

RAPPORT ANNUEL 2012

LA FONDATION ISREC

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

SOMMAIRE

Editorial :

Billet du Président du Conseil de Fondation > P. 2

Recherche sur le cancer > Pp. 3-4

Le cancer en quelques chiffres / Des résultats encourageants / Evolution de la mortalité par cancer en Suisse entre 1991 et 2010

Faits marquants 2012 > P. 5

Evénements soutenus par ou organisés en faveur de la Fondation ISREC

Projets soutenus > Pp. 6-7

Summer Research Program

Bourses > Relève scientifique > Pp. 8-19

"Bourses affectées" / "Bourses ISREC"

Chaires ISREC > Pp. 20-21

Prof. Oliver Hantschel

Fonds Recherche translationnelle > Pp. 22-32

Cellules souches / Glioblastome / Immunothérapie du cancer /Sarcome

Organisation > Pp. 33-34

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

Finances > P. 35

Soutenir la Fondation ISREC > P. 36

Faire un don / Déductions fiscales / Fiscalité

Livre d'or > Remerciements > Pp. 37-38

EDITORIAL

UNE ANNEE CHARNIERE

BILLET DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE FONDATION

Notre fondation a pu cette année à nouveau augmenter les montants accordés au soutien de la recherche translationnelle sur le cancer et de la relève scientifique.

Le projet AGORA – Centre du Cancer prend forme. Développé et piloté par la Fondation ISREC et soutenu par les institutions partenaires (CHUV, EPFL, UNIL et Institut Ludwig), il est devenu notre priorité. La fin du concours d'architecture en mandats d'étude parallèles marque un pas concret vers la réalisation du bâtiment. Le bureau d'architecture Behnisch de Stuttgart a été choisi comme lauréat par le Collège d'experts.

Ce lieu, pensé comme un point de convergence unique en Suisse entre recherche fondamentale et clinique, positionnera Lausanne et l'arc lémanique sur la carte mondiale de la recherche translationnelle sur le cancer. Il pourra accueillir jusqu'à quatre cents chercheurs et cliniciens. Dans un environnement propice aux dialogues et au partage, ces scientifiques auront la tâche d'apporter les réponses aux multiples défis encore posés par le cancer.

La relève scientifique a également bénéficié de notre soutien. Des bourses ont été accordées à des étudiants du programme d'été UNIL/EPFL pour des stages en laboratoires faisant de la recherche sur le cancer. Des bourses ont également été attribuées à des doctorants participant aux programmes « approches moléculaires du vivant » (EPFL) et « cancer et immunologie » (UNIL). Les travaux que ces étudiants accompliront dans le cadre de la préparation de leur thèse participeront à la compréhension des mécanismes des cellules cancéreuses et permettront d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques notamment dans les cas de leucémie, mélanome, sarcome ou de cancers du cerveau, du côlon et du sein.

Pour la Fondation et l'Institut ISREC, 2013 est une année charnière puisqu'en juin ils entameront leur cinquantième année d'activités au service de la recherche sur le cancer qui reste, aujourd'hui encore, un enjeu de société majeur.

Pour conclure, je tiens à vous remercier de votre confiance et de votre soutien. Votre engagement à notre cause est précieux et reste indispensable à la réalisation de nos projets.

Yves J. Paternot

RECHERCHE SUR LE CANCER

LE CANCER EN QUELQUES CHIFFRES

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

En Suisse, environ 37'000 nouveaux cas sont déclarés chaque année (estimation NICER - National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2012). Plus de 100'000 personnes vivent en Suisse avec un cancer diagnostiqué depuis moins de 5 ans (prévalence). (Source : Globocan 2002).

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

Le risque d'être atteint d'un cancer avant l'âge de 70 ans est d'environ 25% pour les hommes et de 20% pour les femmes (Sources : OFS, NICER, 2012).

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

DES RESULTATS TRES ENCOURAGEANTS

Même si le nombre de cas a augmenté au cours des deux dernières décennies (en particulier à cause du diagnostic précoce et du vieillissement de la population), on observe une baisse importante des taux de mortalité pour l'ensemble des cancers (-28.5 % entre 1991 et 2010).

Chez les femmes, le cancer le plus fréquent (au décès en 2009) est le cancer du sein, suivi du cancer du poumon et, en troisième position, du cancer du côlon et du rectum. Au diagnostic (incidence 2005-9) 1) sein, 2) côlon et rectum, 3) poumon, 4) mélanome de la peau. (Sources : OFS, NICER, 2012).

Chez les hommes, le cancer du poumon est le plus fréquent (au décès en 2009), suivi du cancer de la prostate et du cancer du côlon et du rectum. Au diagnostic (incidence 2005-9) 1) prostate, 2) poumon, 3) côlon et rectum et 4) mélanome de la peau. (Sources : OFS, NICER, 2012).

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

RECHERCHE SUR LE CANCER

Bien que la mortalité due au cancer diminue, cette maladie a peu de chance de disparaître. L'objectif à terme est de la transformer en maladie chronique qu'il sera possible de maîtriser et/ou guérir.

