

JAHRESBERICHT 2013

DIE ISREC STIFTUNG

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

INHALT

Editorial > S. 1

Vorwort des Präsidenten des Stiftungsrats

Krebsforschung > S. 2-3

Krebs in Zahlen / Sehr ermutigende Ergebnisse / Entwicklung der Sterblichkeit bei Krebs in der Schweiz (1992-2011)

Highlights des Jahres 2013 > S. 4

Von der ISREC Stiftung unterstützte oder zu ihren Gunsten organisierte Events

AGORA – Krebszentrum > S. 5

Projekt / Kalender

Unterstützte Projekte > S. 6-7

Summer Research Program

Stipendien > Wissenschaftlicher Nachwuchs > S. 8-23

„Zweckgebundene Stipendien“ / „ISREC Stipendien“

ISREC Lehrstühle > S. 24-25

Translationelle Onkologie

Fonds Translationelle Krebsforschung > S. 26-37

Stammzellen / Glioblastom / Krebsimmuntherapie / Sarkom

Organisation > S. 38-39

Stiftungsrat / Wissenschaftlicher Rat / Direktion / Rechnungsrevision

Finanzen > S. 40

Ihre Unterstützung der ISREC Stiftung > S. 41

Eine Spende leisten / Steuerliche Abzüge / Steuerliche Belastung

Goldbuch > Danksagung > S. 42

EDITORIAL

IM JUBILÄUMSJAHR

VORWORT DES PRÄSIDENTEN DES STIFTUNGSRATS

Die Stiftung und das Institut ISREC sind im Juni 2013 in ihr fünfzigstes Jahr des Bestehens im Dienste der Krebsforschung gestartet. Das Jubiläum steht für ein konstantes Engagement für die Forschung zur Bekämpfung dieser Krankheit, die auch heute noch eine der grössten gesellschaftlichen Herausforderungen darstellt.

Wir heissen zwei neue Mitglieder herzlich willkommen: Im Mai trat Frau Martine Brunschwigg-Graf unseren Stiftungsrat bei und im August übernahm Professor Francis-Luc Perret die Direktion der Stiftung.

Seit September hat die Stiftung ihren neuen Geschäftssitz auf dem Gelände des Universitätsspitals (CHUV), in der Nähe des zukünftigen AGORA-Krebszentrums. Dieses Grossprojekt, in dem die Stiftung als Bauherrin beteiligt ist, hat unsere Priorität. AGORA wird ein wichtiger und einzigartiger Gebäudeteil im neuen Schweizer Krebszentrum sein. Mehr als 300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler werden dort auf einer Fläche von 12.000 m² und ab 2017 arbeiten können. Das der translationellen Forschung gewidmete Zentrum, wird interdisziplinäre Teams bestehend aus Ärzten, Biologen, Immunologen, Bioinformatiker und Bioingenieure verschiedener Partnerinstitutionen beherbergen. Ihr ständiger und intensiver Austausch wird es erlauben, die Entwicklung von neuen Therapien für den Patienten zu beschleunigen.

Zusätzlich zu den der translationellen Forschung zugewiesenen Mitteln, konnte auch der wissenschaftliche Nachwuchs - wie jedes Jahr - von unserer Unterstützung profitieren. Stipendien wurden an Studentinnen und Studenten des Sommerprogramms der UNIL/EPFL sowie an Doktoranden, die an den Programmen „molecular life sciences“ (EPFL) und „Krebs und Immunologie“ (UNIL) teilnehmen, 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 insbesondere bei Lymphomen, Glioblastoma, Leukämie, Melanom, Sarkom oder bei Lungenkrebs erlauben.

Weitere Herausforderungen zur Bewältigung des Krebses gilt es anzugehen. Auch in Zukunft zählt die ISREC Stiftung auf die Unterstützung eines jeden Einzelnen, damit sie ihre Mission erfolgreich weiterführen kann. Zum Schluss möchte ich Ihnen für Ihr Vertrauen herzlich danken. Ihr Engagement für unsere Sache ist zentral und für die Realisierung unserer Projekte 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 für 2010 - National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2013).

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: EURO CARE 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 (- 27.9 % zwischen 1992 und 2011).

Bei Frauen ist Brustkrebs der am häufigsten vorkommende Krebs (Todesfälle 2011), gefolgt von Lungen- (2. Stelle) sowie Dickdarm- und Mastdarmkrebs (3. Stelle). Bei der Diagnose (Inzidenz 2010): 1) Brust, 2) Dickdarm und Mastdarm, 3) Lunge, 4) Hautmelanom. (Quellen: BFS, NICER, 2013).

Bei Männern ist Lungenkrebs der am häufigsten vorkommende (Todesfälle 2011), gefolgt von Prostata- (2. Stelle) sowie Dickdarm- und Mastdarmkrebs (3. Stelle). Bei der Diagnose (Inzidenz 2010): 1) Prostata, 2) Lunge, 3) Dickdarm und Mastdarm und 4) Hautmelanom. (Quellen: BFS, NICER, 2013).

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.

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.

Es ist zu bemerken, dass 1990 bei schätzungsweise 140'000 in der Schweiz lebenden Menschen eine Krebsdiagnose gestellt wurde („cancer survivors“). Diese Zahl hat seither stetig zugenommen. 2010 waren es schon fast 300'000 Menschen (Quelle: Oncosuisse).

KREBSFORSCHUNG

ENTWICKLUNG DER STERBLICHKEIT BEI KREBS IN DER SCHWEIZ (1992 – 2011)

Todesfälle 2011		Alters-Standardisierte* Sterbeziffer / 100'000 Einwohner Differenz (%) 1992-2011
Alle Krebskrankheiten	16462	-27.9
Lunge, Bronchien (Frauen)	1150	54.8
Leber, Gallengänge	632	7.7
Gehirn	514	4.0
Pankreas	1119	-3.1
Speiseröhre	454	-4.8
Melanom	306	-10.3
Dickdarm und Mastdarm	1767	-29.6
Blase	553	-31.7
Gebärmutter, Eierstock, Adnexe	673	-32.0
Multiples Myelom	293	-34.3
Lunge, Bronchien (Männer)	2035	-38.1
Brust (Frauen)	1371	-38.3
Prostata	1366	-38.9
Kehlkopf (Männer)	83	-46.7
Magen	536	-53.1
Gebärmutterhals	91	-57.1
Hoden	13	-62.5
Hodgkins Lymphom	19	-75.0

-90.0 -70.0 -50.0 -30.0 -10.0 10.0 30.0 50.0 70.0 90.0

* Standardbevölkerung Europa
Quelle: Bundesamt für Statistik, Neuchâtel

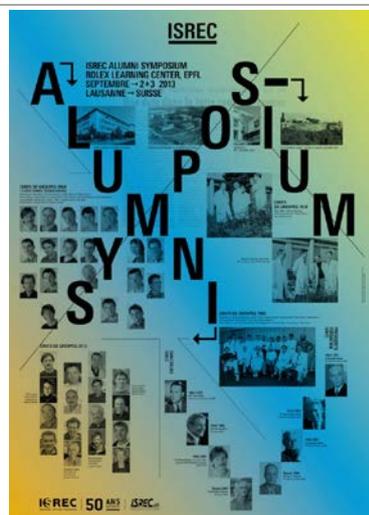
HIGHLIGHTS DES JAHRES 2013

ZWEI EVENTS, DIE VON DER ISREC STIFTUNG UNTERSTÜTZT WURDEN:

Gordon research conferences - Stammzellen und Krebs

21. - 26. April, 2013, Les Diablerets, Schweiz

Bei dieser Konferenz wurden die neuesten Forschungsarbeiten über die molekularen, zellulären und genetischen Mechanismen der Selbsterneuerung von normalen Stammzellen und Tumorstammzellen vorgestellt und diskutiert. Die Konferenz wurde von Professor Andreas Trumpp (Heidelberg) und Professor Len Zon (Boston) organisiert. Mehr als 140 Teilnehmerinnen und Teilnehmer diskutierten mit 26 international renommierten SprecherInnen und ExpertInnen die neuesten Ergebnisse und Entwicklungen im Bezug auf die Bedeutung von Krebsstammzellen für die Tumorentstehung, Tumorprogression und Metastasierung. Die Konferenz erhielt aussergewöhnlich positive Rückmeldungen und sie wird nach der Durchführung 2015 in Kalifornien im Jahre 2017 wieder nach Les Diablerets zurückkehren.



Alumni Symposium

2. - 3. September 2013 – Rolex Learning Center, EPFL, Lausanne

Positive Bilanz für dieses Symposium, das mehr als 300 ForscherInnen und WissenschaftlerInnen, die heute oder früher einmal Teil der ISREC (Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung) Gemeinschaft waren, darunter auch zwei Nobelpreise, zusammengebracht hat. Diese ausserordentliche Veranstaltung markiert den Beginn des 50-jährigen Jubiläums der ISREC Stiftung und des Instituts ISREC@EPFL und reflektiert nicht nur die durchgeführten Forschungsaktivitäten, sondern gibt auch einen Ausblick über die wichtigen und zukünftigen Projekte im Kampf gegen den Krebs, darunter insbesondere das Projekt AGORA. Während den zwei Tagen wurden an den Konferenzen die Themen der Kontrolle der Zellteilung, der Zellproliferation und der Stammzellen diskutiert.

ZU GUNSTEN DER ISREC STIFTUNG ORGANISIERTE EVENTS IM 2013

Brunch Institut Florimont, Genf

Event organisiert am 1. Juni 2013 von den Eltern der Studenten des Instituts Florimont Genf, um Gelder für die Krebsforschung zu sammeln. Nach dem Brunch wurden CHF 3'300.- gespendet.

AGO Trophäe, Lonay

Die dritte Auflage dieses Events in Erinnerung an ihren an Krebs verstorbenen Freund Agostino wurde von 50 Freiwilligen vorbereitet. Circa 500 Personen haben an den verschiedenen in Lonay am 30. Juni 2013 organisierten Aktivitäten und 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 sechzehnten Auflage des Rennens „Corcelles-le-Jorat“, das am 24. und 25. August 2013 stattfand, konnte ein Beitrag von CHF 1'000.- der Stiftung überwiesen werden.

AGORA - KREBSZENTRUM

DIE ISREC STIFTUNG, BAUHERRIN

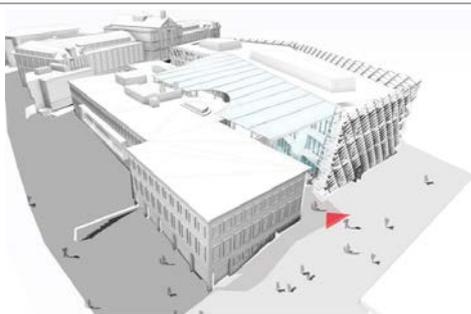
Das zukünftige AGORA – Krebszentrum, mit Standort auf dem Gelände des CHUV, wird der Mittelpunkt des neuen Schweizer Krebszentrums, dessen Führung von CHUV, UNIL, EPFL und der ISREC Stiftung wahrgenommen wird. An einem Ort, wo sich die Grundlagenforschung und die klinische Forschung treffen, um Lösungen für die vielen Herausforderungen zu finden, die der Krebs mit sich bringt. Ein Ort, der auch Wissenschaftler und Kliniker anderer Institutionen beherbergen wird, insbesondere des Universitätsspitals Genf.



Projekt des Gewinners des Architekturwettbewerbs: Behnisch Architekten, Stuttgart

Projekt

Unter den zweiundzwanzig eingegangenen und ausgewerteten Projekten hat ein Expertenteam in einer ersten Phase acht Kandidaten ausgewählt. Vier Büros wurden dann mit der Entwicklung eines detaillierten Entwurfs beauftragt. Das Expertenteam hat schliesslich einstimmig im Januar 2013 das Architekturbüro Behnisch als Sieger ernannt.



Atrium: Aussenansicht



Innenansicht

Kalender

April 2014:	Eingabe des Antrages für die Baugenehmigung
Mai 2014:	Start der öffentlichen Ausschreibung für den Bau des Gebäudes als Generalunternehmen
August 2014:	Zuschlag für den Bauauftrag an Generalunternehmen
September 2014:	Vergabe des Bauauftrages an Generalunternehmen
Oktober 2014:	Start der Bauarbeiten, unter Vorbehalt der Erteilung der Baugenehmigung
Februar 2017:	Inbetriebnahme des AGORA-Gebäudes

UNTERSTÜTZTE PROJEKTE

SUMMER RESEARCH PROGRAM (SRP)

Zum sechsten Mal hat die ISREC Stiftung dieses Jahr während acht Wochen (vom 4. Juli bis 28. August 2013) 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 27. August 2013 auf dem EPFL Campus vorstellen.



Foto: Teilnehmende Studenten am Symposium des von UNIL und EPFL gemeinsam organisierten Sommerprogramms 2013

SRP - BEHANDELTE THEMEN

Shadrack Osei **Frimpong**

Gruppe Prof. Didier Trono – EPFL/SV/GHI

Entschlüsselung der Kinetik der durch KRAB-ZFP-vermittelten Expression und Repression
KRAB ZFP = Krüppel-associated box domain-zinc finger proteins

Diane **Libert**

Gruppe Prof. Viesturs Simanis – EPFL/SV/ISREC

Analyse der Zellteilung der Spalthefe

Vivian **Liu**

Gruppe Prof. Pierre Gönczy – EPFL/SV/ISREC

Zentriolenvererbung und ektopische Biogenese

Aline **Marino do Nascimento**

Gruppe Prof. Liliane Michalik – UNIL/CIG

Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten des Melanoms: Eine vielversprechende MEK-Inhibierung in BRAF-Hemmstoff-resistenten Zellen

Ben **Mormann**

Gruppe Prof. Joachim Lingner – EPFL/SV/ISREC

Charakterisierung von MRE11

Aparna **Pandey**

Gruppe Prof. David Gatfield – UNIL/CIG

Regulation der zirkadianen Genexpression durch microRNA

Richard **Park**

Gruppe Prof. Yann Barrandon – UNIL/CHUV

Charakterisierung der Haut von SPINK5 Knockout-Mäusen
SPINK5 = serine peptidase inhibitor, Kazal type 5

Rouhallah **Ramezanifard**

Gruppe Prof. Melody Swartz – EPFL/SV/IBI

In vitro Untersuchungen zur Aktivierung von HDF und Krebszellenmigration, herbeigeführt durch VEGF-A und VEGF-C

HDF = Human dermal fibroblast

VEGF = vascular endothelial growth factor

Lara **Seidman**

Gruppe Prof. Winship Herr – UNIL/CIG

Die Rolle der HCF-1 in der Leberentwicklung

HCF = host cell factor

Hélène **Tubeuf**

Gruppe Prof. Nicolas Mermoud – UNIL/Institut für biotechnologie

Polyadenylierung und Expression eines Transgens unter der Kontrolle des RNA Polymerase I Promotors in der Transposition

Florence **Winteler**

Gruppe Prof. Yann Barrandon – EPFL/SV/IBI

Charakterisierung von embryonalen epithelialen Thymuszellen der Ratte

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 Telomere 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 telomerverlängernden 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 Telosom) in verschiedenen Zellstadien verändert, zum Beispiel während des Zellzyklus oder nach einer Telomerverkürzung.

