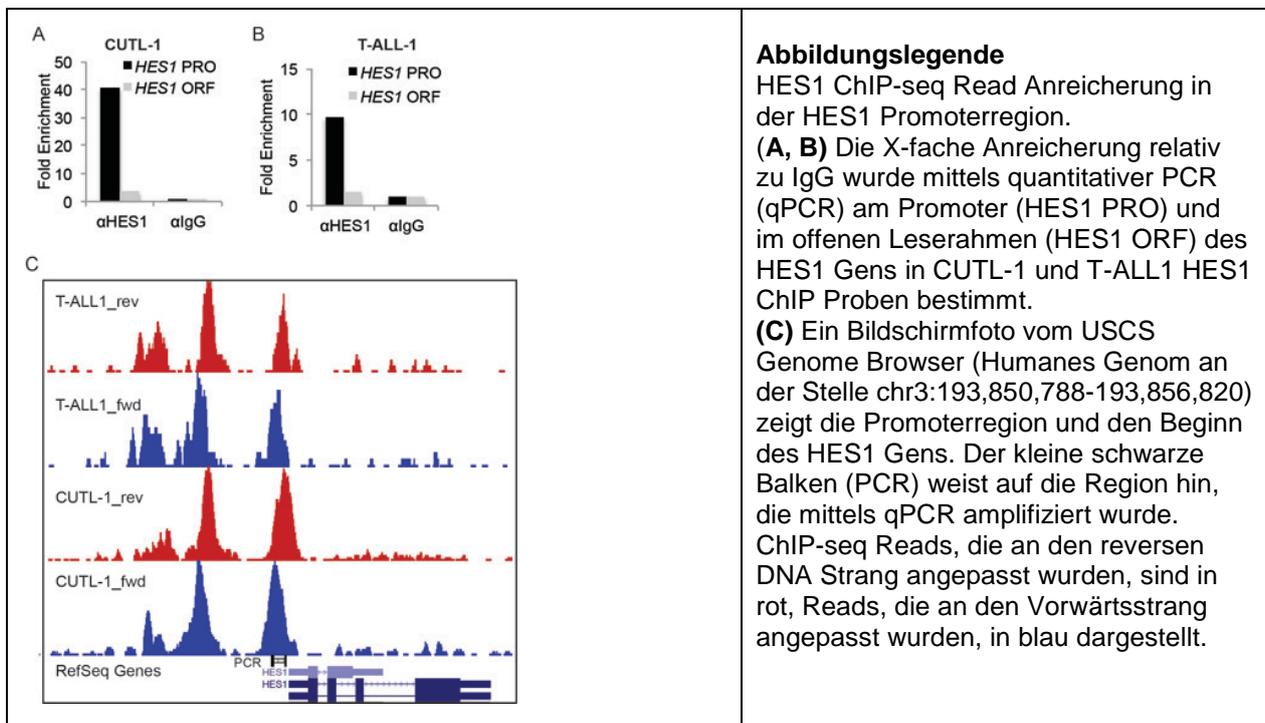
...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Unsere Studien zeigen, dass Hes1 den Krankheitsverlauf im Früh-, aber nicht im Spätstadium beeinflusst. Deshalb haben wir beschlossen, Zellen im Frühstadium, die Hes1 exprimieren, und Zellen, die Hes1 durch genetische Deletion verloren haben, miteinander zu vergleichen und die Unterschiede in der Genexpression mithilfe von RNA-seq zu identifizieren.

Nicht nur bei der Maus, sondern auch in der humanen T-Zellleukämie wird HES1 exprimiert. Wir haben die Funktion von HES1 in humanen Zelllinien studiert und konnten zeigen, dass der Knockdown von HES1 in zwei von Patienten etablierten Zelllinien, nämlich T-ALL1 und CUTL-1, zu Apoptose führt.

Um Gene zu identifizieren, die von HES1 reguliert werden, haben wir ChIP-seq angewendet. Dies ist eine Technik, die Chromatin-Immunopräzipitation (ChIP) mit DNA Sequenzierung (seq) kombiniert und es ermöglicht, DNA Regionen, die von Hes1 gebunden werden, zu identifizieren. Nach der Etablierung eines Protokolls in den humanen Zelllinien T-ALL1 und CUTL-1 haben wir in diesen Zelllinien ChIP-seq für HES1 durchgeführt. Als positive Kontrolle wurde die HES1 Promoterregion verwendet, da bekannt ist, dass HES1 an seinen eigenen Promoter bindet und sich selbst reguliert (2) (Abbildung). Unser Ziel ist es, die ChIP-seq und RNA-seq Daten zu vergleichen und konservierte Zielgene von HES1 zu finden.

1. Li, X., Gounari, F., Protopopov, A., Khazaie, K., von Boehmer H. Oncogenesis of T-ALL and nonmalignant consequences of overexpressing intracellular NOTCH1. *J. Exp. Med.* 205, 2851 (2008).
2. Hirata, H. et al. Oscillatory Expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop. *Science* 298, 840 (2002).



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 Professor Gian-Paolo Dotto, Abteilung Biochemie der UNIL durch.

Einleitung

Ziel des Projekts ist zu testen, ob Veränderungen der Zell-Zellkommunikation als Folge einer negativen Modulierung der Notch-Signaltransduktion eine Rolle in der Entwicklung von Hautkrebs spielen können.

Wie aus dem Titel hervorgeht, war das ursprüngliche Gesuch auf Melanome fokussiert. Über die Rolle der Notch-Signaltransduktion in diesem Zusammenhang weiss man jedoch nur wenig. Wir entschlossen uns deshalb, unser Augenmerk auf Plattenepithelkarzinome zu richten, welche zu den häufigsten menschlichen Tumoren gehören und in denen die krebsunterdrückende Funktion von Notch gut untersucht ist.

Es wurde gezeigt, dass das Tumor-Mikroumfeld die Entstehung und Entwicklung von Krebs stark beeinflusst. Dies führt die Krebsforschung auf ein höheres Komplexitätsniveau, auf dem nicht nur Signalwege innerhalb der Zelle wichtig sind, sondern auch Interaktionen mit umliegenden Zellen und der Umwelt. Beispielsweise enthält das Tumorstroma chronisch aktivierte, Karzinom-assoziierte Fibroblasten (CAF), welche im Unterschied zu normalen Fibroblasten eine nachgewiesene Fähigkeit zur Erhöhung von Tumorbildung und/oder Invasivität von Krebszellen aufweisen. CAF sind zur Interaktion mit Tumorzellen in der Lage. Dies geschieht durch die Produktion verschiedener Arten von diffusionsfähigen Faktoren und vielleicht auch durch Zell-Zell Interaktionen. Wir nehmen an, dass auch normale Stroma- und Epithelzellen mit Tumorzellen interagieren können und vielleicht deren Aggressivität lindern. Die Notch-Signaltransduktion ist sehr wichtig für die Zell-Zell Kommunikation und stark kontextabhängig. Sie kann als Tumorsuppressor wirken, wie etwa in Keratinozyten, oder als Onkogen, wie wahrscheinlich im Fall von Melanozyten.

Einige Experimente zeigten auf, dass im mesenchymalen Kompartiment der Verlust der Notch-Signaltransduktion zu einer Induktion des CAF Phänotyps führen kann.

Resultate nach dem ersten Jahr

Im ersten Jahr führten wir zuerst einige in vivo Experimente durch, welche zeigten, dass die Injektion von Krebszellen mit normalen Zellen (epithelial und mesenchymal) zur Bildung von weniger aggressiven Tumoren führt.

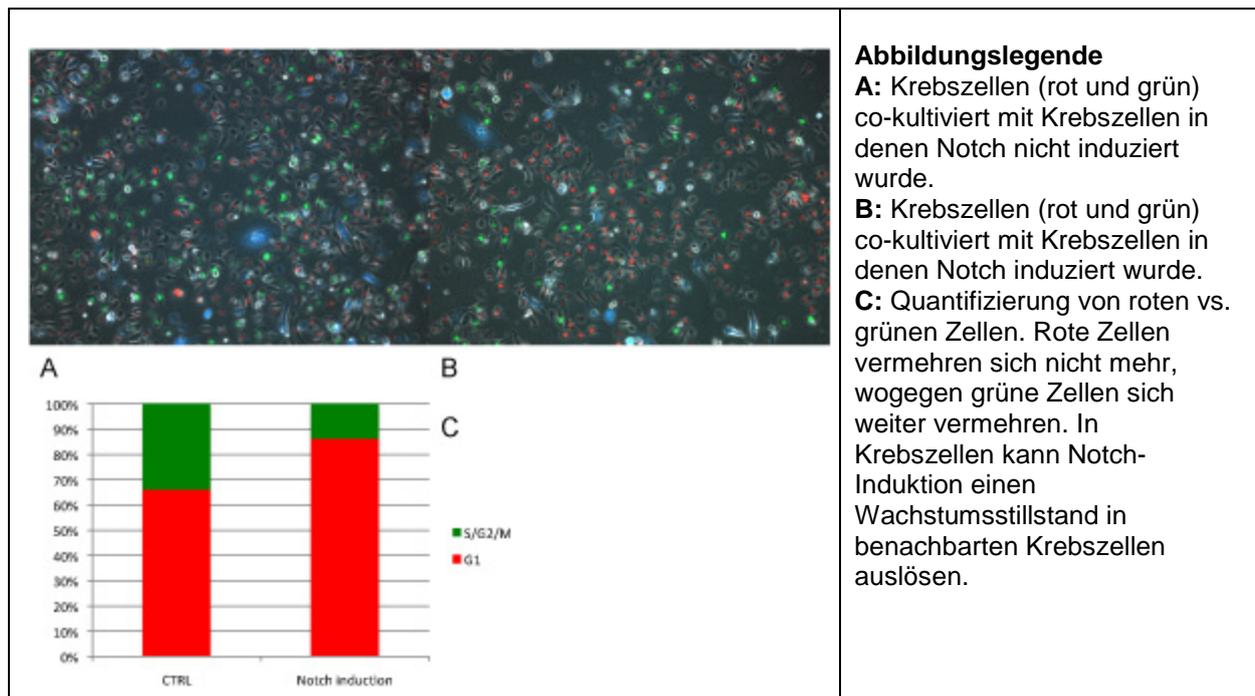
Um zu bestimmen, ob unsere Referenzsignalwege eine Rolle spielen, haben wir anschliessend ein System zur Induktion von p53 und Notch-Signaltransduktion in Zellen entwickelt.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Wir führten mehrere Experimente durch, in denen Krebszellen co-kultiviert wurden mit gleichen Zellen, in denen entweder p53 oder Notch Signaltransduktion induziert war. Vorläufige Resultate zeigen, dass Co-Kultivierung mit Zellen in denen p53 induziert wurde zu einer erhöhten Proliferation der Krebszellen führt, wogegen die Co-Kultivierung mit Zellen in denen Notch induziert wurde einen Wachstumsstillstand der Krebszellen bewirkt. In Tumorzellen bewirkt Induktion sowohl von p53 als auch von Notch einen Wachstumsstillstand. Die Auswirkungen auf benachbarte Zellen sind jedoch sehr unterschiedlich.