Evolution de la mortalité par cancer en Suisse (1991-2010)

Décès 2010		Taux standardisés pour l'âge* / 100'000 habitants Différence (%) 1991-2010	
Total cancers	16278		-28.5
Poumon, bronches (femmes)	1084		78.1
Foie, voies biliaires	604		12.5
Pancréas	1179		3.1
Cerveau	461		-8.0
Oesophage	436		-11.4
Myélomes	312		-21.9
Mélanome	310		-22.9
Utérus corps, ovaire, annexes	665		-26.1
Côlon et rectum	1686		-31.9
Vessie	546		-35.4
Prostate	1421		-35.6
Sein (femmes)	1411		-36.8
Poumon, bronches (hommes)	2059		-37.3
Estomac	481		-56.8
Maladie de Hodgkin	33		-62.5
Larynx (hommes)	69		-63.2
Uterus, col	63		-65.6
Testicules	9		-71.4

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

FAITS MARQUANTS 2012

EVENEMENT SOUTENU PAR LA FONDATION ISREC EN 2012

Systemes cellulaires et développementaux

21 au 25 août 2012 – Arolla (Suisse)

Les participants au «workshop Arolla 2012» ont discuté les dernières découvertes en biologie cellulaire et du développement. Un large éventail de thèmes ont été couverts durant les conférences et les sessions de posters, allant de la division cellulaire et de l'embryogenèse au vieillissement et à la stabilité du génome. Comme dans les éditions précédentes, la spécificité unique et multidisciplinaire du «workshop» d'Arolla a généré des interactions fructueuses entre les participants, y compris entre les jeunes chercheurs et les scientifiques confirmés.

EVENEMENTS ORGANISES EN FAVEUR DE LA FONDATION ISREC EN 2012

La nuit du Quiz, Le Mont-sur-Lausanne

Événement organisé le 20 avril 2012 par un étudiant de l'Ecole Internationale de Lausanne pour récolter des fonds en faveur de la recherche sur le cancer. Suite à la nuit du Quiz, CHF 1'000.- ont pu être versés à la Fondation.

10 km de Lausanne

Pour mettre une fin symbolique à son combat gagné contre le cancer, Sandra a participé le 28 avril 2012 aux 10 km de Lausanne. Grâce aux encouragements de deux amies qui ont fait le parcours avec elle et de tous ceux qui ont cru en elle et parrainé sa course, Sandra a pu récolter CHF 5'000.-.

Bal école cantonale de Glaris

Les élèves de 5ème de l'école cantonale de Glaris ont organisé leur bal traditionnel en juin 2012 et ont fait don de 10 % de leur bénéfice. Comme quelques élèves sont malheureusement concernés indirectement par la thématique et par conséquent les autres élèves également, ils ont choisi ensemble de soutenir notre Fondation et pu nous verser CHF 700.-.

Trophée AGO, Lonay

Quarante bénévoles ont préparé la deuxième édition de ce trophée en souvenir de leur ami Agostino décédé du cancer. Près de 300 personnes ont répondu à l'appel et ont participé aux différents tournois organisés à Lonay le 17 juin 2012.

Le succès rencontré par cette manifestation a permis aux organisateurs de nous verser CHF 9'000.-.

Course de côte "Corcelles-le-Jorat"

Depuis 1998, le Club Team Girard, qui regroupe des propriétaires, pilotes et amateurs de motos anciennes, organise chaque année une manifestation pour Oldtimer et remet la moitié des bénéfices à la Fondation ISREC. Suite à la quinzième édition qui s'est déroulée les 25 et 26 août 2012 à Corcelles-le-Jorat, CHF 1'000.- nous été versés.

PROJETS SOUTENUS

PROGRAMME D'ETE POUR ETUDIANTS NON GRADUES

Pour la cinquième année consécutive, la Fondation ISREC a soutenu durant huit semaines (du 9 juillet au 31 août 2012) le stage dans des laboratoires faisant de la recherche sur le cancer de cinq étudiants de l'UNIL/CHUV et de six étudiants de l'EPFL. Ce premier contact avec le monde de la recherche représente pour ces jeunes biologistes ou médecins une expérience très enrichissante et une opportunité de tisser de nouveaux liens au niveau international. Au terme de ce programme l'occasion leur était donnée de présenter leurs travaux lors d'un mini symposium qui s'est déroulé sur le campus de l'UNIL le 30 août 2012.



Photo : Etudiants du programme d'été 2012 organisé conjointement par la Faculté de Biologie et de Médecine de l'UNIL et par la Faculté des Sciences de la Vie de l'EPFL.