Schlussbericht: Quantitatives Telomer-Isolationsprotokoll (Q-TIP): Entschlüsselung der molekularen Zusammensetzung von Telomeren in verschiedenen Zellstadien

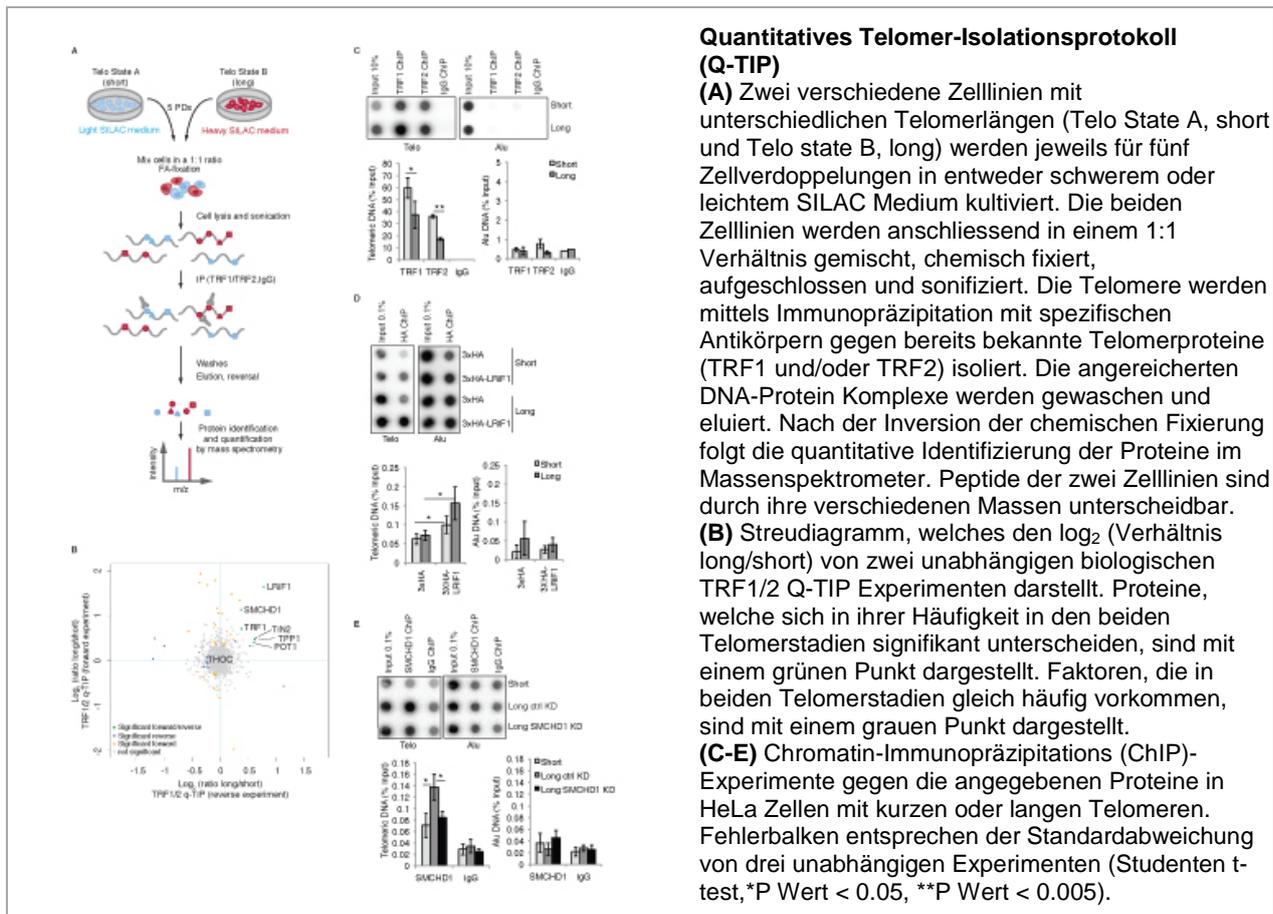
Für die Identifizierung von telomerbindenden Proteinen entwickelten wir eine Methode zur Isolierung von Telomeren, das quantitative Telomer-Isolationsprotokoll (Q-TIP). In dieser Methode wird Chromatin chemisch fixiert und Telomere werden anschliessend mithilfe von Antikörpern gegen zwei telomerspezifische Proteine, TRF1 und TRF2, isoliert.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

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 Proteinen, wie wir anhand der Detektion des telomerspezifischen Shelterin Komplexes und anderer bekannten Telosomkomponenten bestätigen konnten.

Wir haben q-TIP an humanen Krebszellen mit langen und kurzen Telomeren angewendet und damit quantitative Unterschiede der Proteinzusammensetzung in den beiden Stadien festgestellt. Diese Unterschiede konnten wir mittels komplementärer Methoden validieren. Zudem haben wir neue telomerbindende Faktoren entdeckt, worunter einige vorzugsweise an lange Telomere binden. Mithilfe alternativer Methoden haben wir für einige der neu isolierten Proteine (SMCHD1, LRIF1, THO Komplex) bereits deren Interaktion mit Telomeren bestätigt. Zudem sehen wir eine signifikante Veränderung der Proteinzusammensetzung von Telomeren in Zellen mit stark reduzierter Menge eines der neu entdeckten Proteine, SMCHD1. Dies deutet darauf hin, dass SMCHD1 in den Telomeren eine wichtige Funktion hat.

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 Zellen 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, dank verbesserter Chemotherapie 80% aller T-ALL Patienten zu heilen, rezidive Patienten haben jedoch eine schlechte Prognose. Deshalb ist es von besonderer Bedeutung, die molekularen Signalwege, die der Entwicklung dieser Krankheit, aber auch der Behandlung von Rückfallpatienten 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 pädiatrischen 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 einen transkriptionellen Repressor kodiert, einen Faktor, der normalerweise die Expression anderer Gene unterdrückt. Wir haben begonnen, die Funktion von *Hes1* in verschiedenen T-ALL Mausmodellen zu untersuchen. Das Ziel meiner Forschungsarbeit ist es, herauszufinden, ob *Hes1* die Entwicklung und die Aufrechterhaltung der von NOTCH1 induzierten T-Zell Leukämie beeinflusst, sowie die molekulare Funktion von *Hes1* in diesem Zusammenhang zu charakterisieren.

Schlussbericht

T-Zellleukämie kann im Mausmodell durch die Expression einer verkürzten Form von NOTCH1, der intrazellulären Domäne von Notch1 (NICD), induziert werden. NICD kann entweder mithilfe von gewebespezifischen Promotoren oder mittels Retroviren in hämatopoietischen Stammzellen exprimiert werden. Man kann zwischen einem Früh- und einem Spätstadium der Leukämie im retroviralen Modell unterscheiden (1).

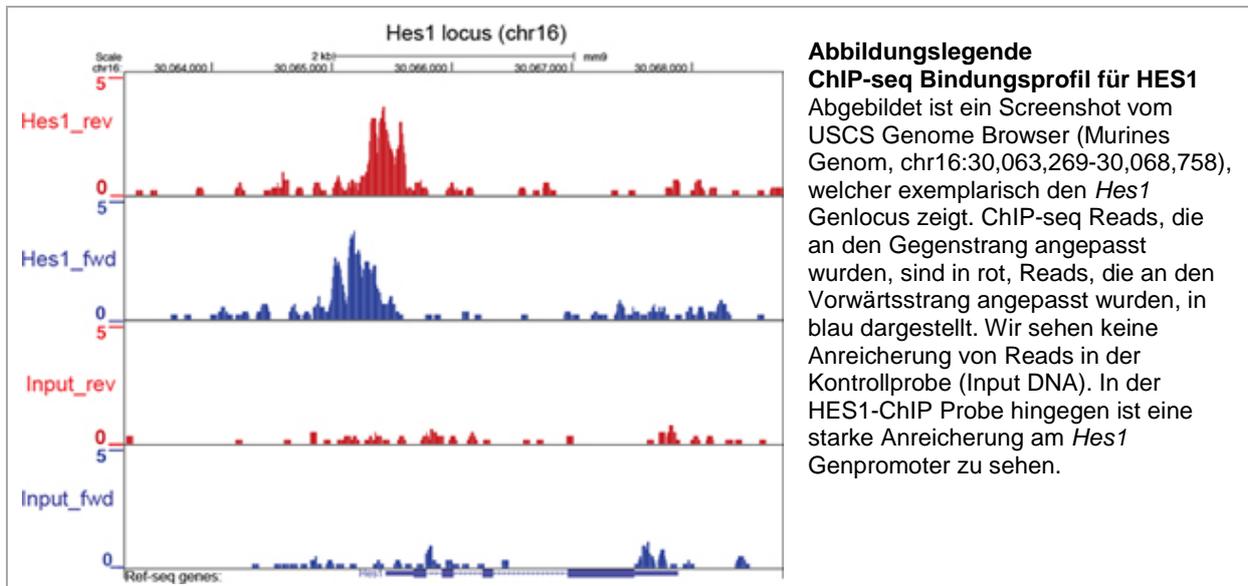
Unsere Studien zeigen, dass *Hes1* den Krankheitsverlauf im frühen aber nicht im späten Stadium der Krankheit beeinflussen kann. Deshalb haben wir uns entschlossen, die genregulatorischen Netzwerke, die von *Hes1* im Frühstadium beeinflusst werden könnten, mittels ChIP-seq und RNA-seq zu untersuchen. Die Abbildung zeigt ein typisches Bindungsprofil von *Hes1* am eigenen Promoter. Diese Bindungsprofile wurden für eine grosse Anzahl von Genen in den regulatorischen Netzwerken untersucht.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Wenn wir die Genexpressionsprofile von Zellen, die Hes1 enthalten (WT), und von Zellen, die Hes1 durch eine genetische Veränderung verloren haben (Δ Hes1), miteinander vergleichen, finden wir 1268 differentiell exprimierte Gene. Unter allen diesen Genen sind 75 Gene in WT Zellen unterdrückt. Diese würden direkte Zielgene darstellen, wenn man davon ausgeht, dass Hes1 als transkriptioneller Repressor fungiert. Hingegen sind 1193 Gene in WT Zellen verstärkt exprimiert. Möglicherweise können sie durch indirekte Regulationsmechanismen gesteuert werden. Überraschenderweise sind vermeintliche direkte Zielgene nicht signifikant mit einer Gen-Ontologie (GO) Kategorie assoziiert. Die Gen-Ontologie definiert einheitliche, strukturierte und kontrollierte Begriffe zur Annotierung von Genen, Genprodukten und -sequenzen, die Genprodukte anhand ihrer zugehörigen biologischen Prozesse, zellulären Komponenten und molekularen Funktionen speziesunabhängig beschreiben. Wir konnten hingegen den indirekt regulierten Genen fünf signifikante GO Kategorien zuordnen, die z.B. Regulation der Transkription, Zellteilung und DNA Reparatur beinhalten. Mittels ChIP-seq Analyse haben wir 37 Gene identifiziert, die von Hes1 direkt reguliert werden könnten. Durch die Kombination dieser Methode und der RNA-seq möchten wir direkte und indirekte Zielgene von Hes1 identifizieren, die die Entwicklung von T-ALL beeinflussen.

Wir haben auch die Funktion von HES1 in humaner T-ALL untersucht und konnten zeigen, dass die Überexpression von zwei verschiedenen dominant-negativen Versionen von HES1 in humanen T-ALL Zelllinien (T-ALL, CUTL-1) weder Zellteilung noch Zelltod beeinflusst. Dieses Resultat unterstreicht, dass der transkriptionelle Repressor Hes1 keinen Einfluss auf vollständig transformierte leukämische Zellen hat.

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass *Hes1* keinen Einfluss auf die Aufrechterhaltung der T-Zellleukämie in der Maus und im Menschen hat. Jedoch scheint die Rolle von *Hes1* im Frühstadium der Krankheitsentwicklung sehr komplex zu sein. Wie ich durch meine Analysen zeigen konnte, beinhaltet sie höchstwahrscheinlich direkte und indirekte Genregulationsmechanismen.



Referenz

- Li, X., Gounari, F., Protopopov, A., Khazaie, K., von Boehmer, H. (2008). Oncogenesis of T-ALL and nonmalignant consequences of overexpressing intracellular NOTCH1. *J. Exp. Med.* 205, 2851-2861.

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, UNIL) durch.

Einführung

Ziel des Projektes 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 können mit Tumorzellen interagieren. 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 verringern. 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.

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.

Resultate nach dem zweiten Jahr: Die Haut weist viele Unterschiede zwischen verschiedenen menschlichen Populationen auf: Neben Pigmentierungsunterschieden, die durch das Vorhandensein von Polymorphismen in den Pigmentierungsgenen entstehen,

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

gibt es andere physiologische Unterschiede in der Hautstruktur, deren genetischer Hintergrund noch nicht aufgeklärt ist. Zum Beispiel gibt es zwischen der afrikanischen und der kaukasischen / asiatischen Bevölkerung zelluläre und biochemische Unterschiede in der Zusammensetzung der äusseren Epidermisschichten.

Aus pathologischer Sicht sind die Unterschiede zwischen den Populationen interessant. Die Veranlagung für Hautkrebs (Basalzellkarzinom (BCC), Plattenepithelkarzinom (SCC) und Melanom) ist bei Kaukasiern viel höher als in anderen Bevölkerungsgruppen.

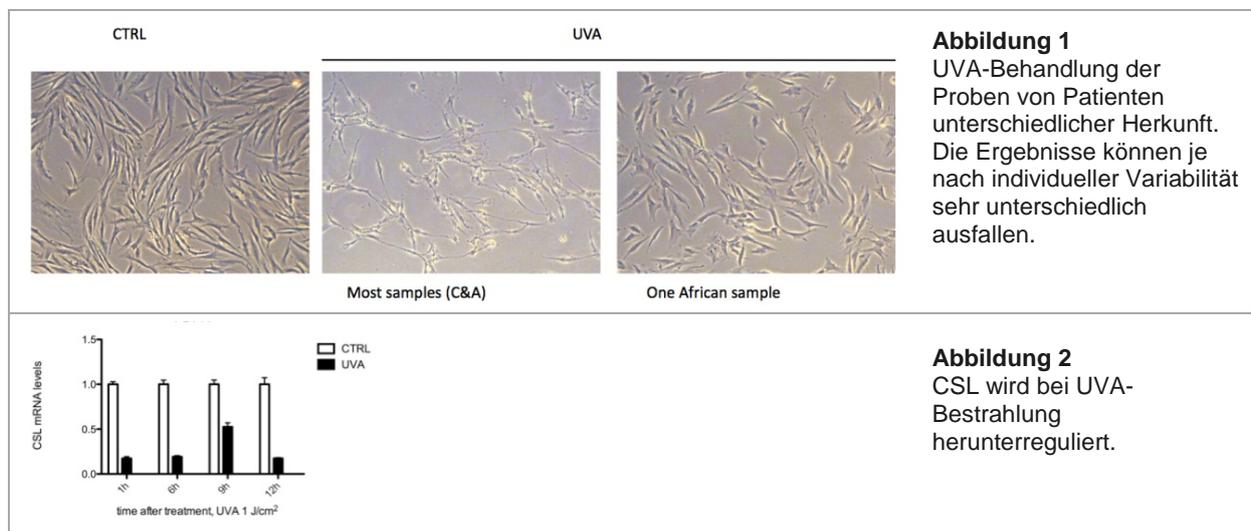
Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Hautkrebs sind von einer Population zur anderen unterschiedlich: Zum Beispiel ist der Hauptrisikofaktor für die kaukasische Bevölkerung die UVA-Exposition, für die afrikanische Bevölkerung aber das Vorhandensein von hypertrophen Narben und Keloiden.

Sowohl UVA-Exposition als auch die Wundheilung verursachen eine starke Fibroblastenaktivierung. Zudem wird die Anwesenheit von aktivierten Fibroblasten, auch CAF genannt, mit dem Auftreten und Fortbestehen von Hautkrebs in Verbindung gebracht. Daher haben wir die Hypothese aufgestellt, dass als Antwort auf die unterschiedlichen Belastungen wie auch beim Auftreten von Krebs gemeinsame Wege an der Fibroblastenaktivierung beteiligt sind.

Im zweiten Jahr des Projektes konzentrierten wir uns auf die Rolle des Notch-CSL-Signalweges bei der Umwandlung von Fibroblasten in CAF. Wir haben bereits gezeigt, dass CSL nach einer UVA-Bestrahlung unterdrückt wird. Wir untersuchen nun die Reaktion der primären humanen Hautfibroblasten auf verschiedene Reize, die oxidativen Stress, Fibrose und UVA-Exposition nachahmen. Wir versuchen erstens, die Modulation der CSL als Reaktion auf die verschiedenen Reize und zweitens, die molekularen Signalwege, die für diese Modulation verantwortlich sind, zu verstehen.

Wir haben auch zwischen den Populationen einige genetische Unterschiede im CSL-Locus festgestellt. Diese scheinen direkt an unterschiedliche Fähigkeiten verschiedener Transkriptionsfaktoren, die CSL-Expression zu modulieren, geknüpft zu sein. Wir untersuchen derzeit, ob Zellen aus verschiedenen Populationen eine unterschiedliche Reaktion auf UVA-Bestrahlung haben.

Bis jetzt haben wir gezeigt, dass CSL sowohl nach einer UVA-Bestrahlung als auch nach dem Auftreten von pro-fibroblastischen Signalen herunterreguliert wird. Wir untersuchen nun die vorgeschalteten Signalwege, die diese Reize mit der CSL-Heruntermodulierung verknüpfen, um zu verstehen, ob ein Eingriff in diese Wege zur Hautkrebsprävention beitragen könnte, indem die Antwort von mesenchymalen Zellen auf Stress geändert wird.



STIPENDIEN

STIPENDIUM „KREBS UND IMMUNOLOGIE“

Die Rolle des Notch-Rezeptors in der Differenzierung von CD4 T_H17-Zellen 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, UNIL) durch.

Einleitung

Wir untersuchen die Rolle der Expression von Notch1 und Notch2 in der Differenzierung von T_H17 Zellen und deren Auswirkung auf T_H17 Zellen in einer Tumormikroumgebung. Die Rolle von T_H17-Zellen bei Krebs hängt vom Gesamtzusammenhang ab; sowohl Förderung als auch Hemmung des Tumorwachstums wurden beschrieben. Die Rolle des Notch-Rezeptorsignalweges in der T_H17 Zelldifferenzierung wird in vivo im Mausmodell mit B16 Melanomzellen untersucht werden. In diesem System wurde ein Einfluss der IL-17 Sekretion durch T_H17 Zellen auf das Tumorwachstum beschrieben. In Mäusen mit einer spezifischen Zellablation von Notch1, Notch2 oder des Transkriptionsrepressors RBP-Jk werden B16 Melanomzellen injiziert werden, um die Rolle des Notch-Rezeptorsignalweges in der T_H17 Zelldifferenzierung und in der Tumorentwicklung zu verstehen.

Resultate nach dem zweiten Jahr

Als erstes führten wir Experimente zur Analyse der Rolle des Notch-Rezeptors in T_H17 Zellen durch. Die Abwesenheit von Notch1 und Notch2 auf T Zellen beeinträchtigte die T_H17 Zelldifferenzierung nicht. Dieses Resultat könnte auf ein Umgehen des Notch-Rezeptorsignalweges als Folge der starken T_H17 Polarisierung unter in vitro Bedingungen zurückzuführen sein.