Unser Ziel ist nun, die Mechanismen, welche den Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zellen zugrunde liegen, zu verstehen. Wir untersuchen die Möglichkeit, dass von einer Zelle abgegebene Mikrovesikel Informationen und «Instruktionen» an umgebende Zellen überbringen können.

Die bis heute erzielten Resultate ermutigen uns stark zu untersuchen, wie normale Zellen als einzigartige Hilfe verwendet werden können, um die Aggressivität von Krebszellen zu regulieren.



STIPENDIEN

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 Professor Prof. Fabienne Tacchini-Cottier, Abteilung Biochemie der UNIL durch.

Spezifische Ziele

TH17 Zellen wurden als eine eindeutige Vorläufer-Zelllinie (T helper cells) identifiziert. Tatsächlich sind TH17 Zellen sowohl in Menschen als auch in Mäusen bei Entzündung und in Autoimmunkrankheiten pathogen. Ihre genaue Rolle ist bei Krebs noch nicht definiert, da Untersuchungen mit TH17 Zellen entweder eine Induktion des Tumorwachstums oder aber eine Reduzierung von Antitumorantworten zeigen. Mehrere neue Studien weisen darauf hin, dass der Notch-Signalweg eine Rolle in der Bildung von TH17 Zellen spielt.

Wir schlagen hier vor 1) die Rolle des Notch-Rezeptorsignalwegs in der TH17 Zelldifferenzierung und 2) dessen Auswirkung auf TH17 Zellen in einer Tumormikroumgebung und in weiteren in vivo Modellen zu studieren.

Hintergrund und Bedeutung nach einem Jahr

Untergruppen von CD4+ T-Helfer-Zellen (TH) exprimieren verschiedene Cytokinprofile, die ihre Funktion bestimmen. TH17 Zellen sind charakterisiert durch die Expression des Transkriptionsfaktors ROR γ T und auch durch die Sekretion von IL-17A, IL-17F, IL-21 und IL-22 Cytokinen. In mehreren menschlichen Krebstypen wurden bei tumorinfiltrierenden T-Lymphozyten erhöhte TH17 Zelldichten gefunden. Die Rolle dieser Zellen in der Tumormikroumgebung ist jedoch noch nicht klar. Bei Patienten mit etabliertem Epithelkrebs korreliert die Anwesenheit von TH17 Zellen mit einer verringerten Tumorentwicklung und erhöhter Lebenserwartung.

TH17 Zellen sind auch in experimentellen Mausmodellen für Krebs induziert. Adoptiver Transfer von TH17 Zellen zeigt deren Fähigkeit zur Unterdrückung des Tumorwachstums auf. Im Gegensatz dazu scheinen TH17 Zellen nach Infiltration in experimentell induzierte Tumore das Tumorwachstum zu fördern. Diese unterschiedlichen Rollen von TH17 Zellen können zurückgeführt werden auf ihre Plastizität und auf das Potential, in einigen Situationen IFN- γ , ein zur Tumornekrose notwendiges Cytokin, auszuscheiden.

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 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.

Das vorliegende Projekt soll die Rolle von Notch in der TH17 Zelldifferenzierung definieren.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Dazu werden als erstes in vitro Untersuchungen durchgeführt und anschliessend wird, unter Verwendung eines experimentellen Melanommodells, die Rolle des Notch-Rezeptorsignalwegs in TH17 Zellen in einer Tumormikroumgebung in vivo analysiert.



Veröffentlichungen

- > Auderset, F., Coutaz, M., Tacchini-Cottier, F.
The role of Notch in the differentiation of CD4⁺ T helper cells.
Curr. Top. Microbiol. Immunol. 360, 115-34 (2012).
- > Auderset, F., Schuster, S., Coutaz, M., Koch, U., Desgranges, F., Merck, E., MacDonald, H.R., Radtke, F., Tacchini-Cottier, F.
Redundant Notch1 and Notch2 signaling is necessary for IFN γ secretion by T helper 1 cells during infection with *Leishmania major*.
PLoS Pathog. doi:10.10371/journal.ppat. 1002560 (2012).

STIPENDIEN

STIPENDIUM "KREBS UND IMMUNOLOGIE"

Interaktionen von T Lymphozyten mit Melanomzellen

Dieses „ISREC Stipendium“ in Höhe von CHF 40'000.- pro Jahr wurde Natalie Neubert im Januar 2012 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Natalie Neubert führt ihre Arbeiten im Labor von Professor Daniel Speiser, Gruppe Klinische Tumorbiologie & Immuntherapie, LICR@UNIL durch.

Einleitung

2008 gab es in Europa auf Grund von Melanomen (schwarzem Hautkrebs) über 67'000 Neuerkrankungen und über 14'000 Todesfälle. In der Schweiz ist die Inzidenz (Zahl der Neuerkrankungen pro 100'000 Einwohner pro Jahr) am höchsten. Trotz beachtlicher medizinischer Fortschritte in den letzten Jahren bleibt die Prognose für Patienten mit metastasierendem Melanom leider schlecht. Zytotoxische CD8+ T-Zellen sind eine wichtige Klasse von Immunzellen. Bei Hautkrebspatienten können sie in das Tumorgewebe einwandern und die Hautkrebszellen angreifen (Pittet et al., 1999; Romero et al., 1998; Zippelius et al., 2002). Die Anwesenheit von CD8 T-Zellen im Tumorgewebe wird mit einer guten Prognose bei unterschiedlichen Krebserkrankungen, einschließlich schwarzem Hautkrebs, verbunden (Fridman et al., 2012). Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Entwicklung von Immuntherapien, die effiziente tumorspezifische T-Zell-Antworten auslösen und/oder verstärken sollen. Obwohl CD8 T-Zellen Tumorzellen töten können, zerstört die Immunantwort den Tumor oft nicht vollständig. Selbst unter optimalen Kulturbedingungen im Reagenzglas töten die meisten tumorspezifischen T-Zellen nicht 100% der Tumorzellen (Rufer et al., 2003; Zippelius et al., 2004). Viele Forscher konzentrieren sich deshalb darauf, die Zytotoxizität (Fähigkeit, andere Zellen zu töten) von T-Zellen besser zu verstehen und effizienter zu machen, aber die Frage bleibt offen, was genau mit den überlebenden Tumorzellen im Menschen passiert. Das generelle Ziel unseres Projektes ist, den Dialog zwischen der Tumorzelle und ihrer Mikroumgebung, insbesondere den in den Tumor eingewanderten zytotoxischen T-Zellen, besser zu verstehen. Ein besseres Verständnis des komplexen Netzwerkes aus stimulierenden und inhibierenden Interaktionen zwischen den Tumorzellen und den Wirtszellen wird die Tür zu neuen Zielmolekülen und Strategien für die Krebsbehandlung weiter öffnen.

Stand der Forschung nach einem Jahr : Aufbau eines experimentellen Systems zur Erforschung der Wechselwirkung zwischen T-Zellen und Tumorzellen

Tumore sind komplexe, heterogene Gewebe, die verschiedene Zellpopulationen enthalten, die mit Tumorzellen interagieren. Obwohl manche dieser Wechselwirkungen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Krankheiten spielen, werden sie immer noch nicht vollständig verstanden. In diesem Projekt haben wir ein Co-Kultur-System aus zytotoxischen CD8+ T-Zellen und Melanomzellen als Modell gewählt, um wichtige Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Akteuren zu identifizieren. Die entdeckten Moleküle und Signalwege können danach im Detail erforscht werden.

Ermittlung und Vermehrung geeigneter Zellen

In unserer Probandenbank konnten wir fünf Hautkrebspatienten ermitteln, von denen sowohl Tumorzelllinien als auch tumorspezifische T-Zellen vorhanden sind.

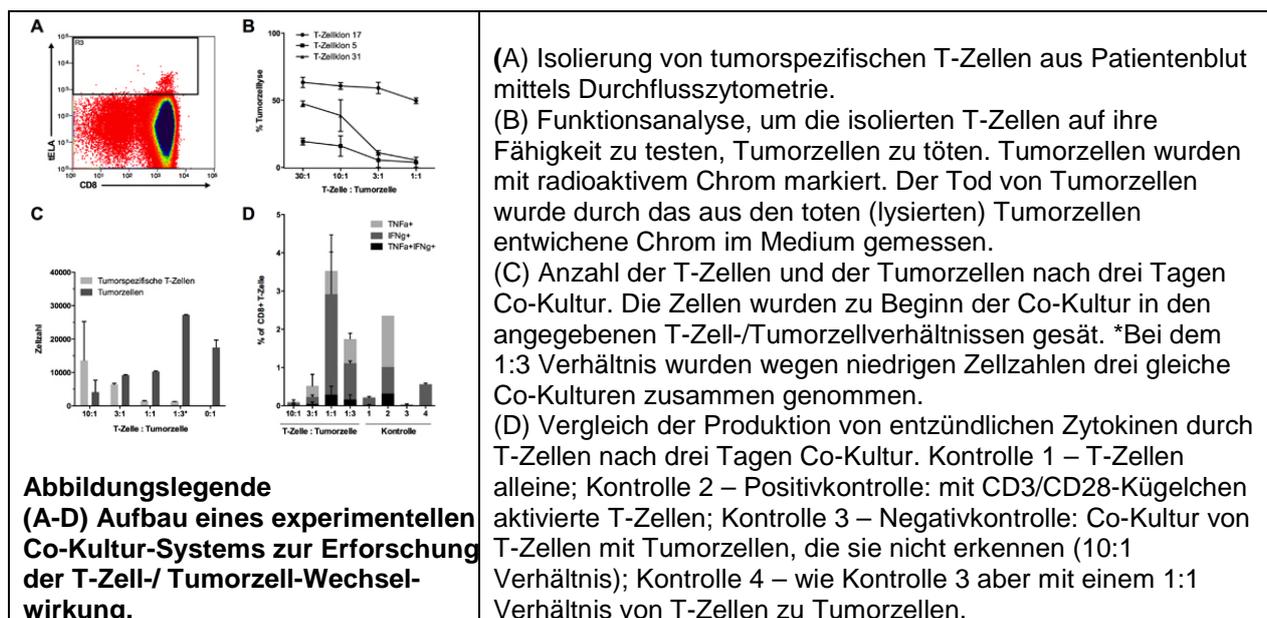
...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Es stehen uns außerdem Tumorzelllinien von einem sechsten Patienten zur Verfügung, von dem uns allerdings die tumorspezifischen T-Zellen fehlten. Zwei der sechs Tumorzelllinien haben wir schon ausreichend vermehrt und die restlichen vier Tumorzelllinien werden gerade kultiviert, um genügend Zellen für die geplanten Experimente zu haben. Um die fehlenden T-Zellen des sechsten Patienten zu gewinnen, haben wir mit Hilfe eines Durchflusszytometers 401 tumorspezifische T-Zellklone aus zwei Blutproben isoliert. Von den 401 konnten 72 T-Zellklone in Kultur vermehrt werden. 56 T-Zellklone zeigten auch nach der anfänglichen Vermehrung noch das T-zellspezifische Molekül CD8 und den tumorspezifischen Rezeptor auf der Oberfläche. 14 T-Zellklone wuchsen ausreichend, um einen funktionellen Test durchzuführen. Vier der getesteten T-Zellklone konnten Tumorzellen erkennen und töten.