SRP - SUJETS TRAITES

Hannah **Drummond Davico de Barros**

Groupe Prof. Daniel Constam – EPFL/SV/ISREC

Mécanismes moléculaires de la formation des cystes et de l'expression de fetuin-A dans les reins mutants pour Bicc1

Jennifer **Kwan**

Groupe Prof. Cathrin Brisken – EPFL/SV/ISREC

Morphologie de la glande mammaire chez la souris knock-out ADAMTS18

Norbert **Majubu**

Groupe Prof. Pierre Gönczy – EPFL/SV/ISREC

Etude de l'architecture centriolaire de *Triconympha*

Nicola **Mitwasi**

Groupe Prof. Yann Barrandon – EPFL/SV/IBI

L'influence de la température sur les cellules souches des kératinocytes

Aleksandra **Vancevska**

Groupe Prof. Joachim Lingner – EPFL/SV/ISREC

Caractérisation du statut d'ubiquitination de différents mutants de la protéine TPP1

Allen **Zhu**

Groupe Prof. Jeffrey Hubbell - EPFL/SV/IBI

Biomatériaux de fibrine: amélioration de la stabilité de l'hydrogel

Malak **Benslimane**

Groupe Prof. Fabio Martinon – UNIL/Département de Biochimie

Réponse au stress du réticulum endoplasmique dans les lymphomes diffus à grandes cellules B

Akash **Boda**

Groupe Dr Liliane Michalik - UNIL/CIG

miR-21*: un acteur important dans la réponse de la peau à l'exposition aux UV

Hong Huat **Hoh**

Groupe Prof. Gian-Paolo Dotto – UNIL/Département de Biochimie

Différences raciales dans la susceptibilité au cancer de la peau: polymorphismes génétiques dans le réseau de gènes ATF3 et AP-1

Jelena **Tosic**

Groupe Prof. Winship Herr – UNIL/CIG

Effets des modifications post-translacionnelles sur l'activité d'OGT
OGT= *O-linked N-acetylglucosamine transferase*

Zuzanna **Urban**

Groupe Prof. Nicolas Mermoud – UNIL/Institut de biotechnologie

Le rôle de la recombinaison de l'ADN dans la progression du cycle cellulaire

BOURSES

"BOURSES AFFECTEES"

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

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

BOURSE "RICHARD ET RITA BARME"

Fonction des télomères et de leur composition moléculaire

Cette "bourse affectée" d'une valeur de CHF 80'000.- par année a été attribuée à Larissa Grolimund en octobre 2008 pour une durée de 48 mois.

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

Description du projet

Les télomères protègent les extrémités linéaires des chromosomes eucaryotiques en prévenant les fusions bout-à-bout des chromosomes et leur attrition. Ils sont constitués de séquences d'ADN répétitives, d'ARN contenant les répétitions télomériques (TERRA) et de protéines. Les télomères jouent un rôle crucial dans la stabilité des chromosomes et dans la biologie du cancer. A chaque division, les télomères raccourcissent étant donné que la machine de réplication de la cellule n'est pas capable de copier intégralement l'extrémité des chromosomes.

C'est pourquoi, après un certain nombre de divisions cellulaires, les télomères deviennent trop courts et envoient des signaux pour stopper la prolifération. Une cellule peut éviter les signaux provenant des télomères trop courts en activant des mécanismes qui allongent les télomères. La plupart du temps, l'élongation des télomères est réalisée par l'expression de l'enzyme appelée télomérase. Dans ce cas, les cellules ont la capacité de se diviser indéfiniment, ce qui peut éventuellement amener au développement d'un cancer.

Nous nous intéressons particulièrement à l'identification des mécanismes moléculaires régulant et contrôlant la longueur des télomères et leurs fonctions dans les cellules saines et cancéreuses. Notre but est de développer une nouvelle méthode permettant l'identification des protéines présentes aux télomères. En particulier, cette technique devrait permettre de déterminer les variations entre les compositions en protéines des télomères de différentes cellules normales ou tumorales. Dans ce contexte, l'étude donnera des informations permettant de comprendre le rôle et la régulation des télomères dans les cellules saines et surtout dans les cellules cancéreuses. Une des perspectives est la découverte de nouvelles protéines télomériques comme nouvelles cibles de traitement contre le cancer.