Um eine mögliche Rolle des Notch-Rezeptorsignalweges in der T_H17 Zelldifferenzierung in vivo zu untersuchen wurden Mäuse ohne Notch1 und Notch2 in den T-Zellen (N1N2^{ΔCD4Cre}) sowie die entsprechenden Kontrollen (N1N2^{lox/lox}) mit B16 Melanomzellen injiziert und das Tumorwachstum wurde während 15 Tagen verfolgt. In N1N2^{ΔCD4Cre}-Mäusen wurde ein verzögertes Tumorwachstum beobachtet, welches in Korrelation stand mit erhöhten intrazellulären IL-17A und IFN-γ Spiegeln in CD4⁺ T Zellen in tumordrainierenden Lymphknoten (TDLN) (Abbildung 1).

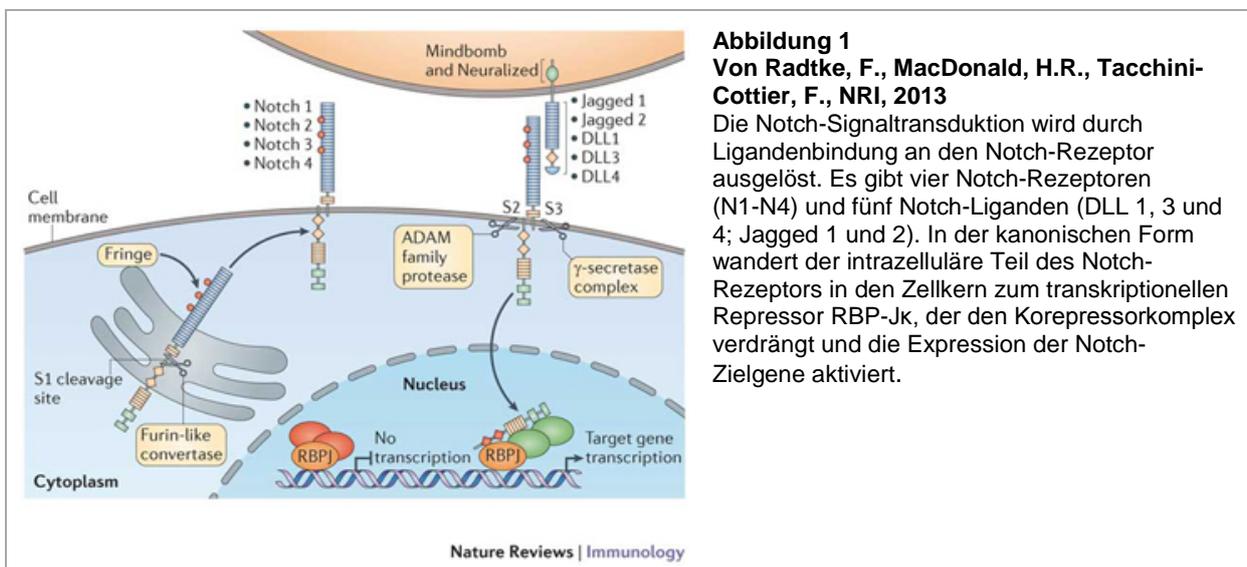


Abbildung 1
Von Radtke, F., MacDonald, H.R., Tacchini-Cottier, F., NRI, 2013

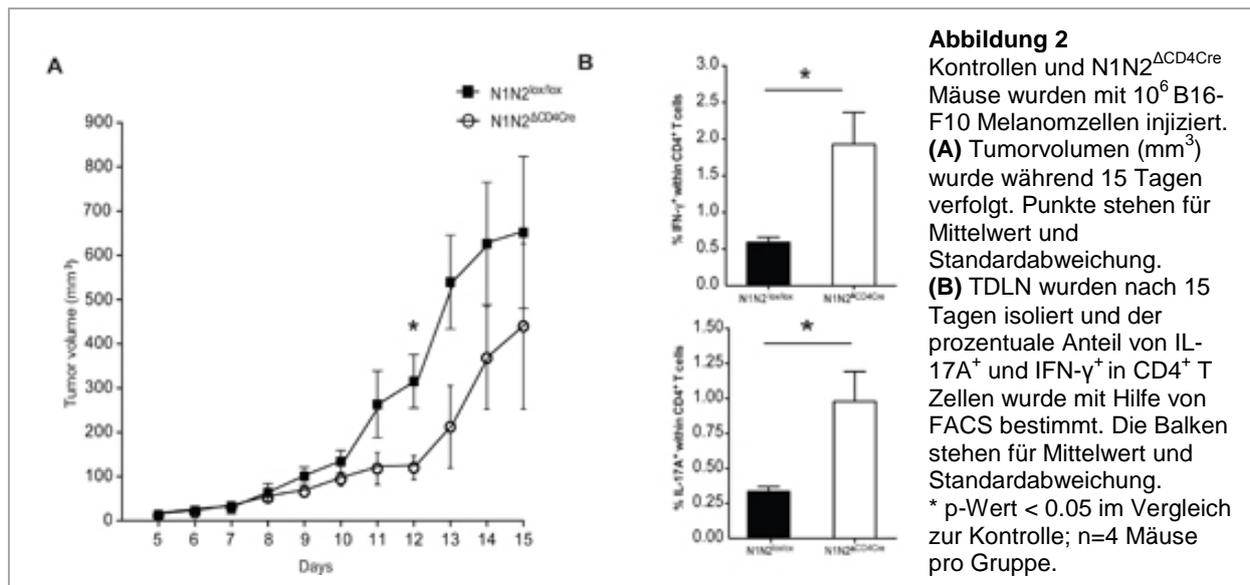
Die Notch-Signaltransduktion wird durch Ligandenbindung an den Notch-Rezeptor ausgelöst. Es gibt vier Notch-Rezeptoren (N1-N4) und fünf Notch-Liganden (DLL 1, 3 und 4; Jagged 1 und 2). In der kanonischen Form wandert der intrazelluläre Teil des Notch-Rezeptors in den Zellkern zum transkriptionellen Repressor RBP-Jk, der den Korepressorkomplex verdrängt und die Expression der Notch-Zielgene aktiviert.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Zur weiteren Charakterisierung einer potentiellen Rolle des Notch-Rezeptorsignalweges in der T_H17 Zelldifferenzierung injizierten wir $N1N2^{\Delta CD4Cre}$ -Mäuse sowie die entsprechenden Kontrollen mit Ovalbumin (OVA) in komplettem Freund-Adjuvans (KFA), einem starken Auslöser der T_H17 Zelldifferenzierung. Eine Zunahme des intrazellulären IL-17A Spiegels in $CD4^+$ T Zellen wurde nach 9 Tagen auch in drainierenden Lymphknoten (dLN) beobachtet. Interessanterweise ging nach in vitro OVA Restimulierung die IL-17A Sekretion in dLN Zellen von $N1N2^{\Delta CD4Cre}$ im Vergleich zu Kontrollmäusen stark zurück. Diese Resultate zeigen, dass der Notch-Rezeptorsignalweg eine zentrale Rolle in der T_H17 Zelldifferenzierung spielt. Es muss jedoch noch untersucht werden, ob IL-17A in vivo im experimentellen Melanommodell sekretiert wird (Abbildung 2).

Offene Fragen

Um die Rolle des Notch-Rezeptorsignalweges in der Ausscheidung von IL-17A besser zu verstehen werden wir B16-OVA Melanomzellen injizieren und die Sekretion von $N1N2^{\Delta CD4Cre}$ T_H17 in TDLN nach Restimulierung mit OVA untersuchen. Im Weiteren wollen wir untersuchen, wie sich der Einfluss des Notch- Rezeptorsignalweges auf die T_H17 Zelldifferenzierung auf die Anwesenheit und Funktion von Treg Zellen sowohl in TDLN als auch im Tumor selbst auswirkt.



STIPENDIEN

STIPENDIUM „KREBS UND IMMUNOLOGIE“ Interaktionen zwischen T Lymphozyten und 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 die wichtigsten, anti-Tumoraktivität besitzende, Immunzellen. Bei Hautkrebspatienten können sie in das Tumorgewebe einwandern und die Hautkrebszellen zerstören (Pittet et al., 1999; Romero et al., 1998; Zippelius et al., 2002). Doch leider zerstört die Immunantwort den Tumor oft nicht vollständig und viele Patienten werden rückfällig.

Wir untersuchen den Dialog zwischen der Tumorzelle und den in den Tumor eingewanderten zytotoxischen T-Zellen. Um wichtige Interaktionen zwischen diesen beiden Akteuren zu identifizieren, haben wir ein Co-Kultursystem aus zytotoxischen CD8+ T-Zellen und Melanomzellen als Model gewählt. Wir sind besonders daran interessiert zu ermitteln, wie die Melanomzellen reagieren und welche Mechanismen sie mobilisieren, um zu überleben. 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 zwei Jahren

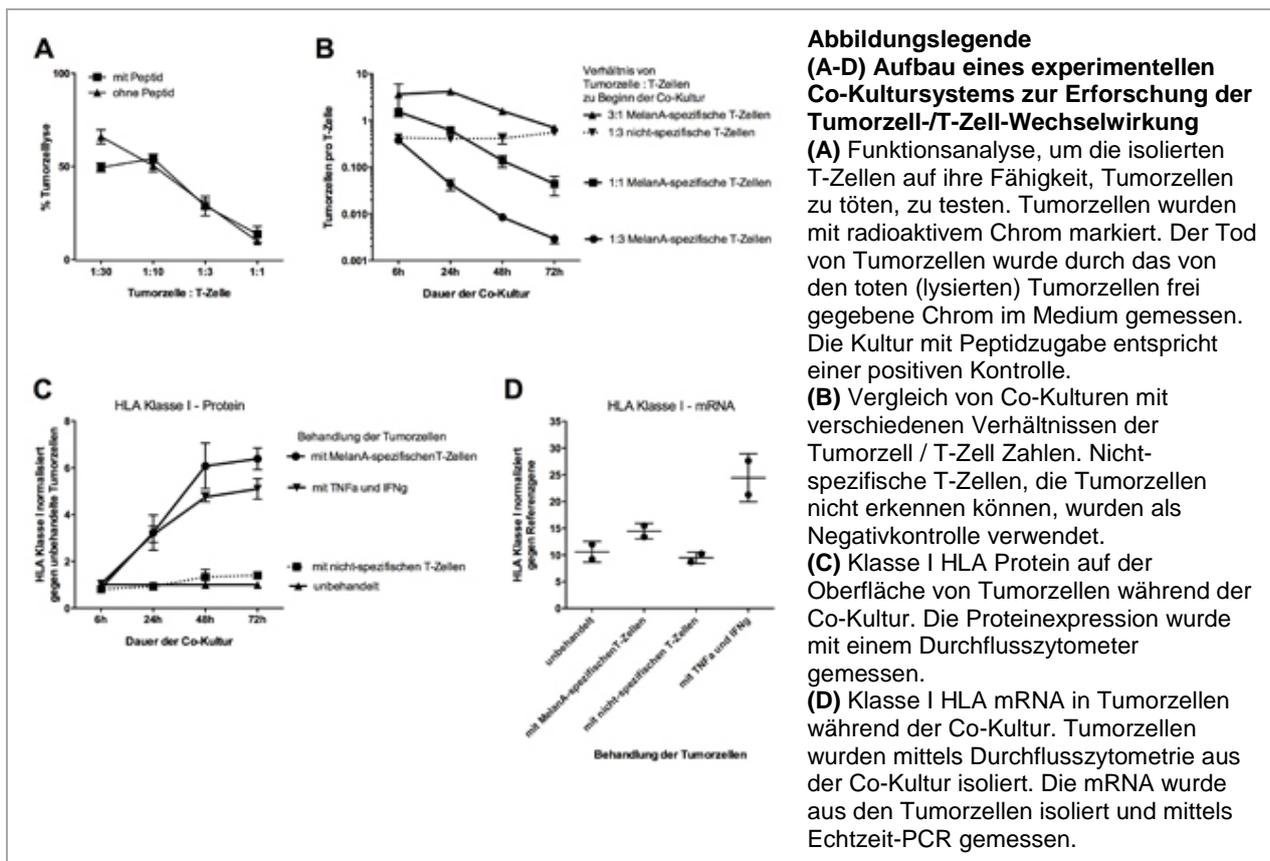
Wir haben Co-Kulturen von vier verschiedenen Hautkrebspatienten etabliert. Im Vorfeld dieses Projektes haben wir die Tumorzelllinien aus Metastasen und Tumor-infiltrierten Lymphknoten hergestellt. Zum Zeitpunkt der Co-Kultur waren die Tumorzelllinien weniger als sechs Monate in Kultur. Die Wahl der tumorspezifischen T-Zellen basierte auf Tests, die die Fähigkeit der T-Zellen, Tumorzellen zu erkennen und zu töten, einschätzen (Abbildung A). Unterschiedliche Verhältnisse von Tumorzell- / T-Zell-Zahlen wurden in Kulturschalen ausgesät und zu vier verschiedenen Zeitpunkten, zwischen 6 Stunden und 3 Tagen, analysiert (Abbildung B).

Um die Funktionsfähigkeit des Co-Kultursystems zu testen, wurden die Tumorzellen, welche die Co-Kultur überlebten, mittels Durchflusszytometrie analysiert. Jede T-Zelle erkennt eine spezifische Oberflächenstruktur (Antigen). Melanomantigene, welche nicht von T-Zellen erkannt wurden, blieben unverändert, so zum Beispiel Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4 (auch bekannt als HMW-MAA) und Membrane Metallo-Endopeptidase (auch bekannt als CALLA). Wie erwartet war das Zielantigen der T-Zellen in unserem System, MelanA, auf den überlebenden Tumorzellen stark reduziert. Dies geschah jedoch unerwartet schnell. Das humane Klasse I Leukozytenantigen (HLA) nahm zu (Abbildung C). Es ist bekannt, dass das von T-Zellen produzierte Interferon gamma eine Zunahme von Klasse I HLA hervorruft. PDL1, ein Ligand, der die Funktion von T-Zellen behindert, war auf der Oberfläche von überlebenden Tumorzellen ebenfalls erhöht. Die Zunahme von PDL1 ist ein bekannter Weg von Tumorzellen, um der Immunantwort zu entkommen.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Auf Grund dieser Experimente wurde eine Kulturbedingung (eine Co-Kulturdauer und ein Verhältnis von Tumorzell- / T-Zell-Zahlen) für Genexpressionsanalysen ausgewählt. Tumorzellen wurden mit Hilfe eines Durchflusszytometers aus der Co-Kultur isoliert und mit quantitativer PCR analysiert.

In Übereinstimmung mit den vorherigen Experimenten hatten die überlebenden Tumorzellen im Vergleich zu unbehandelten Tumorzellen weniger mRNA für MelanA und mehr mRNA für Klasse I HLA und PDL1 (Abbildung D). Das Melanomantigen PMEL (auch bekannt als gp100) war in überlebenden Tumorzellen auch niedriger. PMEL wird vom gleichen Transkriptionsfaktor wie MelanA reguliert.



Zusammenfassung

Wir haben ein autologes Co-Kultursystem aus menschlichen T-Zellen und Tumorzellen aufgebaut. Die Funktionsfähigkeit der Co-Kulturen wurde mittels bekannter Veränderungen in Tumorzellen auf Protein- und mRNA Ebene geprüft. Momentan erarbeiten wir Methoden, mit deren Hilfe über 100 Gene auf einmal in den Co-Kulturen analysiert werden können. Das Ziel ist, neue Moleküle und Signalwege zu identifizieren, die es den Tumorzellen erlauben, dem Immunsystem zu entkommen.

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 im Tumorgewebe, Mobilisierung von neuen (hämatopoietischen) Zellen und/oder Unterstützung von prä-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, UNIL) durch.

Einleitung

Das endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein essentielles Zellorganell, welches Störungen zellulärer Funktionen erkennt und die Homeostase durch Induktion der „Unfolded Protein Response“ (UPR) wiederherstellt. Hypoxie, Nährstoffentzug und pH-Veränderungen, die innerhalb der Tumormasse häufig vorkommen, aktivieren eine Reihe von zellulären Stressreaktionswegen, einschliesslich dieser UPR. Da die ER-Stressreaktion sowohl pro-überlebens als auch pro-apoptotische Signale auslösen kann, ist es wichtig zu verstehen, wie die Modulation der ER-Stressreaktion das Gleichgewicht zwischen diesen Prozessen verändert und zur Krebsentstehung in verschiedenen Gewebetypen beiträgt. Durch zwei Studien konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Multiple-Myeloma-Zellen durch Runterregulierung des UPR-Signalproteins XBP1 gegenüber Bortezomib empfindlich werden (1, 2). Zudem ist die Überexpression von XBP1 allein ausreichend, um die Entstehung eines Multiplen-Myeloma-ähnlichen Syndroms in Mäusen zu fördern (3). Zusammengefasst deuten diese Arbeiten auf eine duale Rolle von XBP1 im Fortschreiten und in der Wirksamkeit der Behandlung von B-Zell-Tumoren hin.