Optimierung von Co-Kultur und experimentellen Werkzeugen

Um eine reproduzierbare und aussagekräftige Analyse der T-Zell-/Tumorzell-Interaktion zu ermöglichen, müssen zunächst die unterschiedlichen Kultur- und Verarbeitungsparameter optimiert werden. Bis jetzt haben wir die folgenden Parameter getestet: Anzahl der Tumorzellen, die zu Beginn der Co-Kultur ausgesät werden, Anzahl von T-Zellen pro Tumorzelle in der Co-Kultur, Maximaldauer der Co-Kultur, effizienteste Methode, um die größtmögliche Anzahl an lebenden Zellen aus der Co-Kultur zu ernten, bester Marker um nach der Co-Kultur tote Zellen zu entfernen und um für die Analyse Tumorzellen von T-Zellen zu trennen.

Im zweiten Jahr planen wir, die Optimierung der Co-Kultur abzuschließen und auf Genexpressions- und Proteinebene mit der Untersuchung der Interaktion zwischen T-Zellen und Tumorzellen zu beginnen. Unsere Hypothese lautet, dass die tumorspezifischen T-Zellen die Tumorzellen zur Produktion von „böartigen“ Faktoren provozieren. Diese Faktoren könnten das Tumorstadium unterstützen, z.B. durch Stimulation der Tumormikroumgebung, Mobilisierung von neuen (hämatopoietischen) Zellen und/oder Unterstützung von pre-metastatischen Nischen.



STIPENDIEN

STIPENDIUM "KREBS UND IMMUNOLOGIE"

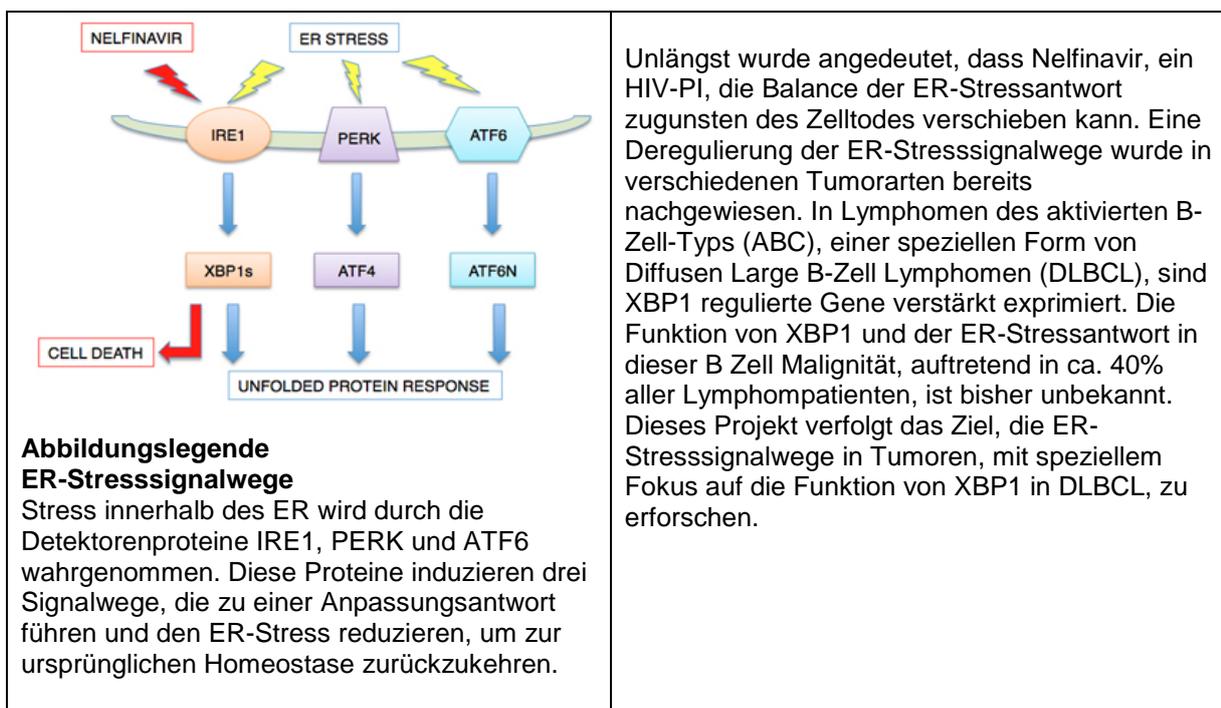
Die Rolle von Stress im endoplasmatischen Retikulum bei Krebs

Dieses „ISREC Stipendium“ in Höhe von CHF 40'000.- pro Jahr wurde Bojan Bujisic im Januar 2012 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Bojan Bujisic führt seine Arbeiten im Labor von Professor Fabio Martinon, Abteilung Biochemie der Universität Lausanne durch.

Hintergrund

Das endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein essentielles Zellorganell, das an der Synthese und Faltung von Proteinen beteiligt ist und bei der Erkennung von Störungen der zellulären Funktionen mittels Induktion der ER-Stressreaktion mitwirkt. Hypoxie, Nährstoffentzug und pH-Veränderungen, die innerhalb der Tumormasse häufig vorkommen, aktivieren eine Reihe von zellulären Stressreaktionswegen, einschließlich der ER-Stressreaktion. Da die ER-Stressreaktion sowohl pro-überlebend als auch pro-apoptotische Signale auslösen kann (siehe Abbildung 1), ist es wichtig zu verstehen, wie die Modulation der ER-Stressreaktion das Gleichgewicht zwischen diesen Prozessen verändert und zur Krebsentstehung in verschiedenen Gewebetypen beiträgt. Darüber hinaus könnte die Erforschung und Verwendung von Molekülen, die die ER-Stressreaktion in Krebszellen auslösen und zum Zelltod führen, die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien ermöglichen. HIV-Proteaseinhibitoren (HIV-PI), eine Medikamentengruppe, die die Virusreplikation in HIV-Patienten verringert, haben eine antitumorale Wirkung. Eine neuerliche Hypothese macht die Induktion der ER-Stresssignalwege durch HIV-PI dafür verantwortlich (Abbildung).



...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Resultate des ersten Jahres

Um die ER-Stressantwort in DLBCL zu charakterisieren, wurden diese biochemisch in Tumorzelllinien der zwei bedeutenden Gruppen von DLBCL, ABC und Germinal Center B-Zell (GCB) DLBCL, analysiert. Die Zelllinien wurden mit Tunicamycin oder Thapsigargin, zwei Molekülen, die ER-Stress auslösen, behandelt. Zum Vergleich wurden die Zelllinien mit dem HIV-PI Nelfinavir behandelt und die ER-Stressantwort gemessen. ABC Zelllinien induzieren eine ER-Stressantwort, die vergleichbar mit anderen Zelllinien ist. Diese Zelllinien aktivieren XBP1 und fördern die Expression von ER-Stress-spezifischen Genen. Dieses Resultat weist darauf hin, dass diese ER-Stressantwort in ABC Zelllinien intakt ist. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Resultate, dass GCB Zelllinien eine beeinträchtigte ER-Stressantwort besitzen. Diese ist gekennzeichnet durch eine geringe Induktion von aktivem XBP1. In Anbetracht dieser signifikanten Unterschiede zwischen ABC- und GCB-DLBCL Tumoren in der XBP1 Aktivierung wurde die Expression der für die XBP1 Aktivierung verantwortlichen Kinase IRE1 untersucht. In Übereinstimmung mit den Daten der XBP1 Aktivierung konnte festgestellt werden, dass GCB-DLBCL Zelllinien, im Vergleich zu ABC Zelllinien, reduzierte IRE1 Expression aufweisen. Diese vorläufigen Daten implizieren, dass IRE1 Defizienz ein Merkmal von GCB-DLBCL Tumoren ist. Desweiteren könnte reduzierte IRE1 Expression dazu beitragen, GCB-DLBCL Tumore gegenüber ER-Stress-induzierenden Molekülen sensitiver zu machen. Zusammenfassend könnten diese Resultate zu neuen prognostischen Merkmalen und Therapien für DLBCL Patienten führen.

Ausblick

Um die physiologische Relevanz dieser Beobachtungen weiter zu untersuchen, haben wir zwei Strategien entwickelt: Zuerst werden wir die Funktion von XBP1 und IRE1 in der Entwicklung von DLBCL analysieren. Dazu werden wir die Expression von Proteinen des XBP1 Signalweges modulieren und deren Konsequenzen, sowohl in vitro als auch in Mäusen, analysieren. Desweiteren werden wir untersuchen, ob die Deregulierung der ER-Stressantwort, unter Zuhilfenahme von ER-Stresssignalweg-regulierenden Molekülen, z.B. Nelfinavir, zur Behandlung von verschiedenen DLBCL Tumoren angewandt werden kann. Dies gilt vor allem für Tumore, die eine beeinträchtigte XBP1-abhängige ER-Stressantwort aufweisen.

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 wurde mit einem Betrag von CHF 500'000.- pro Jahr für eine Dauer von sechs Jahren dotiert und wird 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 (EPFL/SV/ISREC) zugesprochen.