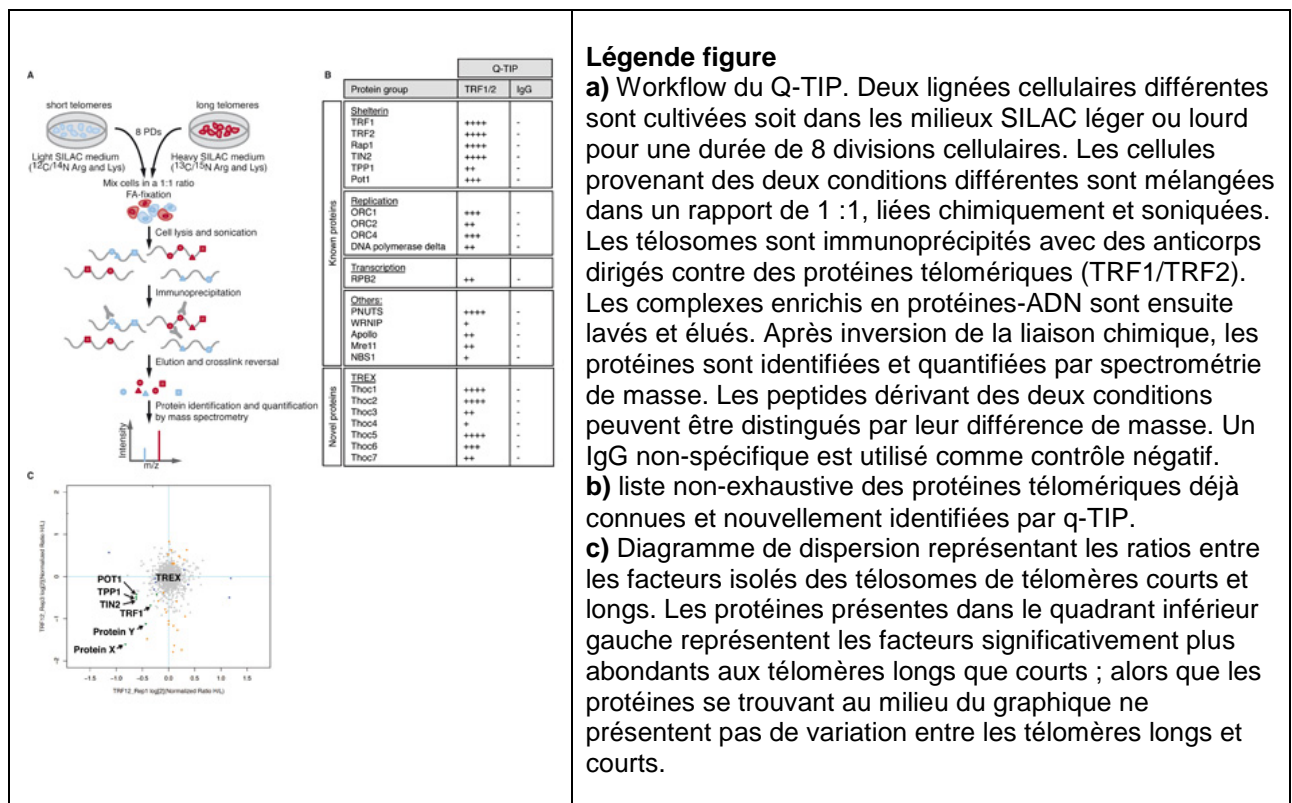
Jusqu'à aujourd'hui, la composition moléculaire complète des télomères n'a pas encore été caractérisée. D'autre part, savoir comment la composition protéique des télomères (télosome) se modifie durant les différents stades comme par exemple durant le cycle cellulaire pour réguler la télomérase ou lors du raccourcissement des télomères pour induire la sénescence, reste encore une énigme.

...> RELEVÉ SCIENTIFIQUE

Résultats obtenus durant la quatrième année du doctorat

Protocole d'isolation quantitative du télosome (Q-TIP): Elucidation de la composition des télomères dans différents types cellulaires.

Nous avons établi un protocole d'isolation quantitative du télosome (q-TIP) qui permet la détermination de la composition protéique des télomères. Dans cette méthode, la chromatine est chimiquement liée de manière covalente et les télosomes sont purifiés au moyen d'anticorps contre TRF1 et TRF2, deux facteurs spécifiques au télomère. Cette méthode utilise aussi la technologie SILAC (stable isotope labeling of amino acids in cell culture) basée sur la spectrométrie de masse afin de comparer de manière quantitative les télosomes isolés des cellules à différents stades. Le q-TIP permet un enrichissement spécifique de l'ADN télomérique et des protéines associées, comme le confirme la détection du complexe protéique spécifique au télomère (shelterin) et d'autres composants connus du télosome. Nous avons appliqué le q-TIP à des cellules ayant des télomères longs et courts et nous observons une différence quantitative de la composition protéique entre ces deux états. De plus nous avons découvert de nouveaux facteurs télomériques. Plus particulièrement, parmi les nouveaux complexes isolés se trouve le complexe d'exportation de la transcription (TREX) ; nous avons validé sa localisation au télomère au moyen de méthodes complémentaires. Nous sommes actuellement en train d'étudier la fonction spécifique au télomère des nouvelles protéines identifiées. En conclusion, le q-TIP permet l'identification de nouvelles protéines télomériques, et l'élucidation de la variation de la composition protéique des télomères dans différentes conditions cellulaires.



BOURSES

"BOURSES ISREC"

Les "Bourses ISREC" ou soutiens financiers de la Fondation ISREC pour une thèse, sont attribuées aux meilleur(e)s candidat(e)s souhaitant participer à des programmes de doctorat en biologie ou en médecine.

Ces bourses d'une valeur de CHF 80'000.- par année sont accordées pour quatre ans. Elles sont financées par des dons, legs ou successions.