Deshalb kann die Erforschung und Verwendung von Molekülen, die die UPR in Krebszellen auslösen und somit zum Zelltod führen, die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien ermöglichen. HIV-Proteaseinhibitoren (HIV-PI), eine Medikamentengruppe, die die Virusreplikation in HIV-Patienten verringert, besitzen eine anti-tumorale Wirkung. Dies wurde unter anderem in einer Studie durch Modulation der spezifischen UPR in einer Multiplen-Myeloma-Zelllinie bewiesen (4).

Mein Projekt beschäftigt sich mit der Bedeutung der UPR in Tumoren. Ein Schwerpunkt ist die Rolle des IRE1-XBP1 Signalweges im „Diffuse Large B Cell Lymphoma“ (DLBCL). In meinem ersten Bericht zeigte ich bereits, dass der ER-Stresssensor IRE-1 im „Germinal Center B Cell (GCB) Lymphoma“ weniger exprimiert wird als im „Activated B Cell-Like (ABC) Lymphoma“. GCB und ABC sind zwei spezifische Untergruppen der DLBCL. Folglich ist die Produktion des „downstream“-liegenden Transkriptionsfaktors XBP1 in GCB Zelllinien nach Stimulation mit ER-Stress-induzierenden Faktoren erheblich niedriger.

Ergebnisse vom zweiten Jahr

Im Vergleich zum dramatischen Unterschied in der IRE1-XBP1 Expression, zeigt sich der PERK-ATF4 Signalweg in beiden DLBCL Subtypen, ABC und GCB, funktional. Stimulation dieser Zelllinien mit ER-Stress-induzierenden Mitteln (Tunicamycin, Thapsigargin) oder dem HIV-Proteaseinhibitor Nelfinavir führte zu einer ähnlichen Induktion des Transkriptionsfaktors ATF4. Ausserdem ist, im Einklang mit der ATF4 Aktivierung, keine Veränderung im Proteinspiegel der „upstream“-liegenden PERK Kinase zu sehen.

Diese Daten zeigen, dass die GCB Zelllinien keinen generellen Defekt in der ER-Stressreaktion, sondern eher eine spezifische Runterregulierung des IRE1-XBP1 Signalweges, aufweisen. Diese Beobachtungen veranlassten uns, GCB Zelllinien zu rekonstruieren, in denen induzierbare Vektoren IRE1 oder XBP1 exprimieren, mit dem Ziel, die genaue Rolle dieses Signalweges in B-Zell-Tumoren zu analysieren.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Rekonstitution mit XBP1 GCB Zellen die Fähigkeit verleiht, nach Stimulation mit ER-Stress-Auslösern eine normale Stressantwort zu starten. Diese ist durch eine Hochregulierung von UPR-abhängigen Genen, wie zum Beispiel DNAJB9, charakterisiert. Diese vorläufigen Daten weisen darauf hin, dass der Verlust von IRE1 ein Kennzeichen von GCB DLBCL Tumoren ist und zur erhöhten Sensibilität gegenüber ER-Stress-induzierbaren Mitteln beitragen könnte. Möglicherweise lassen sich in Zukunft damit neue prognostische Werkzeuge und Therapien für DLBCL Patienten entwickeln.

Ausblick

Um die physiologische Relevanz dieser Ergebnisse zu überprüfen, verfolgen wir vor allem zwei Strategien:

Unser erstes Ziel ist es, die Rolle von XBP1 und IRE1 in der Entwicklung und der Aggressivität von DLBCL zu verstehen. Hierbei wollen wir durch Modulation der Expression dieser Signalkomponenten den daraus entstehenden Effekt in vitro und in Mäusen analysieren. Als Methode nutzen wir hier ein induzierbares lentivirales Transduktionssystem um XBP1 und IRE1 zu exprimieren. So sind wir bereits in der Lage, den Signalweg in drei verschiedenen GCB Tumorzelllinien zu rekonstituieren. Wir werden dazu Viabilität, Proliferation und Genexpression in GCB Zelllinien mit einem funktionalen IRE1-XBP1 Signalweg überprüfen.

Zweitens wollen wir untersuchen, ob eine Deregulation der UPR durch Beeinflussung der ER-Stresssignalwege mittels Pharmazeutika, beispielsweise Nelfinavir und Bortezomib, für eine Behandlung von DLBCL benutzt werden könnte, besonders bei Patienten, in denen der Tumor einen Defekt in der XBP1-abhängigen Adaptationsantwort aufweist (GCB). Dies könnte zur Entwicklung neuer Werkzeuge in der Diagnostik führen, sowie den Weg für neue therapeutische Strategien im Kampf gegen diese Art von Tumoren ebnen.

Referenzen

1. Hong, S.Y., and Hagen, T. (2013). Multiple myeloma Leu1671Ile (c.499C>A) mutation prevents XBP1 mRNA splicing. *Br. J. Haematol.* 161, 898-901.
2. Leung-Hagesteijn, C., Erdmann, N., Cheung, G., Keats, J.J., Stewart, A.K., Reece, D.E., Chung, K.C., and Tiedemann, R.E. (2013). Xbp1s-negative tumor B cells and pre-plasmablasts mediate therapeutic proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma. *Cancer Cell* 24, 289-304.
3. Carrasco, D.R., Sukhdeo, K., Protopopova, M., Sinha, R., Enos, M., Carrasco, D.E., Zheng, M., Mani, M., Henderson, J., Pinkus, G.S., et al. (2007). The differentiation and stress response factor XBP-1 drives multiple myeloma pathogenesis. *Cancer Cell* 11, 349-360.
4. Kawabata, S., Gills, J.J., Mercado-Matos, J.R., Lopiccolo, J., Wilson, W., 3rd, Hollander, M.C., and Dennis, P.A. (2012). Synergistic effects of nelfinavir and bortezomib on proteotoxic death of NSCLC and multiple myeloma cells. *Cell Death Dis* 3:e353.

STIPENDIEN

STIPENDIUM „MOLEKULARE LIFE SCIENCES“

Regulation von Proprotein Convertase Aktivitäten in zellulären Kompartimenten und im Gewebe

Dieses „ISREC Stipendium“ in Höhe von CHF 80'000.- pro Jahr wurde Pierpaolo Ginefra im Januar 2013 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Pierpaolo Ginefra führt seine Arbeiten im Labor von Professor Daniel Condamine (EPFL/SV/ISREC) durch.

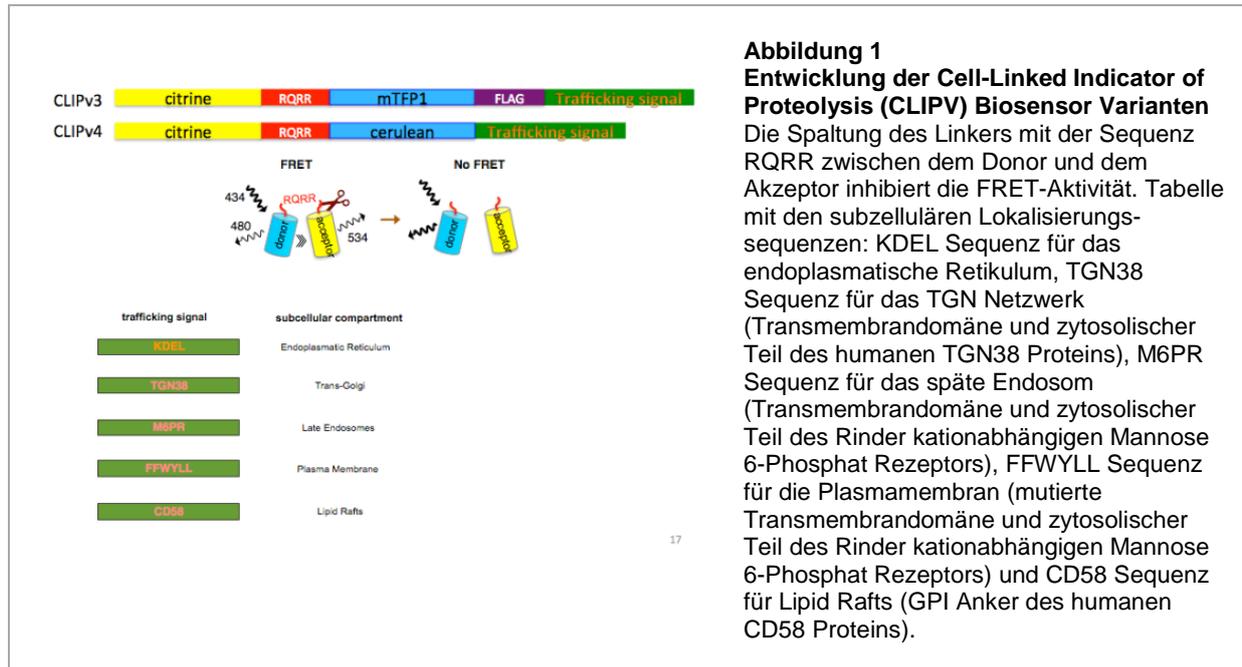
Hintergrund

Sekretierte Enzyme aus der Familie der Subtilisin/Kexin Proprotein Convertasen (PCSK) stimulieren oder hemmen diverse Hormone, Wachstumsfaktoren und Zelladhäsionsmoleküle durch proteolytische Spaltung spezifischer Erkennungssequenzen. Sowohl in normalen Organen als auch in Tumorgeweben und anderen spezifischen pathologischen Situationen ist ihre physiologische Funktion allerdings ungenügend definiert, unter anderem weil die eindeutige Unterscheidung zwischen den einzelnen enzymatischen Aktivitäten dieser Familie von „Proteasen“ aus technischen Gründen erschwert ist. Manche der häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen (z.B. Lungenadenokarzinome und Melanome) produzieren häufig mehr als eine dieser Proteasen in erhöhten Mengen. Diese Tatsache und die ebenfalls erhöhte Aktivität von kritischen Substraten, z.B. TGF β oder Notch, korrelieren allgemein mit fortschreitendem, invasivem und metastasierendem Tumorwachstum. Stimuliert ein niedriger Sauerstoffgehalt die Bildung von Blutgefässen, um einen Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen, so werden PCSK Aktivitäten auch erhöht. Weiter werden sie zur Bildung einer gewissen Art von Lymphozyten, welche häufig die Abwehr von Tumoren durch das Immunsystem unterdrücken, benötigt. Um solche und andere Krebsmerkmale zu unterbinden, ist es aber wichtig zu wissen, welche dieser neun Proteasen aus der PCSK Familie wann und wo in spezifischen Geweben und zellulären Kompartimenten blockiert werden müssen, um möglichst selektiv nur die gewünschten Substrate beeinflussen zu können. Diese Fragen zu beantworten ist entscheidend, um durch therapeutische Massnahmen selektiv krebsfördernde PCSK Aktivitäten zu hemmen und dadurch toxische Nebenwirkungen einer systemischen Inhibierung aller Proteasen dieser Art zu vermeiden.

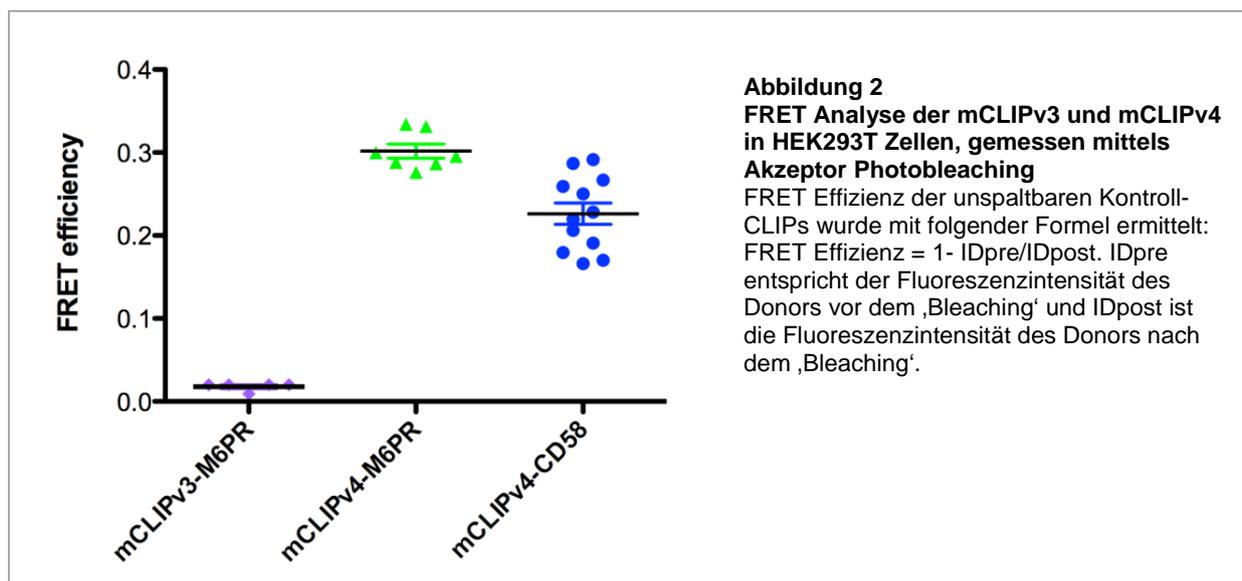
Resultate

In meinem ersten Jahr als Doktorand verwendete ich die sogenannten Biosensoren CLIPv3 und CLIPv4, um die Aktivitäten von Proprotein Convertasen (PCSK) in spezifischen subzellulären Kompartimenten in normalen und Krebszellen zu untersuchen. Die Biosensoren beinhalten zwei durch eine Proteinsequenz verbundene Fluorophore, welche von den Mitgliedern der PCSK Familie erkannt und gespalten werden können. Den Biosensoren wurden spezifische Lokalisierungssequenzen angehängt, um sie in verschiedene subzelluläre Kompartimente zu leiten (Abbildung 1). Die beiden Fluorophore wurden auf Grund ihrer Fähigkeit, Förster Resonance Energy Transfer (FRET) auszuführen, ausgewählt. Das Messen der FRET-Aktivität gibt uns darüber Auskunft, wie effizient die Spaltung des Biosensors war. Tiefe FRET Werte entsprechen einer effizienten Spaltung des Sensors, während hohe FRET Werte für einen intakten, nicht gespaltenen Biosensor stehen. Das heutige Dogma ist, dass PCSK ihre Substrate hauptsächlich im trans-Golgi Netzwerk spalten. Im Gegensatz dazu zeigt unsere Analyse der verschiedenen kompartimentspezifischen Biosensoren, dass die höchste PCSK Aktivität in post-Golgi Kompartimenten stattfindet.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS



Um die PCSK Aktivitäten im subzellulären Bereich in normalen und Krebszellen zu quantifizieren, mass ich die FRET Effizienz der verschiedenen CLIPV3 und CLIPV4 Varianten in vitro. Die nicht spaltbaren Biosensoren (mCLIPV3 und mCLIPV4) mit Lokalisierungssequenzen für Lipid Rafts und späte Endosomen dienten als FRET Kontrollen. Mit mCLIPV3 konnte keine FRET Aktivität beobachtet werden. Hingegen zeigte mCLIPV4 23% FRET Effizienz in Lipid Rafts und 30% in späten Endosomen (Abbildung 2). Darüber hinaus wurden Zellen mit unterschiedlichen PCSK Inhibitoren inkubiert, um zu ermitteln in welchen Zellkompartimenten die verschiedenen CLIPV3 und CLIPV4 Biosensoren gespalten werden. Meine Untersuchungen haben gezeigt, dass unsere Biosensoren geeignet sind, um mittels FRET-Analyse die PCSK Aktivität zu ermitteln. Damit Unterschiede zwischen der PCSK Aktivität in normalen und Krebszellen festgestellt werden können, werden die Biosensoren zur Steigerung der FRET Sensitivität weiterentwickelt.



STIPENDIEN

STIPENDIUM „MOLEKULARE LIFE SCIENCES“

Die Rolle der epithelial-mesenchymalen Transition in nicht-kleinzelligem Lungenkrebs

Dieses „ISREC Stipendium“ in Höhe von CHF 80'000.- pro Jahr wurde Svenja Groeneveld im Juni 2013 für eine Dauer von vier Jahren gewährt.

Svenja Groeneveld führt ihre Arbeiten im Labor von Professor Etienne Meylan (EPFL/SV/ISREC) durch.

Einführung

Unter allen Krebsarten ist Lungenkrebs weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Die meisten Patienten erkranken an nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). Eine Genmutation, die in 15-25% aller NSCLC-Fälle vorliegt, ist eine aktivierende Mutation des *K-ras* Onkogens. Das Vorhandensein dieser Mutation ist mit einer negativen Prognose für Gesamtüberleben und Therapieansprechen behaftet (Riely et al., 2009). Da das Anfangsstadium vom NSCLC weitgehend symptomfrei verläuft, erfolgt in den meisten Fällen die Diagnosestellung erst im fortgeschrittenen Stadium, in dem die Patienten bereits Metastasen aufweisen (Saintigny, 2012). Der NSCLC verursacht hauptsächlich Metastasen in den Nebennieren, den Knochen, dem Gehirn und der Leber (Quint et al., 1996).