Einführung

Leukämien sind Krebsarten, die durch die Überproduktion von bestimmten Arten von weissen Blutzellen im Knochenmark und deren unreifen Entlassung ins periphere Blut gekennzeichnet sind. Die meisten Leukämien sind in ihrem Verlauf tödlich, wenn diese nicht schnell nach der Diagnose behandelt werden. Während der vergangenen Jahrzehnte ist eine Vielzahl von Veränderungen im genetischen Material von Leukämie-Patienten identifiziert worden. Sowohl Verluste oder Verdopplungen von bestimmten Genen, als auch Austausch von genetischem Material zwischen verschiedenen Chromosomen (sogenannten Translokationen) wurden identifiziert und konnten mit der Pathophysiologie der Leukämien in Einklang gebracht werden. In all diesen Fällen führen diese genetischen Veränderungen zu Expression von unnormalen Mengen oder strukturell veränderten Proteinen. Seit etwa 10 Jahren stehen nun Technologien zur Verfügung, die ein vollständiges Verständnis des genetischen Aufbaus und der daraus resultierenden Proteine mit veränderter Signalweiterleitung in den Krebszellen von individuellen Patienten ermöglichen. Parallel hierzu wurden zielgerichtet veränderte Proteine und eine wachsende Anzahl von spezifischen Arzneistoffen entwickelt, die dazu verwendet werden können, die abnorme Signalweiterleitung in Leukämiezellen besser zu verstehen. Diese neuen Methoden können zur Identifikation von zusätzlichen Angriffspunkten auf Tumorzellen führen mit der Hoffnung, dass diese neuen Einsichten in nützliche Therapien für Krebspatienten übersetzt werden können.

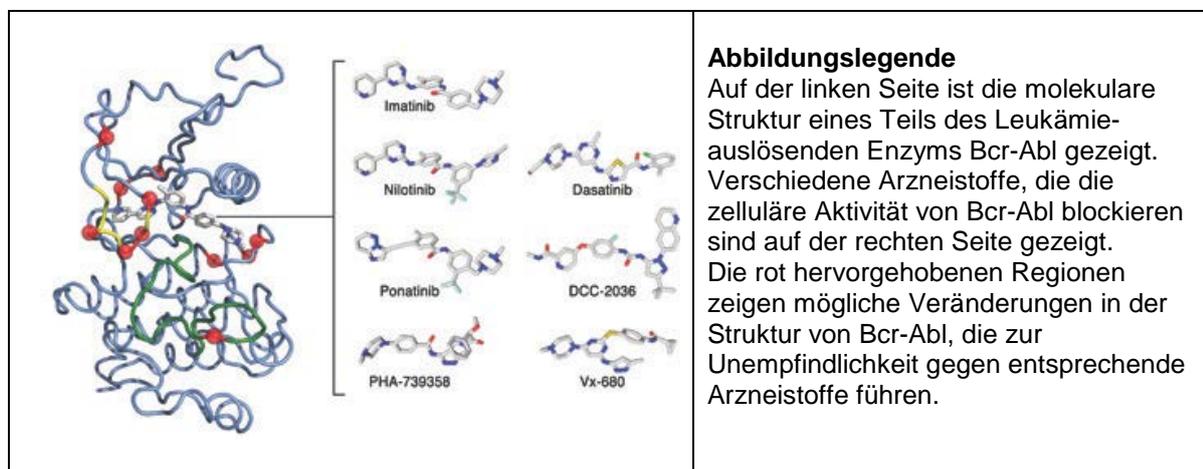
Projekt nach 1 1/2 Jahr

Wir arbeiten zurzeit intensiv am Adapterprotein Gab2, welches entscheidend für die Weiterleitung von Krebs-fördernden Signalen bei verschiedenen Leukämien ist. Gab2 dient als Aufbauplatzform für Proteine, die für die Aktivierung von Signalwegen, die zur Zellteilung führen und zur Hemmung des Zelltods verantwortlich sind.

ISREC LEHRSTÜHLE

Die Wichtigkeit, die Hierarchie und der individuelle Beitrag von einzelnen Signalwegen sind allerdings nicht bekannt, da wir bisher keine selektiven Hemmstoffe einzelner Signalproteine zur Verfügung hatten. Wir verwenden kleine zielgerichtet veränderte Proteine, die maßgeschneidert wurden um sehr spezifisch an individuelle Signalmoleküle zu binden und deren Aktivität zu hemmen. Dieser Ansatz wird uns helfen zu entscheiden, welcher Signalweg wichtig für die Tumorgenese ist und sich daher lohnt einzugreifen. Neben den Leukämien ist der Gab2 Signalweg beispielsweise auch beim Brust- und Lungenkrebs dereguliert. Viele Krebs-auslösende Proteine sind Enzyme, die Phosphatgruppen auf andere Proteine übertragen können und dadurch das Krebs-fördernde Signal weiterleiten. Viele neue Arzneistoffe sind in den vergangenen Jahren auf den Markt gebracht worden, die diese Klasse von Enzymen blockieren und ausgezeichnete Ansprechraten in Krebspatienten gezeigt haben. Das größte Manko dieser neuen Arzneistoffe ist, dass das angegriffene Enzym häufig seine Struktur verändern kann und damit nicht mehr auf den Arzneistoff anspricht und der Tumor wieder anfängt zu wachsen. Daher versuchen wir alternative Möglichkeiten zu finden, diese Enzyme zu hemmen. Ein Weg ist alternative regulatorische Stellen auf dem Enzym zu finden, die nicht an der Stelle sind, wo die vorhandenen Medikamente binden, mit der Hoffnung damit die Entwicklung von Resistenzen zu verzögern. In einem zweiten Ansatz versuchen wir die Aktivität von den Proteinen zu manipulieren, die die enzymatische Aktivität der Krebs-auslösenden Proteine regulieren.

Mein Labor hat seinen Betrieb im März 2011 auf dem EPFL Campus im ISREC, als Teil der Fakultät für Lebenswissenschaften aufgenommen. Ich bin sehr dankbar für die exzellente Unterstützung, was Infrastruktur und Finanzen angeht, die es mir ermöglicht haben, ein internationales und interdisziplinäres Team von jungen, motivierten und talentierten Mitarbeitern zu rekrutieren. Die Arbeitsgruppe besteht zurzeit aus einer Postdoktorandin, drei Doktoranden, einer Labormanagerin und einem Masters-Studenten. Seit meinem Arbeitsbeginn, habe ich zu Lehrveranstaltungen an der EPFL, der UNIL und des CHUV beigetragen, um die nächste Generation von Krebsforschern in Lausanne auszubilden. Ich freue mich über weitere zukünftige Möglichkeiten der Zusammenarbeit innerhalb der florierenden und dynamischen Krebsforschungsgemeinschaft in Lausanne.



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** (EPFL/SV/ISREC) und von **Prof. Ivan Stamenkovic** (UNIL/CHUV) zugesprochen.

Einführung

Morphologische Heterogenität ist ein Charakteristikum vieler Tumoren und kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden, die sich nicht gegenseitig ausschließen. In der Regel wachsen Zellen mit genetischen Veränderungen, die ihnen Wachstums- oder Überlebensvorteile vermitteln, aus und bilden Subklone in der Tumorgesamtmasse. Heterogenität kann aber auch durch Signale aus der Mikroumgebung im Tumor verursacht werden, z.B. durch Entzündungsprozesse am Übergang zwischen Tumor und umgebendem Gewebe, was die Migrations- und Invasionsfähigkeit von Tumorzellen fördern kann. Zusätzlich kann Tumorerogenität aus hierarchischen Differenzierungsprozessen resultieren, die die Erneuerung von normalen Organen und Geweben regulieren, wie etwa der Blutzellen, der Haut oder der Darmschleimhaut. Eine residuale hierarchische Organisation kann üblicherweise bei manchen Blutkrebsarten beobachtet werden, aber auch in manchen festen Tumoren, wobei Krebsstammzellen, die sich selbst erneuern können, Nachkommen hervorbringen, die stärker ausdifferenziert sind, pluripotente Eigenschaften verloren haben und weniger wichtig für die Erhaltung und das spätere Wiederauftreten des Tumors sind. Zahlreiche wissenschaftliche Berichte unterstützen dieses Krebsstammzellmodell, nach welchem undifferenzierte Zellen die Hauptverantwortung für das Tumorstadium und das Fortschreiten der Erkrankung tragen. Insgesamt zeigen diese Beobachtungen, dass in hierarchisch differenzierten Tumoren das Abtöten undifferenzierter, Stammzell-ähnlicher Krebszellen, höchstwahrscheinlich in Kombination mit Therapeutika, welche die Tumorgesamtmasse angreifen, die Wirksamkeit der Therapie verbessern könnte. Unsere beiden Forschungsgruppen konzentrieren ihre Arbeit auf die Untersuchung solcher Krebsstammzellen in verschiedenen Modellen. Unsere Arbeit wird zunehmend inspiriert durch die klinische Realität und hat zum Teil ein Stadium erreicht, in dem potenzielle Arzneimittelkandidaten identifiziert werden.

In 2012 verfolgte **die Stamenkovic-Gruppe** die Aufklärung von Mechanismen, die zur Entstehung von Krebsstammzellen in Ewing-Sarkomtumoren führen. Ein Hinweis kam aus unseren früheren Beobachtungen, dass mikroRNAs (miRNAs), und insbesondere miRNA-145, in Krebsstammzellen des Ewing-Sarkoms supprimiert sind, und dass ihre Überexpression zum Verlust von Krebsstammzelleigenschaften führt. Um die Rolle von miRNAs in der Krebsstammzellentwicklung weiter zu untersuchen, haben wir miRNA-Expressionsprofile von Krebsstammzell- und Nicht-Krebsstammzell-Populationen erzeugt. Im Vergleich mit Nicht-Krebsstammzellen zeigten Krebsstammzellen eine Suppression eines breiten Spektrums von miRNAs.