BOURSE "BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CANCER ET INFECTION"

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

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

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

Description du projet

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

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

Résultats obtenus après 3 ans

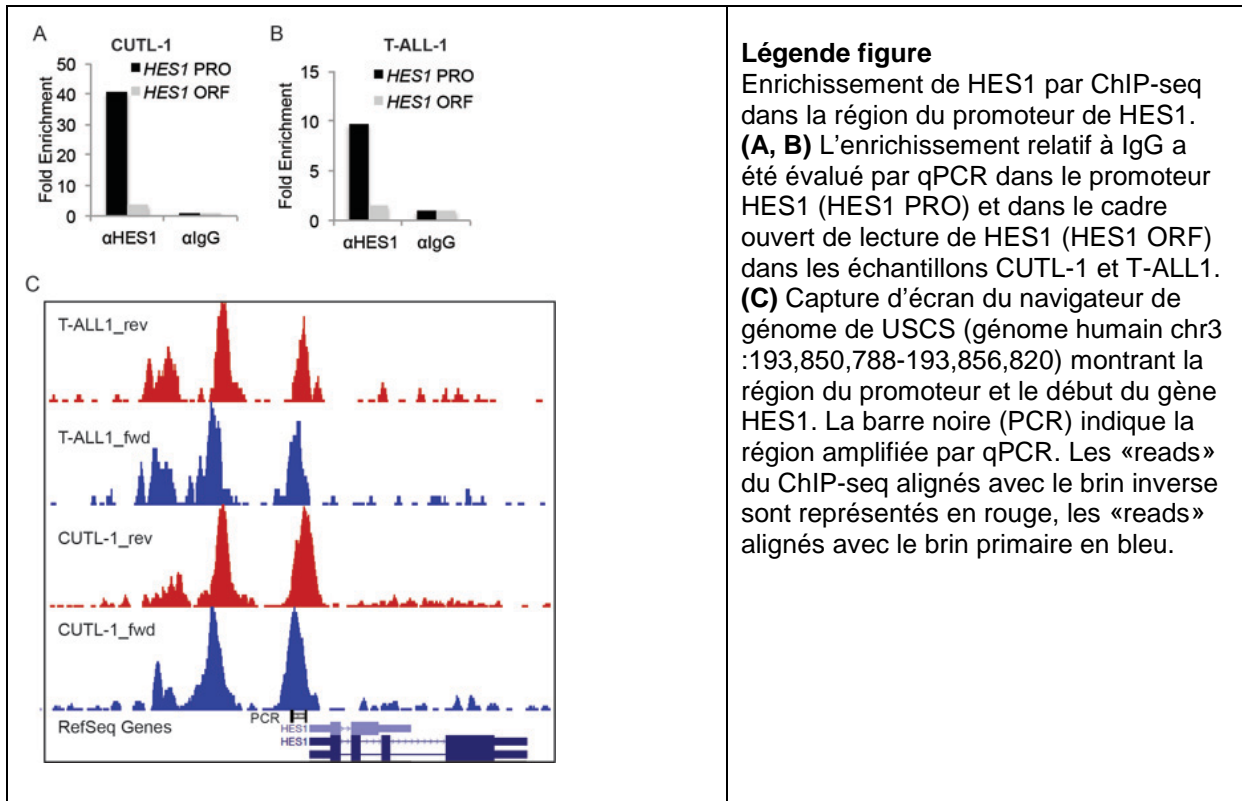
La leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) peut être modélisée chez la souris par l'expression d'une forme tronquée de NOTCH1, appelée domaine intracellulaire de Notch (DICN), soit par expression depuis le locus ROSA26, ou par infection de cellules souches hématopoïétiques avec des rétrovirus exprimant DICN. On peut distinguer une étape primaire et une étape tardive de la LAL-T dans le modèle rétroviral (1). Nos expériences révèlent que Hes1 a un impact sur la maladie seulement au cours de l'étape primaire et non de l'étape tardive.

...> RELEVÉ SCIENTIFIQUE

Nous avons de ce fait décidé d'analyser au moyen d'RNA-seq les différences dans l'expression génique en présence ou en absence de Hes1 dans des cellules tumorales de l'étape primaire.

Nous avons également investigué la fonction de HES1 dans la LAL-T humaine et avons pu démontrer que, comparé aux cellules exprimant un shRNA contrôle, la répression de HES1 par des shRNA dans des lignées cellulaires de deux patients (T-ALL1, CUTL-1) résulte en un sévère retard de croissance accompagné d'une importante mort cellulaire. Afin d'identifier les cibles de HES1 à travers le génome entier, nous avons choisi d'utiliser la méthode de ChIP-seq qui combine l'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) avec un séquençage à haut débit (Illumina). Après avoir établi un protocole pour le ChIP HES1 dans les lignées cellulaires humaines CUTL-1 et T-ALL1 de LAL-T, nous avons effectué le ChIP-seq dans ces lignées. Nous avons utilisé le promoteur d'HES1 en guise de contrôle positif du locus, car il est connu que HES1 se régule négativement (2) (Figure). Nous sommes actuellement en train d'analyser les données obtenues et notre but futur est d'intégrer les données du ChIP-seq avec le RNA-seq afin de trouver des cibles conservées pour HES1.