In den letzten Jahren haben sich Hinweise gehäuft, dass ein Prozess namens epithelial-mesenchymale Transition (EMT) mit der Progression von Krebserkrankungen, besonders der Bildung von Metastasen, in Verbindung steht. Die EMT spielt in der normalen Embryonalentwicklung und Wundheilung eine wichtige Rolle. Epithelzellen kleiden Körperhöhlen und (innere) Oberflächenstrukturen des menschlichen Körpers aus, darunter auch die Lunge. Eine maligne Veränderung dieser Zellart kann zur Entstehung von Karzinomen führen. Im Zuge einer EMT erwerben diese Zellen mesenchymale Eigenschaften, darunter eine hohe Beweglichkeit und die Fähigkeit, adhäsionsfrei zu überleben. Dies ermöglicht ihnen, sich vom Primärtumor abzulösen und sich über den Blutstrom zu verteilen. Um sich dann an entfernten Orten im Körper anzusiedeln und lebensbedrohliche Metastasen zu bilden, durchlaufen die Zellen den umgekehrten Prozess, die mesenchymal-epitheliale Transition (MET) (Thiery et al., 2009).

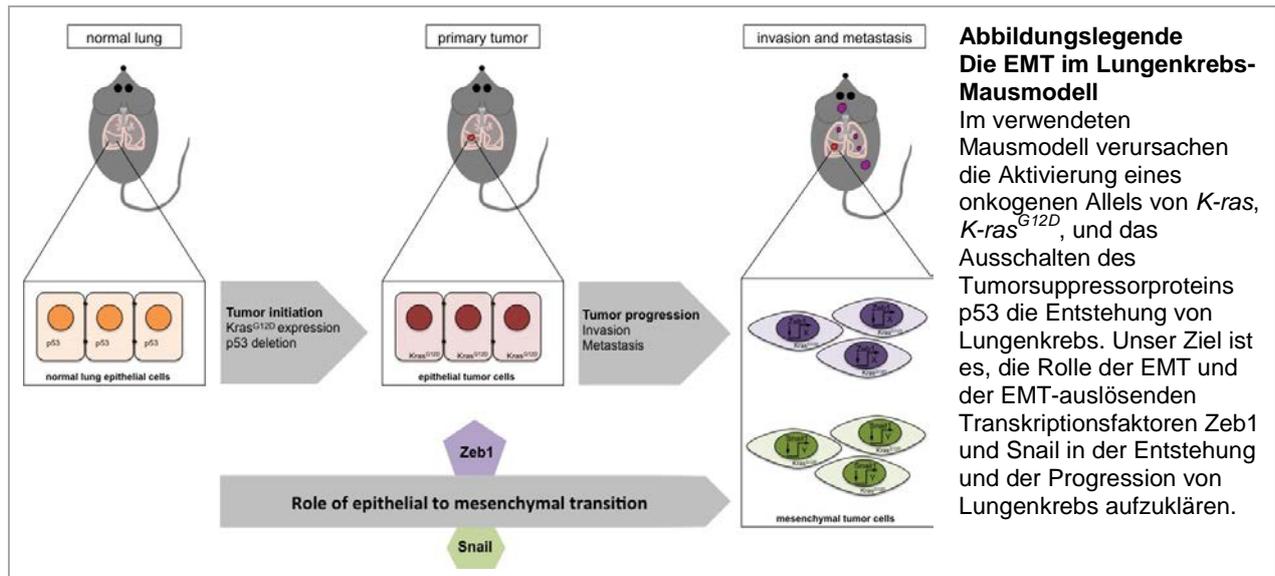
In verschiedenen Krebsarten, u.a. Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebs, ist die EMT mit einer schlechten Prognose behaftet (Thiery et al., 2009). Drei Transkriptionsfaktorgruppen, die Zeb-, Snail- und Twist-Familien, können die EMT in Epithelzellen induzieren (Sánchez-Tilló et al., 2012). Einer aktuellen Studie zufolge trägt einer dieser Transkriptionsfaktoren, Twist1, ebenfalls zur Bildung von Lungenkrebs bei (Tran et al., 2012). In einem anderen Zelltyp allerdings hat sich gezeigt, dass einzelne Mitglieder dieser Familien abgegrenzte und sogar gegensätzliche Funktionen ausüben. Einige scheinen zum Beispiel als Tumorsuppressoren zu wirken (Caramel et al., 2013).

Ziel des Projekts

Mein Projekt besteht darin, die Rolle der EMT im NSCLC zu untersuchen. Ich bin besonders am Einfluss der EMT auf Tumorzellinvasion interessiert und möchte herausfinden, ob und wie diese den Zeitpunkt und die Häufigkeit von Metastasen beeinflusst. Des Weiteren möchte ich den Beitrag der einzelnen Transkriptionsfaktoren zum Krankheitsbild aufklären. Besonders die Rolle der Zeb- und Snail-Familien wurde im Rahmen von Lungenkrebs noch nicht untersucht. Unsere Gruppe hat kürzlich herausgefunden, dass die EMT zur veränderten Expression eines metabolischen Transporters, des Glukosetransporters Glut3, im NSCLC führt. Daran anknüpfend werde ich untersuchen, ob die EMT darüber hinaus weitere solcher Transporter beeinflusst.

...> WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Als Modell für Lungenkrebs verwendet unsere Gruppe ein Mausmodell, in dem ein onkogenes Allel von *K-ras* im Atemtrakt aktiviert ist. Zusätzlich können wir das Tumorsuppressorprotein p53 ausschalten. Eine solche Mutation findet man ebenfalls in 50% aller Lungenkrebspatienten (Jackson et al., 2005). Mein Ziel ist es, dieses Modell weiter zu entwickeln, indem ich durch Modulation der Expression von Zeb1 oder Snail in verschiedenen Lungenkrebsstadien die EMT induziere oder unterdrücke. Mit diesem erweiterten Modell zielen wir darauf ab, ein besseres Verständnis von Lungenkrebs zu erlangen und potentielle Therapieziele zu identifizieren.



Referenzen

- Caramel, J., Papadogeorgakis, E., Hill, L., Browne, Gareth J., Richard, G., Wierinckx, A., Saldanha, G., Osborne, J., Hutchinson, P., Tse, G., et al. (2013).
 A switch in the expression of embryonic EMT-inducers drives the development of malignant melanoma.
Cancer Cell 24, 466-480.
- Jackson, E.L., Olive, K.P., Tuveson, D.A., Bronson, R., Crowley, D., Brown, M., and Jacks, T. (2005).
 The differential effects of mutant p53 alleles on advanced murine lung cancer.
Cancer Res. 65, 10280-10288.
- Quint, L.E., Tummala, S., Brisson, L.J., Francis, I.R., Krupnick, A.S., Kazerooni, E.A., Iannettoni, M.D., Whyte, R.I., and Orringer, M.B. (1996).
 Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer.
Ann. Thorac. Surg. 62, 246-250.
- Riely, G.J., Marks, J., and Pao, W. (2009).
 KRAS mutations in non-small cell lung cancer.
Proc. Am. Thorac. Soc. 6, 201-205.
- Saintigny, P. (2012).
 Recent advances in non-small cell lung cancer biology and clinical management.
Discovery Medicine 13, 287-297.
- Sánchez-Tilló, E., Liu, Y., Barrios, O., Siles, L., Fanlo, L., Cuatrecasas, M., Darling, D., Dean, D., Castells, A., and Postigo, A. (2012).
 EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness.
Cell. Mol. Life Sci. 69, 3429-3456.
- Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y.J., and Nieto, M.A. (2009).
 Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease.
Cell 139, 871-890.
- Tran, P.T., Shroff, E.H., Burns, T.F., Thiyagarajan, S., Das, S.T., Zabuawala, T., Chen, J., Cho, Y.-J., Luong, R., Tamayo, P., et al. (2012).
 Twist suppresses senescence programs and thereby accelerates and maintains mutant Kras-induced lung tumorigenesis.
PLoS Genet. 8, e1002650.

LEHRSTÜHLE

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.

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

Einleitung

Das Hantschel Labor begann seine Arbeit vor zweieinhalb Jahren am ISREC und befindet sich auf dem Hauptcampus der EPFL. Durch die zukunftsorientierte und grosszügige Unterstützung der ISREC Stiftung sowie der exzellenten Infrastruktur der Fakultät für Life Sciences an der EPFL, ist es mir gelungen, ein internationales und interdisziplinäres Team aus jungen, motivierten und talentierten Wissenschaftlern aufzubauen. Die Doktoranden, Postdoktoranden und technischen Assistenten arbeiten an der Schnittstelle von Proteinbiochemie, Medizin und Krebsforschung.

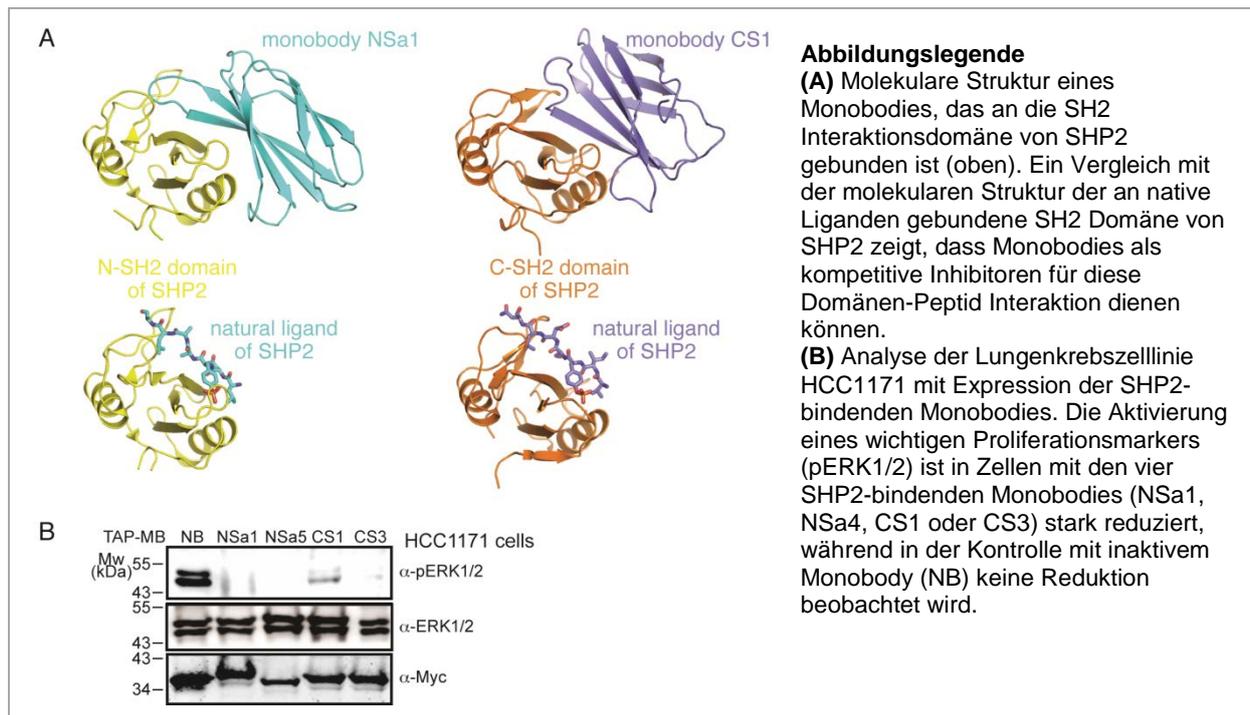
Einführung

Unser Labor möchte die molekularen Veränderungen bei Krebserkrankungen verstehen und somit neue, effektive Möglichkeiten der Krebstherapie entwickeln. Hierbei sind wir hauptsächlich im Bereich der Leukämien tätig, eine Krebsform, bei der es zu einer Überproduktion von weissen Blutkörperchen im Knochenmark sowie deren Ausschüttung in den peripheren Blutkreislauf kommt. Die meisten Leukämien verlaufen tödlich, wenn sie nicht unmittelbar nach der Diagnose behandelt werden. Ursächlich für die Entstehung von Leukämien konnten in den letzten 20 Jahren verschiedene genetische Anomalitäten identifiziert werden. Einige dieser Veränderungen können durch gezielte Therapien behandelt werden, für die Mehrheit ist eine Behandlung allerdings schwierig.

Resultate

Im 2013 konnten wir erfolgreich eine Studie in der Zeitschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* publizieren, in der wir eine Klasse speziell entwickelter Proteine - sogenannte ‚Monobodies‘ - vorstellen, die sehr spezifisch an die Phosphatase SHP2 binden. SHP2 spielt eine Schlüsselrolle bei der Weiterleitung von onkogenen Signalen in verschiedenen Leukämien. Fehlfunktionen dieses Enzyms sind auch mit weiteren Krankheiten wie Brust- und Lungenkrebs assoziiert. Bislang waren keine spezifischen Inhibitoren für SHP2 verfügbar. Nun konnten die Doktorandin Emel Basak Gencer Akcok und die Labormanagerin Sandrine Georgeon jedoch zusammen mit Forschern der Gruppe von Prof. Shohei Koide von der Universität Chicago zeigen, dass Monobodies selektiv und potent die Funktion und Signalwege von SHP2 und somit auch das Wachstum und die Proliferation von Leukämie- und Lungenkrebszellen inhibieren können. Unsere Ergebnisse beschreiben die molekularen Signalwege, welche die enzymatische Aktivität von SHP2 regulieren und bekräftigen die Nutzbarkeit von Monobodies als potente und spezifische Antagonisten für Protein-Protein Wechselwirkungen in Krebszellen.

...> TRANSLATIONELLE FORSCHUNG



In derzeitigen und zukünftigen Projekten unseres Labors testen wir weitere Monobodies, die an zentrale, überlebenswichtige Proteine von Krebszellen binden und evaluieren die Anwendung von Monobodies als Kombinationstherapie mit bereits bestehenden Krebsmedikamenten.

Ein zweiter wichtiger Aspekt unserer Forschung wird von der Schweizer Krebsliga finanziell unterstützt und befasst sich mit unkonventionellen Wegen der Inhibierung von Tyrosinkinase. Diese Enzymklasse phosphoryliert andere Proteine in der Zelle und ist in Krebszellen oft überaktiviert, wodurch fortwährend eine krebserzeugende Signalweiterleitung stattfindet. Mehr als ein Dutzend neuer Arzneimittel wurde in den letzten Jahren auf den Markt gebracht, welche spezifisch diese Enzyme blockieren und in Krebspatienten erfolgreich verwendet werden konnten. Ein grosser Nachteil dieser Medikamente ist jedoch, dass das Enzym, an welches die Moleküle binden, sich strukturell adaptieren kann und dadurch Resistenzen entstehen. Die Krebszelle reagiert nicht mehr auf das Medikament und der Tumor kann weiter wachsen. Unser Ziel ist es daher, alternative Wege der Hemmung von Tyrosinkinase zu identifizieren. Hierbei sind vor allem regulatorische Bindestellen interessant, da sie nicht mit den bisher verwendeten Bindestellen übereinstimmen. Die Entwicklung solcher alternativer Inhibitoren ist mit der Hoffnung verbunden, die Entstehung von Resistenzen zu verzögern.

ISREC LEHRSTUHL „TRANSLATIONELLE ONKOLOGIE“ Molekulare Krebsimmuntherapie und immune engineering

Dieser Lehrstuhl wurde im Juni 2013 mit einem Betrag von CHF 500'000.- pro Jahr für eine Dauer von sechs Jahren ausgestattet.

Er wurde der Forschungsgruppe von **Prof. George Coukos** (UNIL/CHUV) zugesprochen.

„Assistant tenure track“ Professor nominiert zu werden.

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.

Einleitung

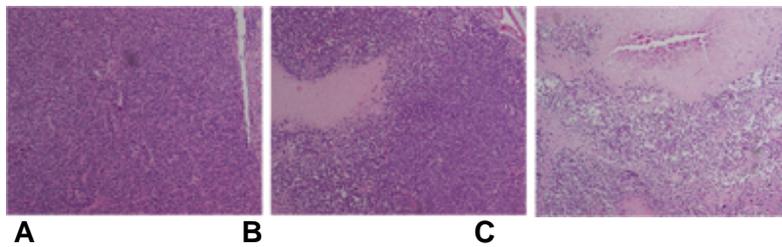
Die grosse Mehrzahl gegenwärtiger Krebsbehandlungen zielt auf das Abtöten sich schnell teilender Zellen ab, typischerweise durch Blockierung der DNS Synthese während ihrer Replikation, oder durch direkte Hemmung der Zellteilung. Erwartungsgemäss ist eine derartige Strategie wenig selektiv für Tumorzellen und toxisch für normale Zellen, was sich in der schlechten Verträglichkeit der meisten Chemotherapien widerspiegelt. Zudem sind gängige Chemotherapien in den meisten Fällen nur vorübergehend wirksam und führen fast unweigerlich zu Rezidiven und Therapieresistenz. Therapien, welche ausschliesslich auf die Zellproliferation wirken, sind nicht nur wenig selektiv, sie übersehen auch wesentliche Merkmale maligner Tumore, wie namentlich Tumoringression in gesundes Gewebe und Metastasierung. Trotz der Verfügbarkeit einer über die letzten Jahre neu eingeführten Reihe von gezielten Therapeutika, die selektiver wirken und deshalb weniger toxisch sind, besteht nach wie vor dringender Bedarf, die wichtigsten pathologischen Merkmale maligner Tumore – Tumorausbreitung, Entwicklung von Rezidiven und Therapieresistenz – mit neuen therapeutischen Ansätzen anzugehen. Zu Beginn unseres Projektes verfolgten wir das Ziel, den Einfluss der Mikroumgebung eines Tumors auf diese malignen Eigenschaften zu untersuchen. Es ist bekannt, dass die Interaktion des Tumorgewebes mit dem umliegenden Gewebe, dem sogenannten Stroma, wo Entzündungs- und Wundheilungsprozesse ablaufen, zur Tumoringression beisteuern. Über die vergangenen Jahre ist klargeworden, dass diese Zwischenzone sogenannte Krebsstammzellen („cancer stem cells“ oder CSC) hervorbringen oder beherbergen kann, welche massgeblich sowohl zu Tumorausbreitung, wie auch zur Entwicklung von Therapieresistenz beitragen. Die Erforschung dieser Zellen ist zu einem vielversprechenden sehr aktiven Forschungsfeld geworden, verbunden mit der Hoffnung auf neue therapeutische Ansätze.