FONDS

Da jede miRNA die Expression zahlreicher Gene regulieren kann, könnte diese Verminderung eines breiten Spektrums an miRNAs einen hochsignifikanten Einfluss auf die Genexpressionsprofile von Krebsstammzellen haben und insgesamt ihre biologischen Eigenschaften bestimmen. Krebsstammzellen bringen eine Nachkommenschaft hervor, die Krebsstammzeleigenschaften verloren hat. Dieses legt die Vermutung nahe, dass der Mechanismus, der die Suppression an der Krebsstammzellerhaltung beteiligter miRNAs bewirkt, umkehrbar sein muss. Wir konnten eine teilweise Suppression des Genes für TARBP2, ein an der miRNA-Reifung beteiligtes Protein, in Krebsstammzell-, aber nicht in Nicht-Krebsstammzell- Populationen in Ewing-Sarkomen, identifizieren. TARBP2 war tatsächlich für die Reifung einer ganzen Reihe von miRNAs in Krebsstammzellen verantwortlich, und seine partielle Suppression erklärte die Abnahme der reifen Form. Die Wiederherstellung von TARBP2 in Ewing-Sarkom-Krebsstammzellen bewirkte den Verlust ihrer Selbsterneuerungs- und Tumoringitiationseigenschaften, was bedeutet, dass die Beeinflussung der Expression von TARBP2 eine wertvolle therapeutische Möglichkeit zur Eliminierung von Krebsstammzellen darstellen könnte. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass RNA-Interferenz durch Enoxacin vergrößert werden konnte. Enoxacin ist ein Antibiotikum, das TARBP2-Aktivität verstärkt. Wir haben daher die potenzielle Verwendbarkeit von Enoxacin in der Behandlung von Ewing-Sarkomtumoren untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Enoxacin Krebsstammzellsubpopulationen in Ewing-Sarkomen dezimiert und daher ein unerwartetes therapeutisches Mittel gegen diese Tumore darstellt. Laufende Studien untersuchen den Effekt von Enoxacin in Kombination mit konventionellen Therapien, die auf die Eliminierung der Tumormasse abzielen. Die ersten Ergebnisse sind höchst ermutigend und werden voraussichtlich zu neuen klinischen Studien an Ewing-Sarkomtumoren führen.

In einem weiteren Projekt haben wir den Energiebedarf und die Energieproduktion in Krebsstammzellen untersucht. Am Model des Glioblastoms haben wir ein RNA-bindendes Protein, Imp2, identifiziert, das in Glioblastomen überexprimiert ist, und das nicht nur zahlreiche RNAs bindet, die mit der mitochondrialen Atmung assoziierte Proteine kodieren, sondern ebenso RNAs für Proteine des Komplexes I der Atmungskette. Darüber hinaus haben wir entdeckt, dass Imp2 für die Funktion des Atmungskomplexes I notwendig ist, und dass es in Krebsstammzellen hilft, die Oxidative Phosphorylierung aufrechtzuerhalten. Schließlich konnten wir zeigen, dass, im Gegensatz zur Tumormasse, Krebsstammzellen bezüglich ihres Überlebens und ihrer Funktion außerordentlich abhängig von der Oxidativen Phosphorylierung sind, was eine weitere Möglichkeit zu ihrer Eliminierung bietet.

Veröffentlichungen

De Vito, C. et al., *Cancer Cell*, 21, 807-821 (2012).

Janiszewska, M., et al., *Genes and Dev.*, 26, 1926-1944 (2012).

Garnett, M.J. et al., *Nature*, 483, 570-575 (2012).

Die Aguet-Gruppe verfolgte die Validierung der Interaktion des Proteins BCL9 mit dem Bindungspartner beta-Catenin als einen potenziellen therapeutischen Angriffspunkt bei Darmkrebs, mit dem Ziel, metastatische Ausbreitung abzuschwächen und die Empfindlichkeit des Tumors gegenüber Chemotherapie zu verstärken.

FONDS

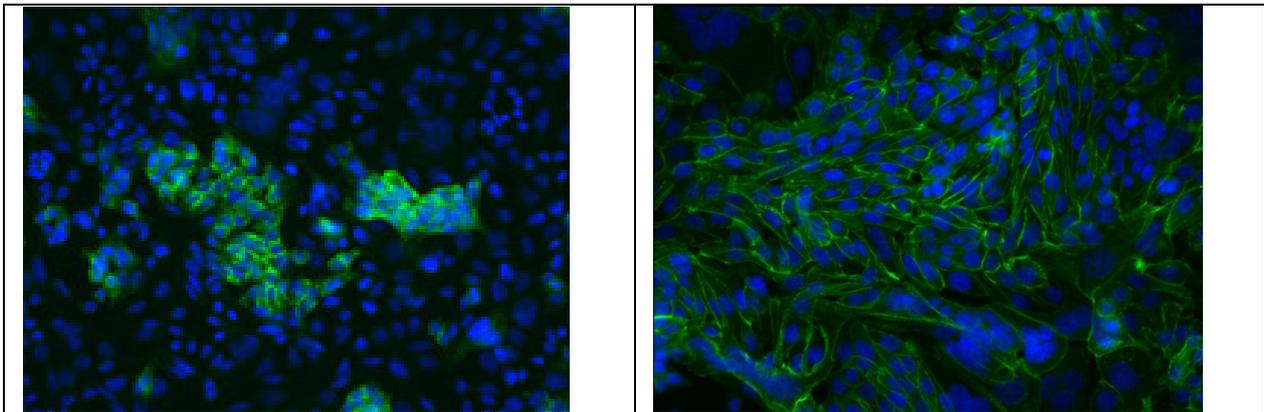
Wir haben kürzlich gezeigt, dass genetische Inaktivierung dieser Interaktion in einem Mausmodell für Darmkrebs zur Eliminierung von Stammzell- und anderen bösartigen Eigenschaften, einschließlich der Tendenz zur Metastasierung, führt. Wir haben diese Untersuchungen nun auf menschliche Darmkrebszelllinien ausgeweitet und bestätigt, dass Hemmung der Interaktion des BCL9-Proteins mit beta-Catenin durch Expression eines funktionell inaktiven BCL9-Proteins zu einer Reduktion von Stammzeleigenschaften, begleitet von verstärkter Zelldifferenzierung, führt (siehe Abbildung). Im gleichen Modell ist von anderen Wissenschaftlern eine auffallende Korrelation zwischen Expression von Stammzeleigenschaften und Resistenz gegenüber Chemotherapiemedikamenten beschrieben worden. Wir werden daher analysieren in welchem Ausmaß die Hemmung der BCL9/beta-Catenin-Interaktion in diesem menschlichen Modell die Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapie verstärkt. Angeregt durch unsere Beobachtungen haben wir damit begonnen, einen Test zur Identifizierung chemischer Substanzen zu entwickeln, welche die BCL9/beta-Catenin-Interaktion blockieren können. Ermutigt durch die Identifizierung erster erfolgreicher Substanzen, haben wir diesen Test nun für Hochdurchsatzanalyse von großen Bibliotheken Medikamenten-ähnlicher Substanzen optimiert. Diese Wirkstoffsuche wird in Zusammenarbeit mit akademischen und industriellen Plattformen zur Entdeckung neuer Medikamente durchgeführt und stellt den wesentlichen Schwerpunkt unserer zukünftigen Arbeit dar.

Veröffentlichungen

Deka, J., et al. 2010. *Cancer Res.* 70, 6619-6628 (2010).

Valenta, T., et al. *Genes & Dev.* 25, 2631-2643 (2011).

Christensen, J., et al. *BMC Genomics*, 13, 274- 285 (2012).



Abbildungslegende

Menschliche Darmkrebszellen (SW480) in einer Anfärbung des Zelloberflächenproteins E-Cadherin (grüne Fluoreszenz). E-Cadherin ist ein Differenzierungsmarker für Epithelzellen, und seine Expression korreliert mit verminderter Bösartigkeit, einschließlich geringerer Tendenz zur Metastasierung.

Links: SW480-Darmkrebszellen setzen sich zusammen aus seiner Mehrheit an E-Cadherin-negativen Zellen; lediglich kleine Inseln färben positiv für E-Cadherin.

Rechts: Hemmung der BCL9/beta-Catenin-Interaktion durch Expression eines funktionell inaktiven BCL9-Proteins fördert die Differenzierung der SW480-Darmkrebszellen, wie die Expression des Differenzierungsmarkers E-Cadherin in der überwiegenden Mehrheit der Zellen belegt.

FONDS

FONDS "TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG - GLIOBLASTOM" **Embryonale Stammzellen für die Modellierung von Hirntumoren**

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 350'000.- wurde im Juni 2011 für eine Dauer von drei Jahren gewährt. Er wurde **Dr. Olivier Preynat-Seauve** (Labor für Immunhämatologie, Universitätsspital Genf) zugesprochen.

Einführung

Das Glioblastom 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 Glioblastom 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 Glioblastoms 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.

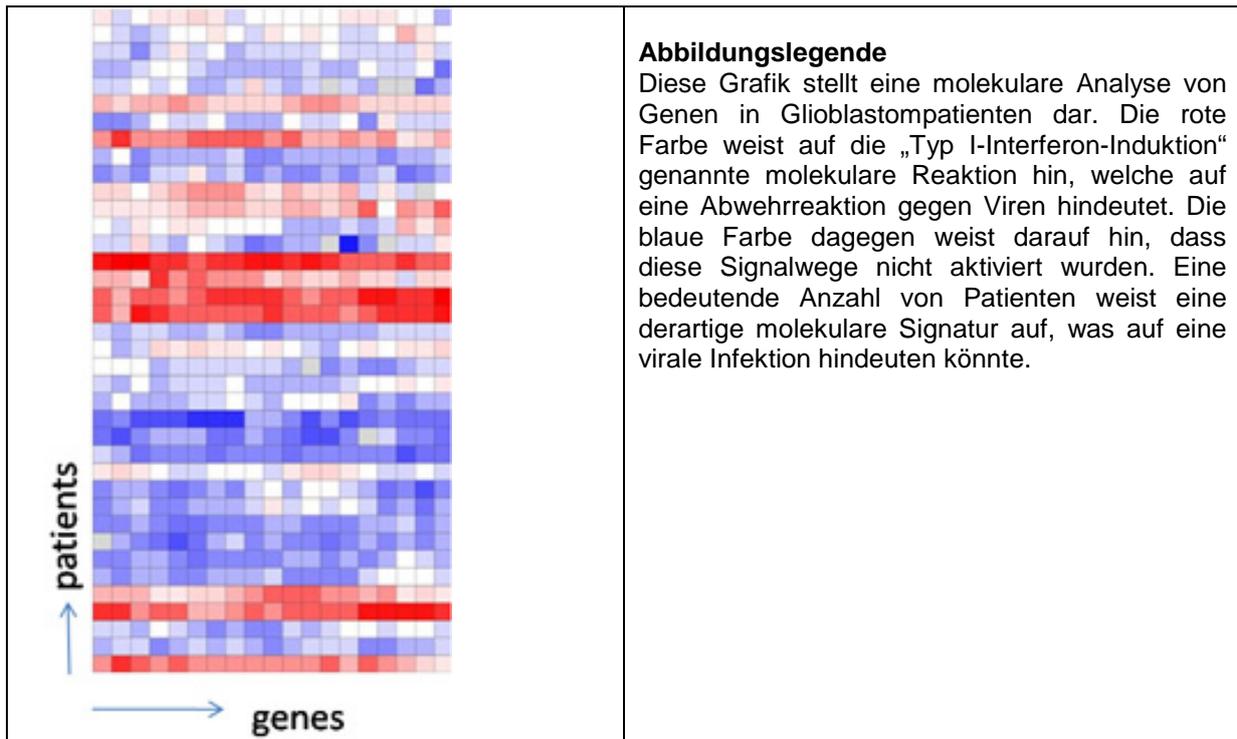
Im letzten Jahr durchgeführte Experimente