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



Légende figure

Enrichissement de HES1 par ChIP-seq dans la région du promoteur de HES1. **(A, B)** L'enrichissement relatif à IgG a été évalué par qPCR dans le promoteur HES1 (HES1 PRO) et dans le cadre ouvert de lecture de HES1 (HES1 ORF) dans les échantillons CUTL-1 et T-ALL1. **(C)** Capture d'écran du navigateur de génome de USCS (génome humain chr3 :193,850,788-193,856,820) montrant la région du promoteur et le début du gène HES1. La barre noire (PCR) indique la région amplifiée par qPCR. Les «reads» du ChIP-seq alignés avec le brin inverse sont représentés en rouge, les «reads» alignés avec le brin primaire en bleu.

BOURSES

BOURSE «CANCER ET IMMUNOLOGIE»

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

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

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

Introduction

L'objectif du projet est de déterminer si les altérations de la communication intercellulaire résultant de l'inhibition de la signalisation de Notch peuvent jouer un rôle dans le développement et la progression des tumeurs de la peau.

Le projet original, comme suggéré par le titre, se consacrait au mélanome.

Cependant, le rôle de la signalisation de Notch dans ce contexte n'est pas très clair.

Nous avons donc décidé de concentrer nos efforts sur le carcinome à cellules squameuses, une des tumeurs solides humaines les plus fréquentes. Le rôle de Notch y est bien établi.

Il a été démontré que le microenvironnement de la tumeur exerce une influence capitale sur le développement et la progression de celle-ci. Cette constatation fait passer la recherche sur le cancer à un niveau plus compliqué, où non seulement les voies de signalisation dans la cellule elle-même sont importantes, mais aussi la relation de ces cellules avec celles qui les entourent ainsi qu'avec leur environnement; le stroma tumoral, par exemple, abrite des fibroblastes chroniquement activés (CAF) qui, contrairement aux fibroblastes normaux, ont la capacité d'améliorer la tumorigenèse et/ou l'invasivité des cellules cancéreuses en formant une niche appropriée pour le développement du cancer. Les CAF sont à même d'interagir avec la tumeur grâce à la production de divers facteurs diffus, et peut-être aussi grâce à des interactions de cellule à cellule.

Nous sommes d'avis que le stroma normal ainsi que les cellules épithéliales sont en mesure d'interagir avec la tumeur, peut être en atténuant son agressivité.

La voie de signalisation Notch est très importante dans la communication intracellulaire et est dépendante du contexte. Elle peut agir comme un suppresseur de la tumeur, par exemple dans les kératinocytes, ou comme un oncogène, tel le cas dans les mélanocytes.

Certaines expériences ont démontré que dans le compartiment du mésenchyme, la perte de la voie de signalisation Notch peut causer un phénotype CAF.

Résultats après la première année

Pendant cette première année, nous avons dans un premier temps fait des expériences in vivo. Celles-ci ont démontré que l'injection de cellules cancéreuses avec des cellules normales, tant épithéliales qu'issues du mésenchyme, rendent les tumeurs moins agressives.

Puis, dans le but de déterminer l'implication ou non des voies de signalisation qui nous intéressent, nous avons développé un système permettant l'induction de la signalisation de p53 et de Notch dans les cellules.