Unsere beiden Projekte haben sich graduell auf die Identifizierung und Validierung neuer Strategien zur Eliminierung von CSC konzentriert. Dank der Unterstützung durch die Stiftung konnte in beiden Projekten eine genuine „translationelle“ Richtung eingeschlagen und in einem Fall sogar ein klinisches Stadium erreicht werden.

Schlussbericht - Die Gruppe Stamenkovic fuhr mit der Erforschung der Mechanismen fort, welche zur Ausbildung von CSC bei Tumoren der Ewing-Sarkom Familie führen. Eine neuere Forschungslinie inspirierte sich an der Beobachtung, dass bestimmte microRNS, namentlich miRNA-145, in Ewing CSC nicht exprimiert sind und ihre künstliche Expression zum Verlust von Stammzeleigenschaften führt. Ausgegangen wurde von einem systematischen Vergleich aller microRNS in Ewing CSC und CSC-abgeleiteten, mehr differenzierten Zellen, der auf eine weitreichende Unterdrückung von microRNS in Ewing CSC hinwies. Die Tatsache, dass mehr differenzierte Zellen diese microRNS exprimieren deutete auf die Reversibilität des Unterdrückungsmechanismus hin. Die Suche nach diesem zugrundeliegenden Mechanismus führte zur Entdeckung, dass das Protein TARBP2, welches bekannterweise kritisch zur Reifung von microRNS beiträgt, in Ewing CSC bedeutend weniger vorkommt als in differenzierten, CSC-abgeleiteten Zellen. Die Relevanz dieser Beobachtung wurde dadurch erhärtet, dass die Überexpression von TARBP2 in Ewing-CSC zum Verlust von Stammzeleigenschaften führte und damit einhergehend der Fähigkeit, Tumore zu initialisieren und zu erneuern.

...> TRANSLATIONELLE FORSCHUNG

Die therapeutische Stimulierung der Expression von TARBP2 erschien deshalb als eine mögliche Strategie zur Eliminierung von Ewing-CSC. Eine neuere unabhängige Studie hatte gezeigt, dass das zugelassene Antibiotikum Enoxacin die Aktivität von TARBP2 steigert. Unsere Gruppe untersuchte deshalb in welchem Mass Enoxacin therapeutisch bei Ewing-Sarkomen eingesetzt werden könnte. Initiale Resultate in vitro wie auch in Tiermodellen deuteten in der Tat darauf hin, dass eine solche Behandlung zum Verlust von CSC führt. Wir haben daraufhin in Tiermodellen von Ewing-Sarkom untersucht, inwieweit die Kombination einer klassischen Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse mit Enoxacin zur Reduktion der für Rezidive verantwortlichen CSC von therapeutischem Nutzen sein könnte. Erste Resultate sind insofern ermutigend, als diese Behandlung eine stark zelltoxische Wirkung mit der Eliminierung von CSC zu verbinden scheint. Auf dieser Grundlage wurde jetzt mit ersten klinischen Pilotstudien begonnen.



Abbildungslegende

Histologie von Ewing Sarkoma Xenotransplantaten von Mäusen, die eine Kontrollinjektion erhielten (**A**), nur mit Doxorubicin (**B**), oder mit einer Kombination von Doxorubicin und Enoxacin (**C**) behandelt wurden. Zu beachten ist die begrenzte Nekrose bei der Behandlung mit Doxorubicin allein, gegenüber einer massiven Nekrose in Reaktion auf die Kombinationsbehandlung.

Schlussbericht - Das Projekt der Gruppe Aguet war bereits von Anfang an vorwiegend auf den Signalweg Wnt ausgerichtet, welcher bekannterweise sowohl während der Embryonalentwicklung, wie auch in erwachsenen Geweben Zelldifferenzierung reguliert und namentlich bei Dickdarmkrebs eine tumorpromovierende Rolle spielt. Die Entdeckung eines neuen Proteins, BCL9, in der Gruppe von Prof. Basler an der Universität Zürich, welches für Wnt-Signalisierung kritisch ist, bildete die Grundlage für eine Zusammenarbeit zur Charakterisierung der Funktion dieses Proteins in der Maus. Wir konzentrierten unsere Experimente in erster Linie auf Mausmodelle für Dickdarmkrebs, in welchen wir Tumorentstehung in An- und Abwesenheit von BCL9 untersuchten. BCL9 erwies sich als entbehrlich für die Tumorentstehung; überraschenderweise enthielten Tumore, in welchen BCL9 inaktiviert war, aber kaum CSC und waren differenziert. Die Unterdrückung von BCL9 in Tumoren, in welchen das Protein zunächst anwesend war, führte rasch zu einer analogen Veränderung mit Verlust von CSC-Eigenschaften und verstärkter Differenzierung. Diese Beobachtungen wurden in unabhängigen Modellen, mitunter in humanen Krebszelllinien bestätigt, und führten zum Konzept, Blockierung von BCL9 mit klassischer Chemotherapie zu kombinieren, um die Verminderung von Tumormasse mit Unterdrückung von CSC zu verbinden und dadurch die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven zu vermindern. Trotz des Frühstadiums des Projektes hinsichtlich klinischer Validierung begannen wir mit der Suche nach chemischen Substanzen, welche die Bindung von BCL9 an sein Partnerprotein und damit seine Funktion verhindern. In Zusammenarbeit mit der robotisierten Plattform an der EPFL, sowie Partnern in Norddeutschland und Kalifornien haben wir mittlerweile Sammlungen von etwa 250,000 Molekülen nach solchen Hemmstoffen durchsucht und Moleküle identifiziert, welche die BCL9-Protein Interaktion unterdrücken. Diese Kandidatmoleküle bedürfen noch chemischer Optimierung bevor sie in Tumormodellen auf Wirksamkeit hin untersucht werden können. Dann wird das Projekt ein präklinisches Stadium erreicht haben, welches eine Zusammenarbeit mit Industriepartnern erfordern wird.

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. Ein solches reproduziert die in vivo Situation von Patienten in vitro, um die Krankheit zu studieren. Das beste Modell, das gegenwärtig 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.

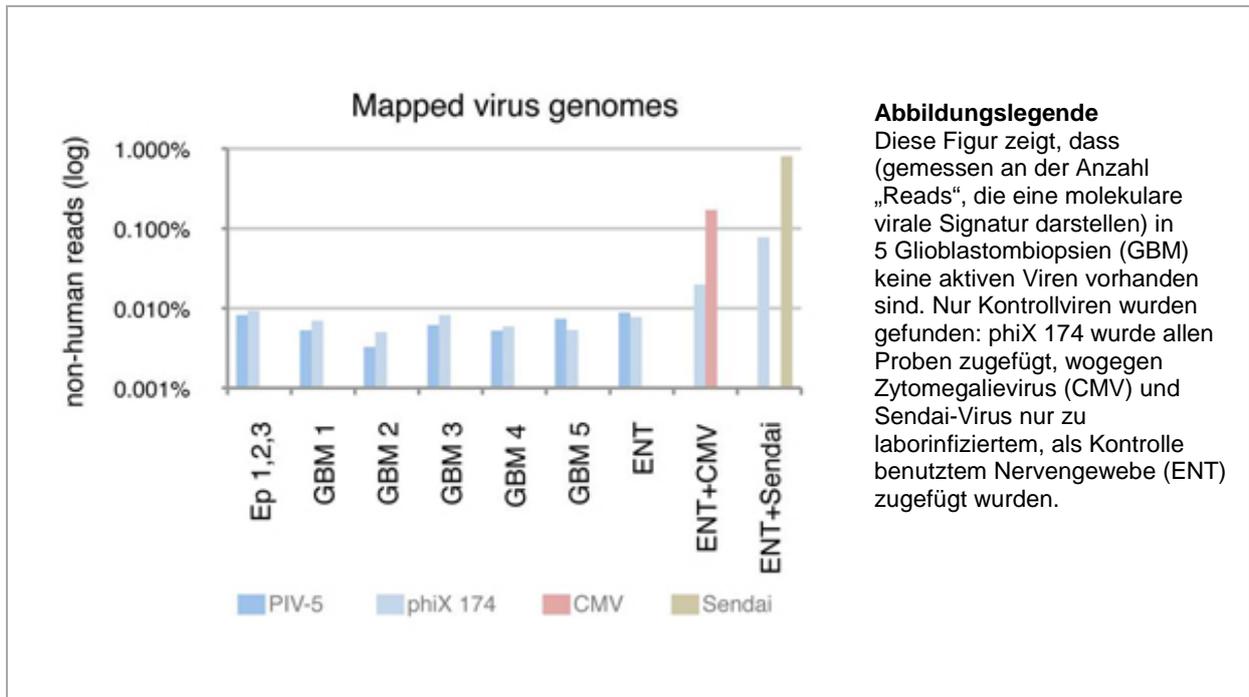
Projektbeschreibung

Wir haben kürzlich eine Methode ausgearbeitet, um menschliches Gehirngewebe aus 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 Untersuchung 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 Jahr 2013 durchgeführte Experimente

2012 erlaubten molekularbiologische Modellanalysen unserem Team, die sogenannte ‚Typ I Interferonantwort‘, welche oft in Zusammenhang mit viralen Krankheiten gebracht wird, zu identifizieren. Diese Beobachtungen wurden in vivo in Tumorbiopsien von fünf Patienten bestätigt. Damit wurde die Hypothese gestützt, dass Viren in Glioblastomen vorhanden und an deren Aggressivität beteiligt sind. Über die Rolle von Viren (z.B. Zytomegalieviren) in der Krankheit wird zurzeit intensiv diskutiert. So haben wir uns entschlossen, diesen Punkt genauer zu untersuchen. In Zusammenarbeit mit dem zentralen Virologielabor der Universitätsspitäler Genf wurden gängige Methoden zum Nachweis von neurotropischen Viren (die vorzugsweise Nervenzellen angreifen) für die Untersuchung von Tumorbiopsien angewendet. In diesen Experimenten waren keine gängigen viralen Partikel in den Tumoren nachweisbar, was uns zur Entwicklung eines leistungsfähigeren Forschungswerkzeuges bewog, das alle gegenwärtig bekannten Viren abdeckt. Um dieses Ziel zu erreichen, bedienten wir uns neuartiger Sequenzierungsmethoden für Nukleinsäuren, die die Identifikation von viralen Genomfragmenten ermöglichen, welche danach als molekulare Signatur für eine bestimmte Viruserkrankung dienen können. Wir haben dazu ein leistungsstarkes Tool entwickelt und validiert, das auch einen Bioinformatikansatz zur Datenanalyse beinhaltet. Diese Technologie wurde bei fünf Tumorbiopsien angewendet. Es wurde keine virale Aktivität festgestellt, was das Nichtvorhandensein einer viralen Aktivität in der Krankheit bestätigt und neue Erkenntnisse bezüglich der Ursachen von Gehirntumoren liefert.

...> TRANSLATIONELLE FORSCHUNG



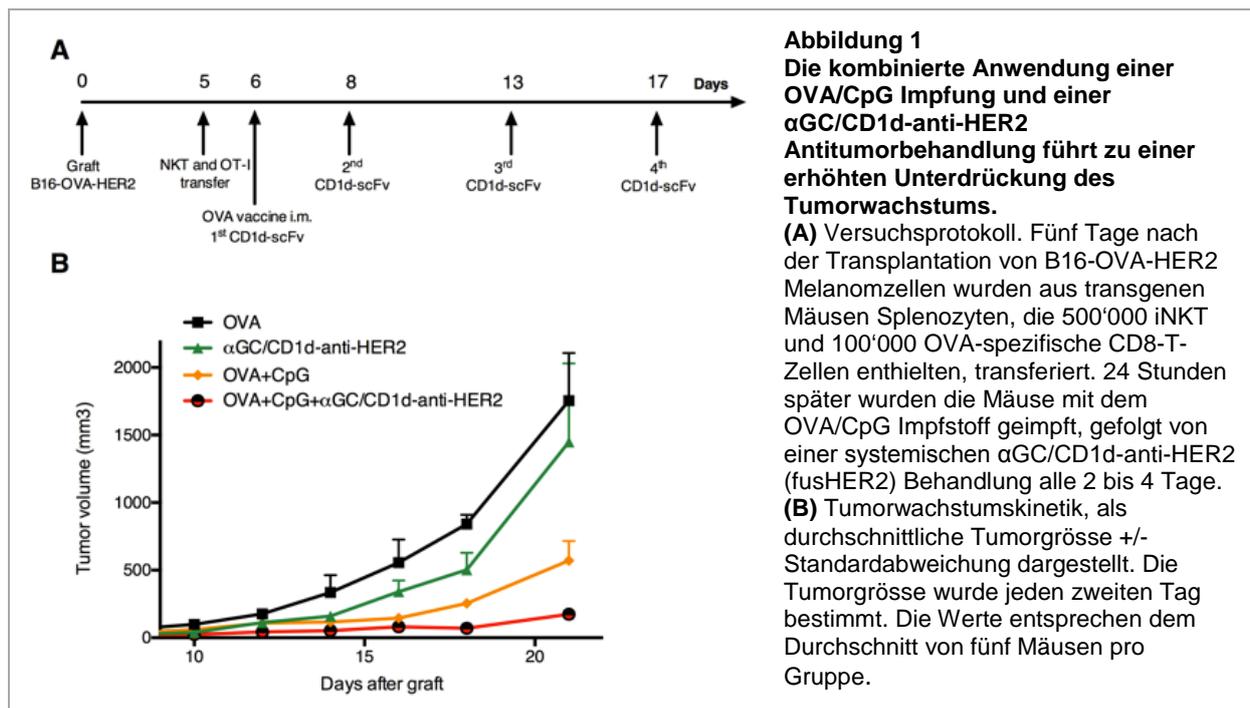
FONDS

FONDS „TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – KREBSIMMUNOTHERAPIE“ Tumor-Targeting von angeborenen und erworbenen Immunantworten mittels CD1d-Antitumortherapie und CpG-basierter Krebsimpfung

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.