Um die Gefährlichkeit von Glioblastomen besser verstehen zu lernen, untersuchen wir gegenwärtig molekulare Interaktionen zwischen Tumor und Hirngewebe. Molekulare Analysen mit diesem Modell wiesen kürzlich daraufhin, dass Viren mit der Krankheit in Zusammenhang stehen könnten. Manipulationen des Modells zeigten auf, dass die räumliche Nähe von Tumor und Hirn eine molekulare Reaktion, eine sogenannte „Typ I Interferonantwort“, bewirkt. Diese Reaktion wird normalerweise im Anschluss an eine virale Infektion ausgelöst. Da virale Krankheitsursachen in Glioblastomen bisher kaum bearbeitet wurden, haben wir uns entschlossen, in Biopsien von Glioblastompatienten nach bekannten Viren zu suchen. Zu diesem Zweck verwendeten wir die leistungsstarke Methode der ultra-tiefen Sequenzierung von Nukleinsäuren.

FONDS

Geplante Experimente

- Auswertung der Daten zur Identifizierung von Viren in Glioblastomen.
- Einführung einer Methodik zur Quantifizierung des Verhältnisses zwischen Tumor und gesundem Gewebe. Die Formatierung der Methode für Multiwellplatten wird das Screening von Substanzbibliotheken erlauben, mit dem Ziel, neue Wirksubstanzen gegen Glioblastome zu finden.



FONDS

FONDS "TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – KREBSIMMUNOTHERAPIE" "CD1d-antitumor Antikörper" bifunktionale Fusionsmoleküle zur Umlenkung der angeborenen und der erlernten Immunantwort zu Tumoren

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 310'000.- wurde im Juni 2011 für zwei Jahre vergeben.

Er wurde der Forschungsgruppe von **Prof. Pedro Romero** (LICR@UNIL) zugesprochen.

Einführung

Ziel des vorliegenden Projekts ist es, iNKT Zellen, eine bestimmte Population von T Lymphozyten, zu aktivieren und zu Tumoren hinzulenken. Diese Zellen transaktivieren die angeborene und die erlernte Immunabwehr. Die iNKT Zellen werden durch Glykolipide des CD1d MHC-Klasse-I-Moleküls aktiviert, welches vor allem auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) exprimiert wird. Ihre Antikrebsaktivität wurde durch zahlreiche vorklinische und auch klinische Studien belegt.

Resultate

Im letzten Bericht von 2011 zeigten wir *in vitro* und *in vivo* klar auf, dass tumorgebundene rekombinante CD1d-antitumor scFv Fusionsproteine die durch iNKT Zellen (aus Mensch oder Maus) vermittelte Zytotoxizität effizient gegen das Zielantigen exprimierende Krebszellen richteten. Kürzlich durchgeführte Studien zeigten auf, dass subtile chemische Veränderungen der Lipidstruktur des auf das CD1 Molekül geladenen Galactosylceramid-Liganden iNKT Zellaktivierung modulieren können. In Zusammenarbeit mit Professor Steven Porcelli vom Albert Einstein College of Medicine in New York haben wir herausgefunden, dass durch Optimierung des auf das CD1d-antitumor Fusionsprotein geladenen Glykolipid-Liganden Antitumoreffekte stark verbessert werden können (Abbildung 1). Im Vergleich zum bisher verwendeten KRN Liganden korrelierten die mit DB03-4, dem besten selektierten Liganden, erzielten Antitumoreffekte mit der schnelleren Ausschüttung von Th1 Cytokinen, die nach jeder Injektion des rekombinanten Proteins erfolgte. Der nächste Schritt wird die stabile Vernetzung des Glykolipidanalogs mit dem CD1d-antitumor scFv Fusionsprotein sein, um sicherzustellen, dass alles injizierte Fusionsprotein *in vivo* mit dem Glykolipid verbunden und damit die Kapazität zur Umleitung von aktivierten iNKT Zellen zu Tumoren erhalten bleibt. Eine weitere Strategie zur Verbesserung der Effizienz der CD1-vermittelten Immuntherapie besteht in der Erhöhung der Häufigkeit von iNKT Zellen, welche im Blut von Menschen und Mäusen in relativ kleinen Mengen vorhanden sind (<1% der zirkulierenden mononuklearen Zellen). In diesem Zusammenhang verwendeten kürzlich durchgeführte klinische Versuche adoptiven Zelltransfer von *ex vivo* expandierten menschlichen iNKT Zellen und fanden vielversprechende klinische Effekte im Falle von Co-Transfer mit *ex vivo* expandierten, mit dem Glykolipid pulsierten, dendritischen Zellen.

FONDS

Auf der vorklinischen Ebene testeten wir durch CD1d vermittelte Immuntherapie als Erstes in NKT transgenen Mäusen, welche 5 bis 10 mal mehr zirkulierende iNKT Zellen aufweisen als der Wildtyp-Stamm. In diesen Mäusen bewirkte wiederholte Injektion des sCD1d-anti-CEA Fusionsproteins keine systemische Toxizität und die Antitumoraktivität war eindeutig effizienter als im Elternstamm (Abbildung 2 im Vergleich zu Abbildung 1 KRN) mit der Eliminierung von vier von sechs etablierten CEA exprimierenden Tumortransplantaten (200 mm³ bei Behandlungsbeginn). Diese Daten zeigen die Effizienz unserer durch CD1d vermittelten Strategie, die potente Zytotoxizität von iNKT Zellen gegen Tumore zu richten, überzeugend auf. Sie unterstreichen auch das Potential von adoptivem Transfer einer grossen Anzahl von iNKT Zellen in Krebspatienten. Die Verwendung von rekombinanten CD1d-Antitumorproteinen in Krebspatienten hätte auch den Vorteil, die transferierten iNKT Zellen zum Tumor hinzulenken und würde so die Notwendigkeit eines Co-Transfers von Dendritenzellen hinfällig machen, was die Invasivität der Behandlung stark vermindern würde. Um einer klinischen Situation näher zu kommen, führen wir gegenwärtig adoptiven Transfer von transgenen iNKT Zellen in tumortragende Wildtypmäuse durch, gefolgt von Behandlung mit sCD1d-Antitumorproteinen. Das schlussendliche Ziel ist die Kombination von iNKT-CD1d Immuntherapie mit einer parallel dazu entwickelten therapeutischen Krebsimpfung, in der Absicht, die Fähigkeit von iNKT Zellen die Immunantwort zu transaktivieren auszunutzen, zusätzlich zu ihrer intrinsischen Tumorzytotoxizität und der NK Zelltransaktivationsfähigkeit.

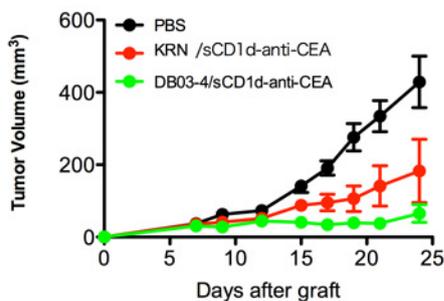


Abbildung 1

In vivo anti-tumor Aktivität von sCD1d-anti-CEA Fusionsprotein beladen mit KRN oder DB03-4 Glykolipidanalogen. Mäuse wurden an der Flanke mit 7×10^5 MC38-CEA Tumorzellen subkutan injiziert. I.v. Injektionen mit PBS (Kontrolle), KRN/sCD1d-anti-CEA (40µg) oder DB03-4/sCD1d-anti-CEA (40µg) wurden am Tag 7 begonnen, wenn alle Tumore tastbar waren. Die Injektionen wurden alle 3 bis 4 Tage wiederholt bis zu einem Total von 5 Injektionen und die Tumore wurden alle 2 Tage vermessen. Dargestellt ist die Kinetik des Tumorwachstums (mm³) als Mittelwert von 6 Mäusen pro Gruppe.

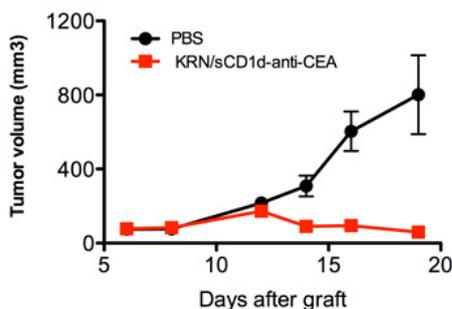


Abbildung 2

Behandlung von NKT transgenen Mäusen mit sCD1d-anti-CEA Fusionsprotein induziert starke anti-tumor Effekte. Mäuse wurden s.c. mit 1×10^6 MC38-CEA Tumorzellen injiziert. Am Tag 12 wurden sie mit PBS (Kontrolle) oder KRN/sCD1d-anti-CEA (40µg) behandelt; i.v. Injektionen wurden alle 3 bis 4 Tage wiederholt bis zu einem Total von 3 Injektionen und die Tumore wurden alle 2 Tage vermessen. Dargestellt ist die Kinetik des Tumorwachstums (mm³) als Mittelwert von 6 Mäusen pro Gruppe.

FONDS

FONDS "TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – SARKOM

"

Immunität von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)

Zusammenarbeit zwischen dem CHUV, Lausanne und dem IGR, Paris

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende "zweckgebundener Fonds" im Umfang von CHF 200'000.- pro Jahr wurde im Januar 2012 für eine Dauer von 5 Jahren vergeben.

Forschungseinheit U1015 INSERM und Zentrum für klinische Studien IGR/Curie.