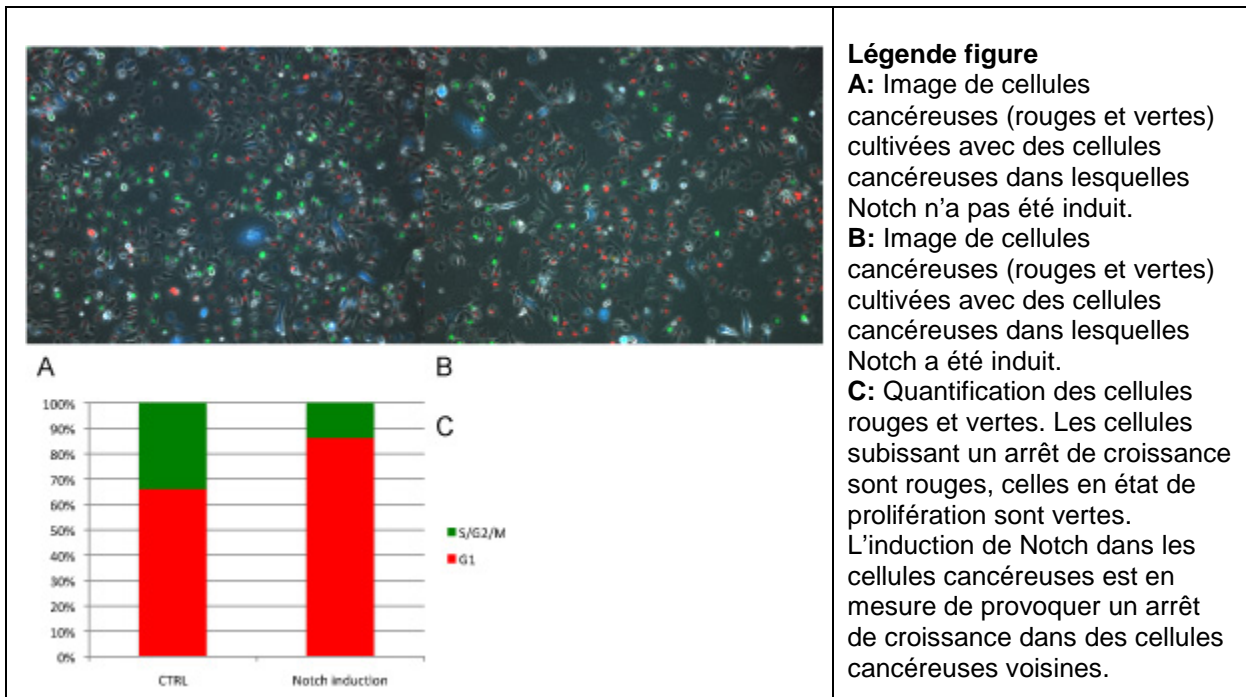
...> RELEVÉ SCIENTIFIQUE

Des résultats préliminaires révèlent que la co-culture de cellules cancéreuses et de cellules identiques dans lesquelles p53 a été induit conduit à une prolifération de cellules cancéreuses, alors que la co-culture avec des cellules dans lesquelles Notch a été induit conduit à un arrêt de la croissance.

L'induction de p53 ou de Notch dans les cellules tumorales provoque un arrêt de la croissance. L'effet sur les cellules voisines est toutefois totalement différent.

Notre objectif futur est de comprendre les mécanismes qui gouvernent la communication entre cellules en étudiant la possibilité que des microvésicules/microparticules dérivées d'une cellule donnée puissent transmettre des informations et «donner des ordres» aux voisines de celle-ci.

Les résultats obtenus à ce jour nous encouragent à déterminer comment les cellules normales peuvent servir à réguler l'agressivité des cellules cancéreuses.



BOURSES

BOURSE «CANCER ET IMMUNOLOGIE»

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

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

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

But

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

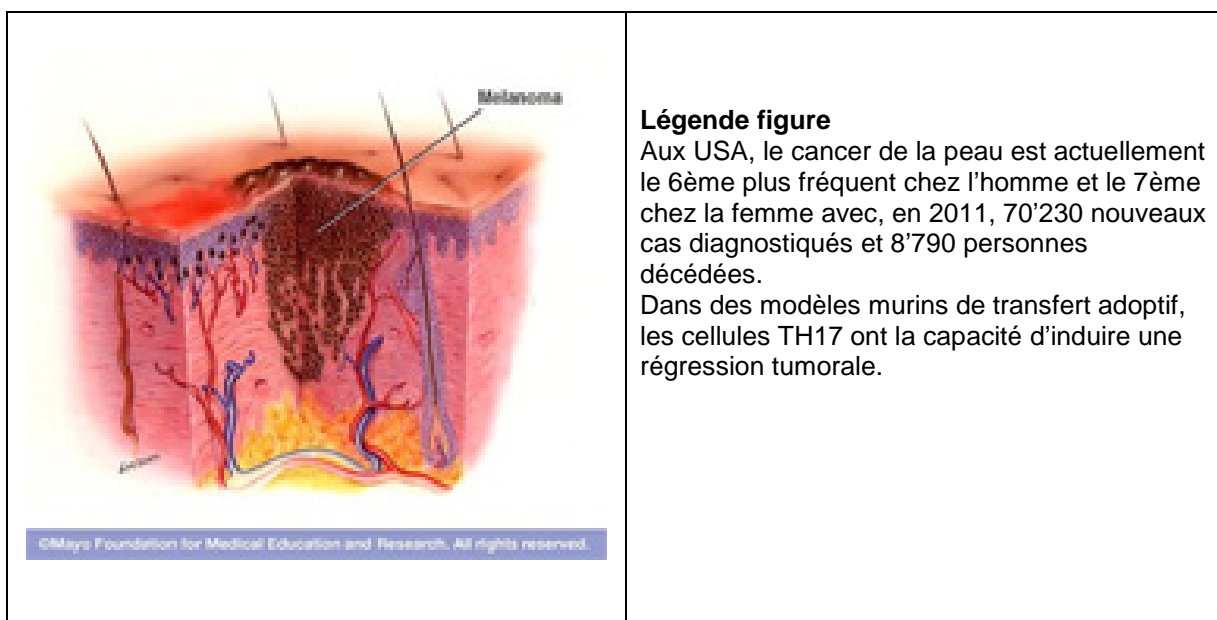
Contexte et signification après une année