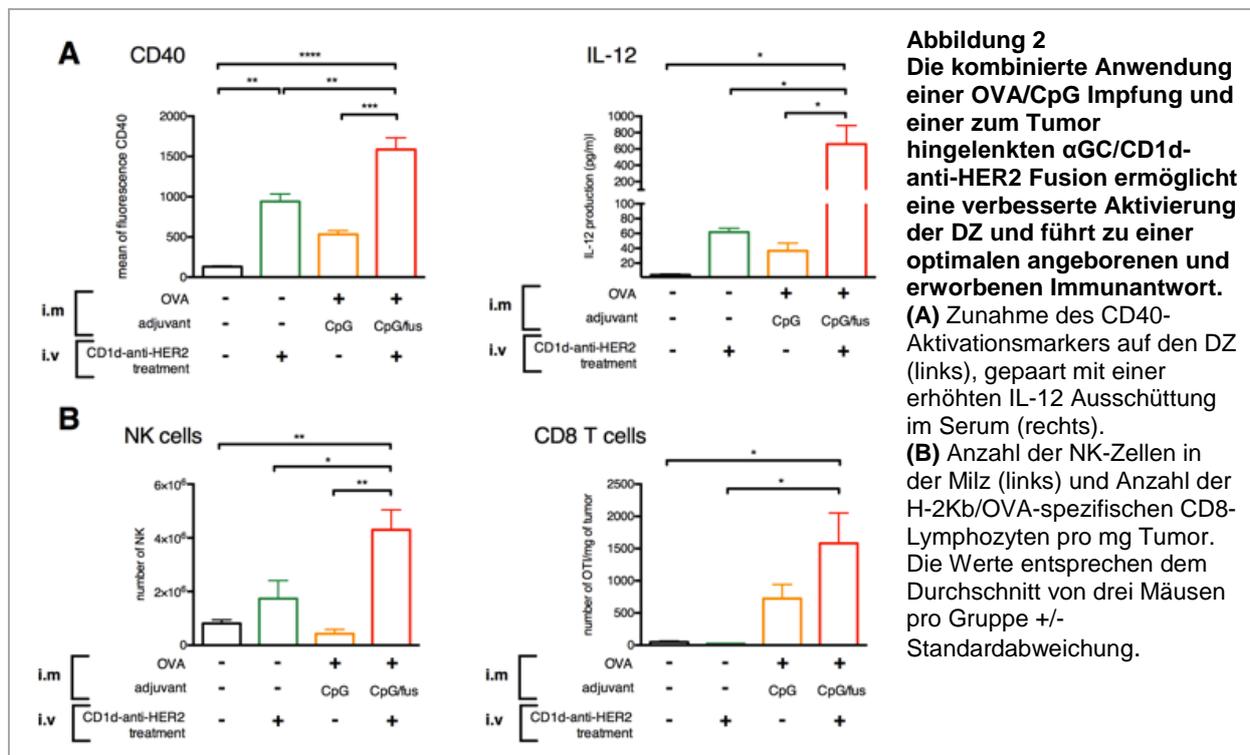
Schlussbericht

Ziel dieses Projektes ist es, eine bestimmte T-Lymphozyten-Population, iNKT-Zellen, zu Tumoren hinzulenken. Die Fähigkeit dieser Zellen, angeborene und erworbene Immunantworten zu transaktivieren wurde ausführlich beschrieben. iNKT-Lymphozyten werden durch Glykolipide (d.h. α GC, alpha-Galactosylceramid), welche vom monomorphen MHC I-ähnlichen CD1d Molekül präsentiert werden, aktiviert. Dieses Molekül wird vor allem auf antigenpräsentierenden dendritischen Zellen (DZ) exprimiert. Zahlreiche präklinische und klinische Studien haben die Antitumoraktivität von iNKT-Zellen charakterisiert. Wir haben früher gezeigt, dass iNKT-Lymphozyten von Mäusen mittels Behandlung mit α GC-geladenen rekombinanten CD1d Proteinen wiederholt aktiviert werden können. Ist das CD1d Molekül mit einem Antikörperfragment (scFv) fusioniert, das für ein vom Tumor exprimiertes Antigen spezifisch ist, so führt diese Behandlung zu einer starken Hemmung des Tumorwachstums. In früheren Berichten haben wir die Optimierung dieser Strategie mittels Vergleich verschiedener Glykolipidanaloga beschrieben. Auch haben wir in in vitro Studien überzeugend aufgezeigt, dass menschliche iNKT-Zellen fähig sind, die vom CD1d-scFv-Fusionsprotein anvisierten Krebszellen direkt abzutöten. Für das Jahr 2013 hatten wir uns zum Ziel gesetzt, die iNKT/CD1d Immuntherapie mit einer therapeutischen Krebsimpfung zu kombinieren, um die Fähigkeit der iNKT-Zellen, die erworbene Immunantwort zu transaktivieren, auszunutzen. Unsere Ergebnisse zeigen auf, dass die Kombination einer CD1d-anti-HER2-Behandlung mit einem Impfstoff, bestehend aus einem Peptidantigen (OVA) und dem immunstimulierenden TLR-9 Liganden CpG, die Hemmung des Tumorwachstums verstärken kann (Abbildung 1).



... TRANSLATIONELLE FORSCHUNG

Die Verbindung der beiden Therapien ermöglichte eine sehr effiziente Reifung der DZ, was zu einer starken IL-12 Ausschüttung führte (Abbildung 2A). Dieses für die angeborene und die erworbene Antwort wesentliche Zytokin bewirkte eine optimale Ausbreitung der natürlichen Killerzellen (NK) und der CD8-T-Lymphozyten, die für das vom I H-2Kb Haupthistokompatibilitätskomplex präsentierte OVA-Antigen spezifisch sind (Abbildung 2B). Noch wichtiger ist, dass die Kombination der CD1d-Antitumorbehandlung mit der OVA/CpG Impfung, im Vergleich zur alleinigen Impfung, die Umlenkung einer erhöhten Anzahl OVA-spezifischer CD8-T-Lymphozyten zum Tumor ermöglichte (Abbildung 2B). Dieser Befund korreliert mit der verbesserten therapeutischen Wirkung gegen das Wachstum etablierter Tumore (Abbildung 1). Die Tumorthemmung war mit dem CD1d-anti-HER2 Fusionsprotein viel effizienter als mit dem CD1d-anti-CEA Fusionsprotein, das sich nicht an den Tumor binden kann. Diese Tatsache unterstreicht wie wichtig es ist, die Immunantwort zum Tumor umzulenken, um eine effiziente therapeutische Wirkung zu erzielen. Die Mechanismen, die diese Synergie zwischen den iNKT-Zellen und dem immunstimulierenden CpG Molekül erlauben, werden gegenwärtig untersucht: i) Wir konnten kürzlich zeigen, dass eine Kombination von CpG und einem Antitumorimpfstoff ein erhöhtes Verhältnis von Effektor-T-Zellen zu regulatorischen (immunsuppressiven) T-Zellen begünstigt. Dieser Effekt könnte durch die gleichzeitige Aktivierung von iNKT-Zellen noch gesteigert werden. ii) Die Reifung der DZ dank iNKT-Lymphozyten und CpG Molekül könnte die Antigen Cross-Präsentation und die Bildung eines Gedächtnisses der für diese tumoralen Antigene spezifischen T-Lymphozyten begünstigen. iii) Möglicherweise hat der TLR-9 Ligand CpG auch eine direkte immunstimulierende Auswirkung auf iNKT-Zellen.



Ergebnisse

Insgesamt zeigen unsere präklinischen Studien in Mäusen, dass αGC/CD1d-antitumor scFv-Fusionsproteine die Effizienz therapeutischer Krebsimpfstoffe stark verbessern, erstens als Adjuvans während des T-Zell-Primings und zweitens als systemische Behandlung, die der Umleitung der Immunantwort zum Tumor dient.

FONDS

FONDS „TRANSLATIONELLE KREBSFORSCHUNG – SARKOM“

Immuninfiltrate als prognostische Faktoren in lokalisierten gastrointestinalen Stromatumoren

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 fünf Jahren vergeben. Forschungseinheit U1015 INSERM und Zentrum für klinische Studien IGR/Curie. Direktor: [Prof. Laurence Zitvogel](#) / IGR – Institut Gustave Roussy

Einführung

Die Immunüberwachung bei Krebs stützt sich auf eine Infiltration des Tumorgewebes durch Effektor-/Gedächtnis-CD8⁺-T-Lymphozyten, die ein Th1 Profil besitzen. Der Nachweis einer Kontrolle menschlicher Tumoren durch natürliche Killerzellen (NK) fehlt noch weitgehend. Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumore des Verdauungstraktes (10 bis 20 Fälle jährlich / Million). 70 bis 80% aller GIST enthalten eine onkogene Mutation im Typ III Tyrosinkinase-Rezeptor, was zu einer ligandunabhängigen Homodimerisierung des Rezeptors und zur Aktivierung der Kinase führt. Imatinibmesilat (IM), ein Inhibitor der Tyrosinkinase (KIT), verlängert das Überleben der GIST-Patienten deutlich. Dies geschieht sowohl durch direkte Auswirkungen auf die Krebszellen, als auch durch indirekte Immunstimulation der T- und NK-Zellen. Nur wenige Studien haben bisher die Immuninfiltration von GIST untersucht (1, 2).

Ergebnisse

In einer Kohorte von Patienten mit lokalisiertem GIST-Leiden haben wir den prognostischen Wert von tumor-infiltrierenden Lymphozyten mit CD3, Foxp3 oder NKp46 Markern untersucht (4). Mithilfe systematischer immunhistochemischer Studien und durchflusszytometrischer Analysen konnten wir zeigen, dass primäre GIST durch aktivierte NK und CD3⁺ T-Zellen infiltriert werden. Wir haben festgestellt, dass IM die Expression des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) Klasse I in Krebszellen senkt. Das CD3⁺-Infiltrat ist in den Krebsbereichen, in denen die MHC Klasse I Expression trotz IM-Behandlung bestehen bleibt (was theoretisch auf einen Immun-Editing-Prozess durch die CD3⁺ T-Zellen hinweist), besonders angereichert. Die Dichte des T CD3⁺-Infiltrats ermöglicht, mittels multivariater Analyse eine Hervorsage zum progressionsfreiem Überleben zu machen (4). Im Weiteren werden GIST von einer homogenen Population von CD56^{bright}-Zellen infiltriert, die Zytokine (NCAM1) ausschütten können und die sich nach IM Behandlung in den Tumorherden ansammeln. Die Dichte dieser tumorinfiltrierenden NK-Zellen stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor dar, der dem Miettinen-Score für operierte primäre GIST prognostische Informationen hinzufügt (4). Ausserdem scheinen die T-Zellen eine entscheidende Rolle in der Immunüberwachung von GIST, die eine Exon 11 Mutation tragen, zu spielen. Wie früher beschrieben (3), nahmen die Foxp3 Infiltrate (mittels Immunhistochemie gemessen) nach der IM Behandlung stark ab.

Da die T und NK Subpopulationen nicht in die gleichen Bereiche des Tumors co-lokalisieren, bezüglich ihrer Häufigkeit nicht korrelieren und unterschiedlichen Mutationen prognostischen Wert beifügen, postulieren wir, dass sie als kooperative aber unabhängige Faktoren betrachtet werden sollten, die den klinischen Verlauf von lokalisierten GIST beeinflussen. Aufgrund der bei dieser begrenzten Anzahl Patienten erhaltenen Resultate erwarten wir, dass dank präziser Quantifizierung von Dichte und Funktion der individuellen Lymphozytensubpopulationen eine Verfeinerung der gegenwärtigen Methoden zur Risikostratifizierung bei GIST möglich ist und dass dadurch therapeutische Entscheidungen unterstützt werden können.

...> TRANSLATIONELLE FORSCHUNG

Referenzen

1. Cameron, S., Haller, F., Dudas, J., et al. (2008).
Immune cells in primary gastrointestinal stromal tumors.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 20, 327-334.
2. van Dongen, M., Savage, N.D., Jordanova, E.S., et al. (2009).
Anti-inflammatory M2 type macrophages characterize metastasized and tyrosine kinase inhibitor-treated
gastrointestinal stromal tumors.
Int. J. Cancer 127, 899-909.
3. Balachandran, V.P., Cavnar, M.J., Zeng, S., et al. (2011).
Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido.
Nat. Med. 17, 1094-1100.
4. Rusakiewicz, S., Semeraro, M., Sarabi, M. (2013).
Immune infiltrates are prognostic factors in localized gastrointestinal stromal tumors.
Can. Res. 12, 3499-3510.

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 fünf 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 Krebs Tochterzellen, 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.

Ergebnisse nach dem zweiten Jahr

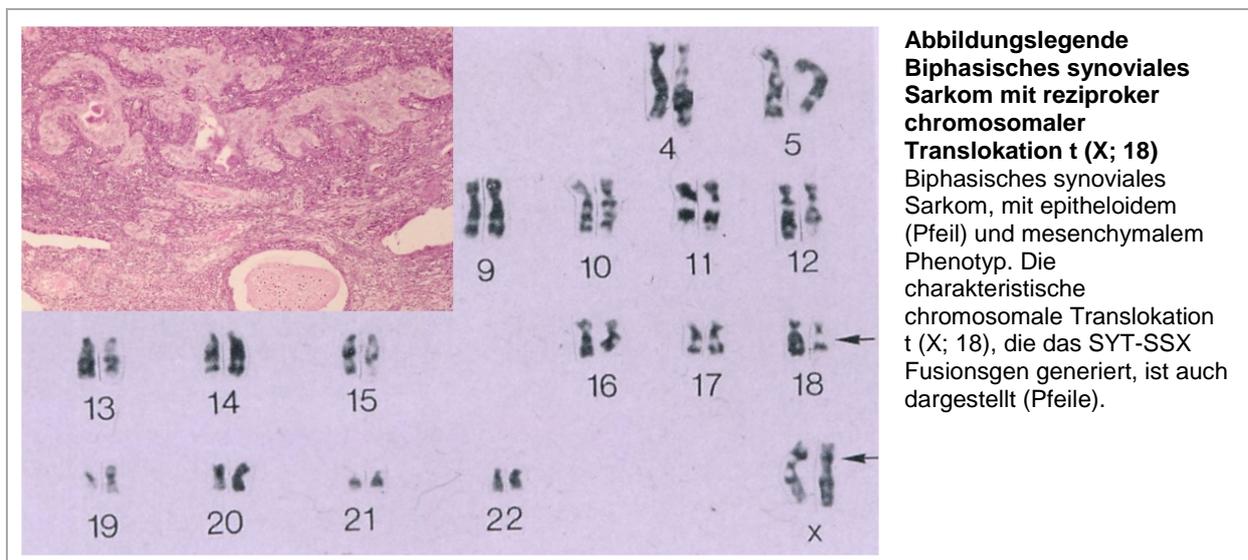
2013 haben wir uns drei Hauptrichtungen in der Sarkomforschung gewidmet. Die erste besteht in der Fortführung unserer Arbeit auf dem Gebiet der Krebsstammzellen bei Ewing-Sarkomen und, spezifischer, in der Untersuchung einer kombinierten Behandlung, bestehend aus einer gezielten Therapie zur Ausmerzungen der Krebsstammzellen und einer herkömmlichen Therapie zur Beseitigung der Tumorzellmasse. In unserer früheren Arbeit haben wir gezeigt, dass Enoxacin die microRNA Expression in Krebsstammzellen wiederherstellen und so diese Zellen zur Differenzierung und damit zum Verlust ihrer Selbsterneuerungs- und Tumorinitiationseigenschaften führen kann.

...> TRANSLATIONELLE FORSCHUNG

Auf Grund dieser Ergebnisse haben wir die Auswirkung einer Enoxacin/Doxorubicin-Kombination auf primäre Ewing Sarkom-Xenografte in immununterdrückten Mäusen untersucht. Wir haben beobachtet, dass eine kombinierte Anwendung von Enoxacin und Doxorubicin (die der gängigen Chemotherapie beim Ewing-Sarkom zugrunde liegt) bei der Tumorbekämpfung viel wirksamer ist als die alleinige Behandlung mit dem einen oder anderen Medikament. Da Enoxacin schon lange für die Behandlung von Infektionen zugelassen ist, planen wir, klinische Studien zur Kombination von Enoxacin mit der gebräuchlichen Ewing-Sarkom Chemotherapie durchzuführen.

In weiteren Arbeiten über diese Krankheit konzentrierten wir uns auf Metastasenmechanismen und eine umfassende Charakterisierung epigenetischer Veränderungen, die den Krebsstammzellenphenotyp kennzeichnen oder erhalten. Gleichzeitig untersuchen wir die Auswirkung der Expression von Fusionsgenen, die mit anderen Sarkomen assoziiert sind, in menschlichen mesenchymalen Stammzellen (MSC) von Erwachsenen und Kindern. Mehrere dieser Fusionsgene wurden schon erfolgreich in MSC exprimiert. Wir haben nun eine systematische Analyse der veränderten Expressionsprofile von Genen und microRNA als Antwort auf ihre Expression in Angriff genommen. Auch haben wir eine umfassende Untersuchung der Auswirkung definierter Kulturbedingungen (Reprogrammationsbedingungen oder nicht) auf die Permissivität von MSC für die onkogenen Effekte von Fusionsgenen begonnen. Damit sollte es uns möglich sein, die Mikroumgebungsbedingungen, durch welche MSC mehr oder weniger empfänglich für eine Transformation durch Fusionsgene werden, zu eruieren und die entsprechenden epigenetischen Veränderungen zu enträtseln.

Schliesslich setzen wir die Untersuchung der Synovialsarkompathogenese fort. Dabei handelt es sich um einen bösartigen und besonders aggressiven Tumor, der hauptsächlich in jungen Erwachsenen vorkommt. Diese Erkrankung ist mit einer einzigen chromosomalen Translokation verbunden, die das SYT-SSX Fusionsgen hervorruft. Das durch SYT-SSX kodierte Fusionsprotein verhält sich wie ein Transkriptionsregulator, aber seine Wirkungsweise ist noch unbekannt. Wir haben nun Hinweise, dass SYT-SSX den Wnt Signalweg selektiv aktiviert. Nebst der Regulierung der Zellproliferation spielt dieser in der Bestimmung der Zellpluripotenz eine Schlüsselrolle und trägt so zur Erhaltung der MSC bei. Derzeit untersuchen wir die genauen molekularen Mechanismen mit denen SYT-SSX die Wnt-Signalisierung verändert, um das Überleben der Synovialsarkomzellen und die Tumorentstehungsfähigkeit zu sichern.



FONDS

FONDS „TRANSLATIONELLE FORSCHUNG – KREBSIMMUNTHERAPIE“ Optimierung von T-Lymphozyten für die Langzeit-Krebstherapie

Dieser aus einer privaten Schenkung stammende Fonds im Umfang von CHF 235'000.- wurde im Juni 2013 für zwei Jahre vergeben.

Er wurde der Forschungsgruppe von [Dr Nathalie Rufer](#) (LICR@UNIL) zugesprochen.