Direktor: **Prof. Laurence Zitvogel** / IGR – Institut Gustave Roussy

Zusammenfassung

Rezidive oder schwere GIST mit Imatinib-Resistenz vermittelnden Mutationen in kausalen Onkogenen stellen einen hohen medizinischen Bedarf dar. Wir untersuchten die Relevanz von Immunitätsindikatoren, wie NKp30 Spleissvarianten, für die Prognose von GIST, einem Tumormodell, welches NKp30 Liganden exprimiert und für welches Hemmer der Tyrosinkinase KIT die Funktion von natürlichen Killerzellen (NK) stimulieren (Borg C. et al. J. Clin. Invest. 2004, Ménard C. et al. Cancer Res. 2009, Delahaye N. et al. Nat. Med. 2011).

Bei Patienten (und gesunden Individuen) werden unterschiedliche Transkriptionsmuster dieser NKp30 Isoformen gefunden, was zu unterschiedlichen NKp30-abhängigen Funktionen führt (Th1-Typ vs. IL-10 Zytokinausschüttung), welche für die Überlebensrate bestimmend sind. Das NKp30 Transkriptionsprofil stellt einen vom KIT Mutationsstatus unabhängigen Indikator dar: TH1 ähnliche NKp30 Transkriptionsmuster werden durch Glivec begünstigt und stehen für längeres, progressionsfreies Überleben. Dagegen erleiden Patienten mit einem IL-10 ähnlichen NKp30 Transkriptionsmuster trotz Therapie mit Glivec schnell Rückfälle. Insbesondere kann eine Glivec-Therapie die Tumordinfiltration mit NK-Zellen bei Th1 Expressionsmustern besonders effektiv fördern. Die Unterschiede zwischen den NKp30 Expressionsmustern wurden teilweise durch einen Einzelnukleotidpolymorphismus an Stelle 3790 der 3'UTR Region von NKp30 verursacht. Der genetisch und epigenetisch bestimmte NKp30 Status stellt einen wertvollen biologischen Marker für den klinischen Verlauf von GIST dar.

Projektbeschreibung

Der Beitrag der ISREC-Stiftung wird uns in folgenden Bereichen unterstützen:

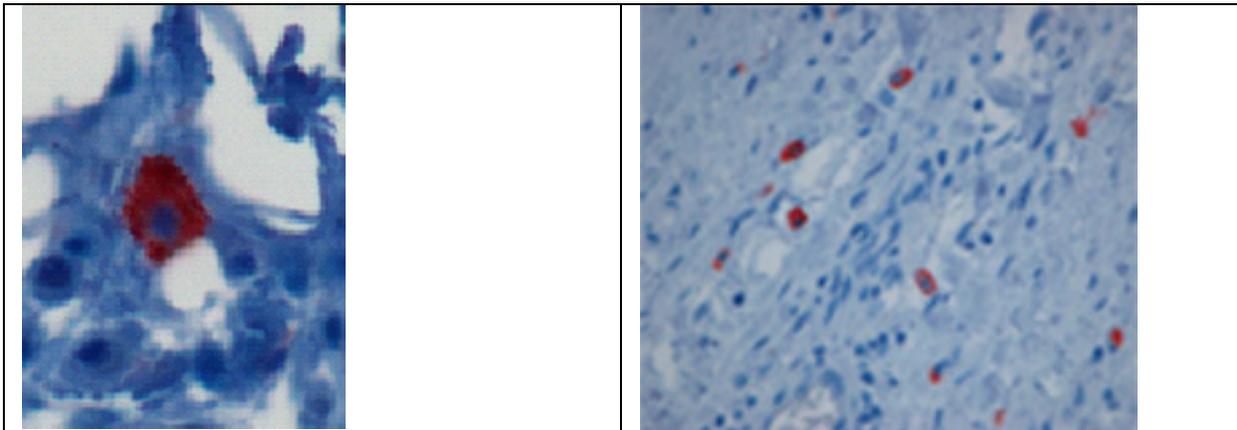
- 1) Untersuchung: Wie kontrollieren/verschieben DNA-Hypomethylierung auslösende Chemikalien das NKp30 Transkriptionsprofil in NK-Zelllinien und in NK-Zellen von Individuen, welche ein NKp30c Profil (immunosuppressive Isoform NKp30c) aufweisen?
- 2) Analyse: Molekularer Zusammenhang zwischen der onkogenen Mutation zum Zeitpunkt der Diagnose und NK-Zellphänotypen im Tumorbett.
- 3) Identifikation eines potentiellen NK-Zelldifferenzierungsmechanismus, welcher für die NK-Zellakkumulation im Tumor bei GIST mit guter Vorhersage verantwortlich ist.

FONDS

Diese Forschung wird uns erlauben:

- 1) geeignete Prediktoren für die Wirkung von Tyrosinkinasehemmstoffen zu entwickeln,
- 2) die klinische Behandlung von GIST mit schlechter Prognose zu optimieren und
- 3) schlussendlich neue immun-onkologische Kombinationsstrategien einzuführen.

Das Institut Gustave Roussy besteht aus vier Hauptabteilungen (das Sarkoma Komitee geleitet durch Dr. A. Lecesne, das Zentrum für klinische Studien geleitet durch L. Zitvogel und O. Lantz und die Forschungseinheit U1015 INSERM unter der Leitung von L. Zitvogel), einer hervorragenden Chirurgen, Dr. Sylvie Bonvalot und zwei zusammenarbeitenden Pathologen (Dr. Terrier und angegliedert Dr. Jean François Emile, verantwortlich für die Profilierung von KIT/PDGFR Mutationen). Langfristige Zusammenarbeit mit weiteren Experten auf dem Gebiet der GIST-Medizin besteht mit Prof. J.Y. Blay, CLCC Lyon, Prof. J.M. Coindre, Bordeaux, und Dr. N. Isembert, CLCC Dijon. Unser Direktor, Prof. Alexander Eggermont, ist ein Experte von Weltrang auf dem Gebiet der Sarkomchirurgie, der jahrzehntlang im Grenzbereich zwischen Immunotherapie und Onkologie gearbeitet hat. Wir sind zuversichtlich, dass dieses Projekt zu wesentlichen Fortschritten in der Behandlung von Patienten mit metastasierendem GIST führen wird.



Abbildungslegende

GIST Stromatumoren mit natürlichen Killerzellen infiltriert. NK-Zellen in GIST (vor Glivec in Gewebebändern) wurden durch anti-NKp46 Antikörper sichtbar gemacht. Zytolytische Granula sind in NKp46 positiven Zellen gut erkennbar (Bild links).

FONDS

FONDS "TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG - SARKOM"

Mechanismen der Entstehung und Entwicklung von Sarkomen

Zusammenarbeit zwischen dem CHUV, Lausanne und dem IGR, Paris

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende "zweckgebundener Fonds" im Umfang von CHF 300'000.- pro Jahr wurde im Januar 2012 für eine Dauer von 5 Jahren vergeben.

Forschungslabore : Institut für Pathologie, UNIL/CHUV, Lausanne

Direktor : **Prof. Ivan Stamenkovic**

Einleitung

Sarkome sind bösartige Knochen- und Weichteiltumore, welche etwa 2% aller bösartigen menschlichen Tumore und bis zu 15% aller Tumore bei Kindern umfassen. Trotz multimodalen Therapiekonzepten weisen die meisten Sarkome eine schlechte Prognose und eine hohe Neigung zu Metastasen auf.

Ziele des Projektes

Wir führten Studien zur Identifikation von Ursprungszellen verschiedener Sarkome durch, um onkogene Ereignisse zu verstehen, welche zu primären Zelltransformationen, gefolgt von der Entwicklung vollwertiger zur Metastasenbildung fähiger Tumore führen. Wir zeigten, dass mesenchymale Stammzellen des Knochenmarks (MSZ) Ursprungszellen des Ewing-Sarkoms, der zweithäufigsten bösartigen Knochenerkrankung im Kindes- und Jugendalter und von myxoiden Liposarkomen, sind. Es gibt immer mehr Anzeichen, dass andere Sarkome, wie Osteosarkome und synoviale Sarkome, auch von MSZ Untergruppen abstammen. Aufgrund unserer Beobachtungen untersuchten wir Mechanismen, die zur Transformation von MSZ, gefolgt von der Bildung des Ewing-Sarkoms, führen. Wir entdeckten, dass das EWS/FLI1-Fusionsgen, welches charakteristisch für das Ewing-Sarkom ist und als Folge einer spezifischen chromosomalen Translokation auftritt, eine Serie epigenetischer Modifikationen in MSZ induziert, welche zur Transformation führen. Diese Modifikationen beinhalten Veränderungen der Chromatinstruktur und damit der Expression von Schlüsselgenen, die sowohl das Überleben und die Vermehrung von Zellen regulieren, als auch die Expression kurzer nicht-kodierender RNAs, bekannt als microRNAs (miRNA), welche die Expression ganzer Gennetzwerke kontrollieren. Wir konnten zeigen, dass die Modulierung des miRNA Expressionsprofils in MSZ Zellen zum Auftreten von Krebsstammzellen (KSZ) für das Ewing-Sarkom führt. Krebsstammzellen stellen wohl die treibende Kraft hinter den meisten Krebserkrankungen dar; dies aufgrund ihrer Fähigkeit zur Selbsterneuerung und zur Generierung differenzierterer Krebsstammzellen, die den Grossteil des Tumors ausmachen. KSZ teilen sich normalerweise langsam und werden deshalb relativ wenig durch gängige Krebstherapien geschädigt, welche darauf abzielen, Zellen auszuschalten, die sich rasch teilen.

FONDS

Stand der Forschung nach einem Jahr

Im Jahre 2012 stellten wir eine wichtige Studie fertig, welche einen Mechanismus zur Bildung und Erhaltung von Krebsstammzellen (KSZ) im Ewing-Sarkom aufklärt. Wir untersuchten das Profil der nicht-kodierenden microRNA (miRNA) bei KSZ aus Ewing-Sarkomen und fanden, dass diese Zellen ein miRNA Muster aufweisen, welches durch die Unterdrückung der Expression einer breiten Palette von miRNA charakterisiert ist. Als Ursache für diese breite Expressionsunterdrückung fanden wir einen Defekt in späten Stadien der RNA-Reifung. KSZ können sich zu differenzierteren Tumorzellen entwickeln, welche nicht mehr über die Kapazität zur Tumorbildung verfügen und normale miRNA Expressionsmuster aufweisen. Dies bedeutet, dass der Defekt in der miRNA-Reifung reversibel ist und weist auf therapeutische Möglichkeiten hin. Wir fanden, dass das Protein TARBP2, ein zentrales Element in der Reifung eines breiten Spektrums von miRNA, in KSZ bei Ewing-Sarkomen teilweise herunterreguliert ist. Wiederaufnahme der Expression von TARBP2 in diesen Zellen reaktiviert die miRNA Expression und induziert KSZ-Differenzierung, welche mit einem Verlust des Potentials zu Selbsterneuerung und Tumorbildung einhergeht. Ein Medikament, welches die Aktivität von TARBP2 erhöht, könnte folglich zur Eliminierung von KSZ beitragen. Wir suchten mögliche Kandidaten dazu und entdeckten, dass Mitglieder der Fluoroquinolon Antibiotikafamilie die TARBP2-Aktivität erhöhen können.

Wir testeten deshalb Enoxacin, das Fluoroquinolon, dem der grösste TARBP2-aktivierende Effekt zugeschrieben wird, auf Wirkung gegen KSZ bei Ewing-Sarkomen. Enoxacin erhöhte die miRNA Reifung in KSZ, was eine Reaktivierung der miRNA Expression und einen Verlust des Potentials zu Selbsterneuerung und Tumorbildung bewirkte. Die Verabreichung von Enoxacin in vivo an Mäuse mit Xenotransplantaten von primären Ewing-Sarkomen führte dementsprechend zu einer Verminderung des Tumorwachstums und insbesondere auch zur Eliminierung der CD133+ Zellfraktion, welche den KSZ entspricht.

Diese Beobachtungen geben einen ersten Einblick in eine Strategie zur selektiven Eliminierung von KSZ durch Induktion der Differenzierung von KSZ. Dies könnte de facto die treibende Kraft von Tumoren schwächen und die Effektivität konventioneller Therapien stark erhöhen. Laufende Studien evaluieren die Kombination von Standardchemotherapie und Enoxacin mit dem Ziel, diese Kombination in klinische Versuche einzuführen.

Publikationen

De Vito, C., Riggi, N., Cornaz, S., Suva ML, Baumer K, Provero P, Stamenkovic (2012). A TARBP2-dependent miRNA expression profile determines cancer stem cell properties and provides candidate therapeutic reagents in Ewing sarcoma. *Cancer Cell*, 21:807-821.

ORGANISATION

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.

Die Stiftung setzt sich aus folgenden Organen zusammen:

DER STIFTUNGSRAT

Der Stiftungsrat ist das höchste Verwaltungsorgan der Stiftung. Er stellt die Mittel bereit 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

Mitglieder (seit 01.11.2012)

Prof. Franco Cavalli

Repräsentant des Wissenschaftlichen Rates
Direktor, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Prof. Jean-Luc Chenaux

Rechtsanwalt

Frau Catherine Labouchère

Juristin, Abgeordnete des Grossen Rates des Kantons Waadt

Prof. Pierre-François Leyvraz

General Direktor, CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois)

Prof. Philippe Moreillon

Vizektor, UNIL (Universität Lausanne)

Prof. Didier Trono

Ordentlicher Professor, GHI (Global Health Institute), EPFL (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)

Prof. Thomas Zeltner

Früherer Direktor Bundesamt für Gesundheit

ORGANISATION

DER WISSENSCHAFTLICHE RAT

Der wissenschaftliche Rat setzt sich aus international renommierten Forschern aus verschiedenen Bereichen der Krebsforschung zusammen.

Präsident

Prof. Franco Cavalli

Direktor, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Mitglieder

Prof. Adriano Aguzzi

Direktor, Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Prof. Martin Fey

Direktor, Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern

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 2012 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 2012 betrug das Vermögen der Stiftung rund CHF 44 Millionen.

DIE ISREC STIFTUNG 2012 IN ZAHLEN

Summe der 2012 zugeteilten Förderungsgelder **CHF 2'842'885**

Beitrag für den wissenschaftlichen Nachwuchs **CHF 353'000**

Stipendium „Richard et Rita Barmé“	CHF	80'000
Stipendium „Molekulare Krebsbiologie und Infektion“	CHF	80'000
Stipendium „Krebs und Immunologie“	CHF	40'000
Stipendium „Krebs und Immunologie“	CHF	40'000
Stipendium „Krebs und Immunologie“	CHF	40'000
Stipendium „Krebs und Immunologie“	CHF	40'000
11 Stipendien „International Summer Research Program“	CHF	33'000

> Beitrag für die translationelle Krebsforschung **CHF 1'507'746**

Erster ISREC Lehrstuhl „Translationelle Onkologie“	CHF	488'000
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Stammzellen“		
- Dickdarmkrebsforschung	CHF	133'136
- Ewing-Sarkom-Forschung	CHF	58'472
Fonds „Translationelle Forschung – Glioblastom“	CHF	175'000
Fonds „Translationelle Forschung – Krebsimmuntherapie“	CHF	153'138
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Sarkom“- IGR	CHF	200'000
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Sarkom“- CHUV	CHF	300'000

> Projekt AGORA – Krebszentrum **CHF 982'138**

Total 2012 empfangene Spenden, Legate, Nachlässe, externe Stipendien **CHF 1'776'362**

43 Spontanspenden von Privatpersonen	CHF	307'315
12 Spenden von Unternehmen, Vereinen, Stiftungen	CHF	78'600
3 Spenden für zweckgebundene Stipendien	CHF	659'488
104 Gedenkspenden	CHF	10'274
7 Legate, Nachlässe	CHF	720'685

Organisationskapital **CHF 33'580'844**

Fondskapital (Zweckgebundene Fonds) **CHF 9'854'530**

Stipendien	CHF	960'000
Fonds	CHF	870'530
ISREC Lehrstühle	CHF	8'024'000

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 - 1066 Epalinges s/Lausanne / CCP 10-3224-9 (IBAN CH55 0900 0000 1000 3224 9) oder UBS, 1002 Lausanne (IBAN CH11 0024 3243 G020 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 / Lartek Limited, Bermudas / Leenaards Stiftung, Lausanne / Krebsliga Schweiz, Bern / Loterie Romande, Lausanne / Frau Marie M., Marin / Porthos Stiftung, Vaduz / Frau Judith P., Lausanne / Frau Martine Monique R., Genf / Herr Eric S., Neuenburg / Sevastopoulo Fonds, Lausanne / Kanton Waadt

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

Dreihunddreissig anonyme Spenden / Kanton Aargau / Frau Charlotte B., Romanel / Frau Dina Henriette B., Vevey / Kanton Bern / Frau Adelheid Gertrud B., Hiltterfingen / 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 / Frau Simone D., 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 Lucienne G., Pully / Gysi- Beguin 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-Louise M., Corsier / Medic Stiftung, Genf / Frau Odette M., Lausanne / Herr Roland M., Cugy / Frau Liliane M., Lausanne / Frau Louisa M., Lausanne / Frau Denise Alice N., Neuenburg / Nestlé SA, Vevey / Kanton Neuenburg / Frau Marie-Louise P., Lausanne / Herr Franz P., Coppet / Jacqueline Petit Stiftung, Lausanne / Fondation de bienfaisance de la Banque Pictet & Cie, Carouge Ge / 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 / Frau Paulette S., Denens/ 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 Evelyn V., Lausanne/ Frau Nina W. Loney / Kanton Wallis / Prof. Dr h.c. René W. (Castolin SA), St-Sulpice / Frau Gabriella Maria W., Genf / Frau Mona W., Genf / Frau Gertrud Z., Münchenstein / Herr Walther Willy Z., Montreux / Kanton Zürich

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

Zehn 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 (Pfandbriefzentrale), 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 Lemanno), Lausanne / Frau Marie E.-B., Crans-près-Céligny / Fabrique de Câbles Electriques, Cortaillod / Frau Arlette F., Vevey / 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 / La Suisse Assurances, Lausanne / Frau Hedwig Meinrada L.-G. / Cancer league Valais, Sierre/ 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 / DuBois Invest LLC, Sierre/ Aiuto Stiftung, Nyon / Albion House Ltd, Lausanne / Alcoa International SA, Lausanne / Dr. Etienne A., Lausanne / André & Cie SA, Lausanne / Kanton Appenzel Ausserrhodon / 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, Reconvillier / Herr Ulysse B., Lutry / Herr Bernard B., Bournens / Frau Odile B., Lens / Borel & Barbey Genf/ Fräuleine Alice et Hélène B., Lausanne / Brauchli SA, Lausanne / Frau Lucie B., La Tour-de-Peilz / Unternehmen Paul Bucher, Basel / Frau Dorothea 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 Frédéric 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 Hurm, 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 Noron-Preis, Zug / Fräulein Floriane Du B., Les Ponts-de- Martel / Edouard Dubied & Cie, Neuenburg / Herr Jean D., Vevey / Herr Albert D., Vevey / Herr Armand D., Penthalaz / 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., Gümliigen / 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., Stäfa / Fräulein Germaine Marie G., La Tour-de-Peilz / Herr Roger G., Loney / 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., Herr Gérard H., Les Diablerets / Louise Helfferich 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 / Frau Ginette I., Pully / 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 / Idryma Georges Katingo Lemos Stiftung, Lausanne / Frau Alice K., Grandvaux / Frau Rose K., Crans-près-Céligny / Kodak SA, Lausanne / La Baloise Assurances, Basel / La Boutique d'Occasions, Lausanne / La Genevoise Assurances, Genf / Herr und Frau L.-S., Lausanne / Herr Roger L., Lausanne / Frau Sandra L.T., Lausanne/ Frau Alice L., Payerne / Leclanché SA, Yverdon / Lemo SA, Ecublens / Herr Jean-Pierre L., Bournens / Frau Connie E.F. L., Zürich / Ligue genevoise contre le cancer, Genf / Ligue tessinoise contre le cancer, Locarno / 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, Penthalaz / 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 Ernest P., Orbe / Publicitas SA, Lausanne / Ramelet SA, Lausanne / Ramelet SA, 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., Metmenstetten / 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 Conversion-sur-Lutry / Herr Carlo S., Montreux / Herr G.A. S., Lausanne / Scheuchzer SA, Lausanne / Herr Robert Charles S., Laupen / 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 / Sica 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 / Trophée Ago, Loney/ Herr Georges T., Lausanne / Herr Alain T., Bex / Frau Anne-Marie U., La Chaux-de-Fonds / Kanton Uri / Fräuleine 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.G.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.

> Bearbeitung Claudine Ravussin
> Photographien © : Titelseite, 9, 11, 21, 24 EPFL SV ISREC / S. 6, 13, 15, 17, 18, 28 Universität Lausanne / S. 26 Universität Genf / S. 30 IGR, Paris + Rechte vorbehalten