Beschreibung des Projektes

Das menschliche Immunsystem schützt uns vor Infektionen. T-Lymphozyten sind in der Lage, mit Viren infizierte Zellen zu erkennen und zu zerstören. Die CD8 T-Zellantwort, ein Element dieses Systems, beruht auf der spezifischen Erkennung von kleinen immunogenen Peptiden (MHC Klasse-I-Moleküle) auf der Oberfläche von infizierten oder transformierten Zellen durch T-Zellrezeptoren (TCR). Die Bindung von TCR an Peptid-MHC (pMHC) ist durch eine relativ schwache molekulare Affinität charakterisiert. Obwohl tumorreaktive T-Zellen in Krebspatienten gefunden werden, sind diese Immunantworten oft nicht in der Lage, die Krankheit zu kontrollieren. Es wurde vorgeschlagen, dass T-Zellen, die gegen Tumore gerichtet sind, eine geringere Affinität als pathogenspezifische T-Zellen aufweisen. Neue Erkenntnisse über die zelluläre und molekulare Basis der Immunantwort erlauben nun, neuartige Strategien für die Tumortherapie zu entwickeln. Adoptiver Transfer von T-Zellen mit optimierten TCR wurde kürzlich entwickelt, um die Immunantwort gegen schwach immunogene Tumore etablieren und verstärken zu können. Ein attraktiver Ansatz zur Verbesserung dieser Strategie besteht in der Optimierung der TCR-Sequenz, um die Affinität gegen das entsprechende Tumorantigen zu erhöhen.

Kürzlich optimierten wir die Gensequenz eines menschlichen TCR Gens, welches spezifisch für das Tumorantigen NY-ESO 1 ist, und fanden, dass die T-Zellfunktion innerhalb der physiologischen Grenzwerte durch Erhöhung der TCR-pMHC Affinität verbessert werden kann (1). Bemerkenswerterweise zeigten unsere Ergebnisse, dass weitere Affinitätserhöhungen zu starker T-Zell-Funktionsverminderung führten (2), was darauf hindeutet, dass ein Affinitätsbereich existiert, innerhalb dessen die T-Zell-Funktion optimal ist (siehe Abbildung). Wir fanden auch Hemmungsregulatoren, welche die T-Zell-Aktivierung und -Funktion für eine optimierte Reaktionsfähigkeit „kalibrieren“ (3). Zusammenfassend schlagen wir vor, dass die Affinität von neu entwickelten tumorspezifischen TCR nicht über den natürlichen TCR-Affinitätsbereich hinaus optimiert werden müssen, um optimale T-Zell-Funktionalität zu erreichen (Grafik). Diese Ergebnisse unterstreichen wie wichtig es ist, für klinische Anwendungen neue anti-tumor-spezifische TCR zu generieren, welche funktional optimiert sind und nur beschränkte Toxizität aufweisen.

Publikationen

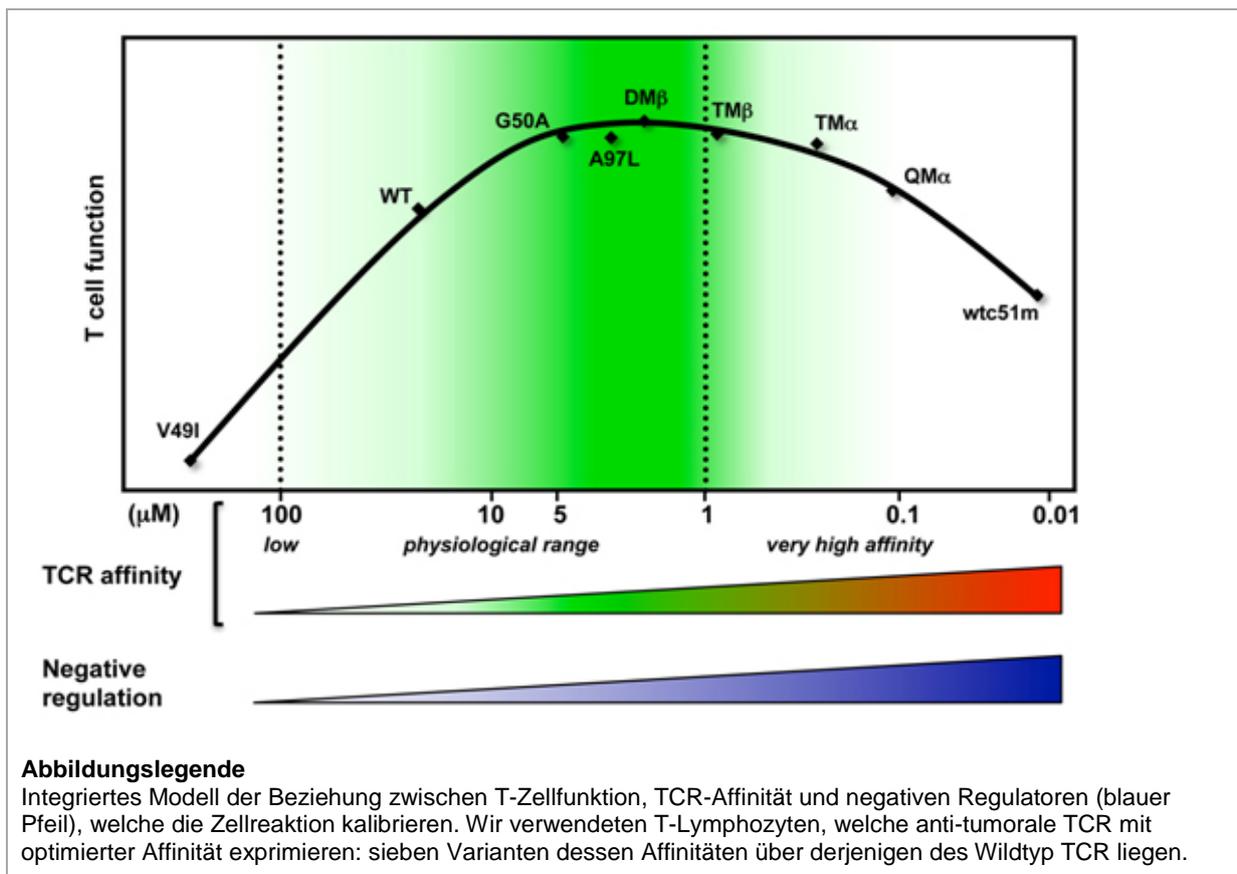
1. Schmid et al. (2010). J. Immunol. 184, 4936-4946.
2. Irving et al. (2012). J. Biol. Chem. 287, 23068-23078.
3. Hebeisen et al. (2013). J. Clin. Invest. 123, 1044-1056.

Ziele

Wir suchen Wege zur effizienteren T-Zell-Aktivierung, um deren Funktion zu verbessern und anhaltende langfristige Antikrebsreaktionen zu etablieren. Aktive Immunisierung ist mit Lebendimpfstoffen, hauptsächlich Gelbfieber-Virus-17D und Pocken Vaccinia-Virus (Dryvax), am erfolgreichsten. Beide lösen in gesunden Spendern Mehrfachimmunreaktionen, insbesondere auch eine starke primäre CD4 und CD8 T-Zellantwort, aus. In diesem von der ISREC-Stiftung unterstützten Projekt schlagen wir vor, lebendimpfstoffspezifische zytolytische T-Lymphozyten zu generieren und in ihnen optimierte tumorspezifische TCR zu koexprimieren.

...> TRANSLATIONELLE FORSCHUNG

Wir vermuten, dass die Aktivierung solch dualer T-Zellen zu einer optimalen Zellsignaltransduktion durch das impfstoffvirus-spezifische TCR führt und damit effiziente und persistente Tumorabtötung erlaubt. Wir werden Zellaktivierung, Signaltransduktion und Funktionalität von solch dualen CD8 Zellen genau charakterisieren. Wir werden im Weiteren den Einfluss von dualen TCR Zellen auf T-Zellexpansion, Persistenz und Toleranz nach wiederholter Impfung gegen das virus-spezifische TCR untersuchen. Ziel dieses Projektes ist, das Potential von T-Lymphozyten mit dualer Spezifität in der Erzielung langandauernder Antworten zu verstehen, und damit eine Grundlage zur Verbesserung von T-Zell-basierten Antikrebs-therapien zu legen.



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

Frau Martine Brunschwig Graf

Oekonomin, ehemalige Nationalrätin, ehemalige Regierungsratspräsidentin des Kantons Genf

Prof. Franco Cavalli

Repräsentant des Wissenschaftlichen Rates

Wissenschaftlicher Direktor, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona)

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

Vizerektor, 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

Wissenschaftlicher Direktor, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Mitglieder

Prof. Adriano Aguzzi

Direktor, Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich

Prof. Martin Fey

Direktor, Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital - Universitätsspital 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.

Prof. Francis-Luc Perret, Direktor

DIE RECHNUNGSREVISION

Die Rechnungsrevision, deren Aufgaben durch das Gesetz bestimmt werden, wird vom Stiftungsrat ernannt. Sie wird für ein Jahr gewählt. Das Mandat 2013 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 2013 betrug das Vermögen der Stiftung rund CHF 47 Millionen.

DIE ISREC STIFTUNG 2013 IN ZAHLEN

Summe der 2013 zugeteilten Förderungsgelder	CHF	2'227'458
Beitrag für den wissenschaftlichen Nachwuchs	CHF	353'000
Stipendium „Richard et Rita Barmé“	Saldo im 2012 ausbezahlt	
Stipendium „Molekulare Krebsbiologie und Infektion“	Saldo im 2012 ausbezahlt	
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
Stipendium „Molekulare Life Sciences“	CHF	80'000
Stipendium „Molekulare Life Sciences“	CHF	80'000
11 Stipendien „International Summer Research Program“	CHF	33'000
Beitrag für die translationelle Krebsforschung	CHF	1'759'000
ISREC Lehrstuhl „Translationelle Onkologie“	CHF	524'000
ISREC Lehrstuhl „Translationelle Onkologie“	CHF	500'000
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Stammzellen“	Saldo im 2012 ausbezahlt	
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Glioblastom“	Saldo im 2012 ausbezahlt	
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Krebsimmuntherapie“	Saldo im 2012 ausbezahlt	
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Sarkom“- IGR	CHF	200'000
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Sarkom“- CHUV	CHF	300'000
Fonds „Translationelle Krebsforschung – Krebsimmuntherapie“	CHF	235'000
Projekt AGORA – Krebszentrum	CHF	115'458
Total 2013 empfangene Spenden, Legate, Nachlässe, externe Stipendien	CHF	6'634'699
66 Spontanspenden von Privatpersonen	CHF	182'644
25 Spenden von Unternehmen, Vereinen, Stiftungen	CHF	443'000
3 Spenden für zweckgebundene Stipendien	CHF	405'888
111 Gedenkspenden	CHF	46'134
12 Legate, Nachlässe	CHF	5'557'033
Organisationskapital	CHF	36'650'327
Fondskapital (Zweckgebundene Fonds)	CHF	8'292'450
Stipendien	CHF	800'000
Fonds	CHF	442'450
Fonds „Echec au cancer de la Broye“ (Ausrüstung für AGORA - Krebszentrum)	CHF	50'000
ISREC Lehrstühle	CHF	7'000'000
Fondskapital AGORA – Krebszentrum	CHF	2'779'709

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

Rue du Bugnon 27 / 1005 Lausanne

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

UBS, 1002 Lausanne IBAN CH11 0024 3243 G020 3554 0

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 Anne-Laurence B., Préverenges / 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 / Herr Marc V., Lausanne / Kanton Waadt

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

Dreihundertseiszig anonyme Spenden / Kanton Aargau / Frau Charlotte B., Romanel / Frau Dina Henriette B., Vevey / Kanton Bern / Frau Adelheid Gertrud B., Hilterfingen / Frau Elise B., Chailly-s/Montreux / Câbleries et Tréfileries de Cossonay / Frau Jeannette C., Vevey / Frau Anne-Marie C., La Tour-de-Peilz / Frau Florence Helen C., La Tour-de-Peilz / Ciba-Geigy AG, Basel / Copley May Stiftung, Genf / Frau Suzanne C., Prilly / Frau Ida d'A., Lausanne, 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 fibrougeoise contre le cancer / Frau Esmeralda G. Lausanne / Kanton Genf / Herr Louis G., Prilly / Frau Andrée Lucienne G., Pully / Gygi-Beguin Fonds, Lausanne / Herr René H., Lausanne / Frau Elvine H., Montreux / Heskem Stiftung, Vaduz / 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 Evelyne V., Lausanne / Frau Nina W. Loney / Kanton Wallis / Prof. Dr h.c. René W. (Castolin SA), St-Sulpice / Frau Gabriella Maria W., Genf / Frau Henriette W., Lausanne / 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 Dorothée 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. 5'000.– UND CHF. 50'000.–

Vierunddreissig anonyme Spenden / Frau Marie A.-D., Lausanne / Action cancer des boulangers / Herr Georges A., Colombier-sur-Morges / Herr Emile A., Auvornier / Frau Jacqueline A., Lausanne / Aiuto Stiftung, Nyon / Albion House Ltd, Lausanne / Alcoa International SA, Lausanne / Dr. Etienne A., Lausanne / André & Cie SA, Lausanne / Kanton Appenzell Ausserrhoden / 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, Reconvilier / Herr Ulysse B., Lutry / Herr Bernard B., Bournens / Frau Odile B., Lens / Borel & Barbey, Genf / Fräulein Alice et Hélène B., Lausanne / Brauchli SA, Lausanne / Frau Lucie B., La Tour-de-Peilz / Unternehmen Paul Bucher, Basel / Frau Dorothée B., La Chaux-de-Fonds / Herr Louis B., Pully / Caisse d'Epargne du District de Cossonay / Herr Stefan C., St-Légier / Frau Anne-Marie C., Lausanne / Frau Eveline C., Ecublens / Herr François C., Meggen / Herr Jean C., Bern / Frau Nelly C.-B., Prilly / Herr Frédy C., Prilly / „Come back“ des motards, Lausanne / Copycolor SA, Renens / Fräulein Juliette C., Lausanne / Couvent de Sainte Ursule, Sion / Herr Ernest C., Villeneuve / Herr et Frau Ernest D., Echichens-sur-Morges / Fräulein Simone de M. d'A., Lausanne / Frau Yolande de M., Epalinges / Frau Aïda de P. M., Loney / Régie De Rham, Lausanne / Frau Lily D., Lausanne / Herr Xavier D., United Kingdom / Frau Ariane D., Genf / Frau Livia D., Montreux / Herr Constant D., Lausanne / Herr Emile D., Châtel-St-Denis / Frau Alice D., Lausanne / Schweizerische Stiftung für den Doron-Preis, Zug / Fräulein Floriane du B., Les Ponts-de-Martel / DuBois Invest LLC, Sierre / Edouard Dubied & Cie, Neuenburg / Herr Jean D. / 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 Patrice G., St-Sulpice / 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 Helfrich Fonds, Lausanne / Herr Gustav H.-M., Schaffhausen / Sources Minérales Henniez / Frau Violette H., La Tour-de-Peilz / Fräulein Marguerite H., Lausanne / Frau Yvette H., Lausanne / Herr Ernst H., Biel / Frau Marlyène P., Lausanne / 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 Bâloise Assurances, Basel / La Boutique d'Occasions, Lausanne / La Genevoise Assurances, Genf / Herr Charles-Edouard L., Glion / 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 tessinnoise 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 / Frau Patricia M., Basel / 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 / Frau Angèle R., Payerne / Herr Hansueli R., Bern / Herr Alfred R., Aubonne / Renault Finance SA, Lausanne / Rentenanstalt, Zürich / Retraites Populaires, Lausanne / Frau Alice R., Lausanne / Frau Anne R., Lausanne / Herren Daniel & Jean-Daniel R., Bern / Herr und Frau Hans & Hildegard R., Mettmenstetten / Montres Rolex SA, Genf / Rotary Club, Lausanne / Ritli 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 / Sicipa SA, Prilly / Siemens-Albis AG, Zürich / Skiffitt 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 / Soroptmist 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 / Fräulein Charlotte & Hildegard V., Davos / Frau Rosa V.-J., Lengnau / Herr Benjamin V., Cully / Vaudoise Assurances, Lausanne / Frau Constance V., Le Mont-sur-Lausanne / Frau Cosette V., Givirns / Verrière de St-Prex SA / 24 Heures Presse, Lausanne / Frau Paulette V., Auvornier / Frau Nelly-Henriette V., Villeneuve / Frau Andrea V.D., Monthey / Wander SA, Bern / Frau Emmy W., St-Sulpice / Frau Lyana Elizabeth W., Montreux / Herr Jacques W., Lausanne / Winterthur Assurances, Zürich / Zellinvest SA, Genf / Zyma SA, Nyon

DANKSAGUNG

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

Für ihr treues Engagement möchten wir auch speziell Frau Aylin Niederberger, Generalsekretärin, Frau Claudine Ravussin, Leiterin Kommunikation und Fundraising, Frau Virginie Porret, Assistentin sowie unseren Botschaftern Herr Didier Grobet und Herr Jürg Kärle danken.

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

Yves J. Paternot, Präsident und Francis-Luc Perret, Direktor

> Bearbeitung: Claudine Ravussin / Virginie Porret

> Photographien ©: Titelseite, S. 6, 9, 11, 21, 23, 25 EPFL SV ISREC / S. 4, 5 ISREC Stiftung / S. 13, 14, 15, 17, 27, 30, 31, 35, 37 UNIL/CHUV / S. 29 HUG / Rechte vorbehalten



ISREC Stiftung

Rue du Bugnon 27 / CH-1005 Lausanne

Tel. +41 (0)21 653 07 16 / Fax +41 (0)21 652 69 33

info@isrec.ch / www.isrec.ch / CCP 10-3224-9