Les différents types de cellules auxiliaires T CD4+ (TH) expriment différents profils de cytokines qui déterminent leur fonction. Les cellules auxiliaires T produisant l'interleukine 17 (IL-17) (TH17) ont été décrites comme un sous-type effecteur de cellules T auxiliaires CD4+ sur la base de l'expression du facteur de transcription RORgammaT et la sécrétion de cytokines comme IL-17A, IL-17F, IL-21, et IL-22. Dans plusieurs cas de cancers chez l'homme, les cellules TH17 sont en plus grande densité par rapport aux autres lymphocytes T qui infiltrent les tumeurs. Cependant, le rôle de ces cellules dans le microenvironnement tumoral est actuellement peu compris. Chez des patients avec des cancers établis de la peau, la présence de cellules TH17 est en corrélation avec la réduction de la progression tumorale et une amélioration du taux de survie. Dans des modèles de transfert adoptif murin, les cellules TH17 ont la capacité de supprimer la croissance tumorale mais à l'opposé les cellules TH17 qui infiltrent des tumeurs induites de manière expérimentale favorisent la croissance tumorale. Les rôles distincts exercés par les cellules TH17 pourraient être liés à leur plasticité et leur capacité de sécréter dans certaines conditions l'IFN-gamma, une cytokine importante requise dans la suppression de tumeur.

...> RELEVÉ SCIENTIFIQUE

Les récepteurs Notch sont des protéines transmembranaires qui sont impliquées dans la communication intercellulaire, la régulation de lignée cellulaire et le développement de différents organes et tissus. La voie de signalisation Notch est initiée par l'engagement du ligand et du récepteur Notch. Il y a quatre récepteurs Notch (N1-N4) et cinq ligands (delta-like (Dll) 1, 3, et 4; Jagged 1 et 2). Le devenir biologique de l'activation de Notch est hautement dépendant du contexte. Ceci est également applicable dans le contrôle du développement du cancer.

Ce projet aura pour but de définir le rôle de Notch dans la différenciation des cellules TH17 par l'intermédiaire d'approches *in vitro*. L'implication de la voie Notch dans la promotion d'un microenvironnement tumoral TH17 sera étudiée *in vivo* par l'induction de mélanomes dans un modèle murin.



Légende figure

Aux USA, le cancer de la peau est actuellement le 6ème plus fréquent chez l'homme et le 7ème chez la femme avec, en 2011, 70'230 nouveaux cas diagnostiqués et 8'790 personnes décédées.

Dans des modèles murins de transfert adoptif, les cellules TH17 ont la capacité d'induire une régression tumorale.

Publications

> Auderset, F., Coutaz, M., Tacchini-Cottier, F. (2012).

The role of Notch in the differentiation of CD4⁺ T helper cells.

Curr. Top. Microbiol. Immunol. 360, 115-134.

> Auderset, F., Schuster, S., Coutaz, M., Koch, U., Desgranges, F., Merck, E., MacDonald, H.R., Radtke, F., Tacchini-Cottier, F. (2012).

Redundant Notch1 and Notch2 signaling is necessary for IFN γ secretion by T helper 1 cells during infection with *Leishmania major*.

PLoS Pathog. doi:10.10371/journal.ppat. 1002560.

BOURSES

BOURSE «CANCER ET IMMUNOLOGIE»

Interactions entre les lymphocytes T et les cellules de mélanome

Cette "bourse ISREC" d'une valeur de CHF 40'000.- par année a été attribuée à Natalie Neubert en janvier 2012 pour une durée de 4 ans.

Natalie Neubert effectue ses travaux dans les laboratoires du Professeur Daniel Speiser, LICR@UNIL

Introduction

En 2008, plus de 67'000 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués en Europe et plus de 14'000 décès dus au mélanome ont été enregistrés. La Suisse est, avec la Norvège, le pays européen le plus touché par ce cancer. En dépit d'un progrès médical considérable dans ce domaine ces dernières années, le pronostic vital des patients est sombre lorsque le mélanome devient métastatique. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD8+ sont des cellules immunitaires capables d'infiltrer le microenvironnement tumoral et d'attaquer les cellules tumorales (Pittet et al., 1999; Romero et al., 1998; Zippelius et al., 2002). La présence de CTL dans la tumeur est un facteur de bon pronostic dans différents types de cancers, y compris le mélanome (Fridman et al., 2012). Ces observations ont incité le développement de traitements par immunothérapie spécifique permettant d'induire ou de renforcer l'activité anti-tumorale des CTL. Cependant, malgré les avancées récentes dans ce domaine, les CTL ne parviennent souvent pas à éradiquer totalement le mélanome. Aujourd'hui, beaucoup de recherches visent à mieux comprendre et augmenter leur cytotoxicité. De plus, la raison pour laquelle certaines cellules cancéreuses survivent alors que d'autres sont éliminées est également une question encore non résolue. Le but de ce projet est de mieux comprendre l'interaction entre les cellules tumorales et les CTL infiltrant la tumeur. Une meilleure compréhension du réseau complexe d'interactions activatrices et inhibitrices entre ces cellules permettra d'ouvrir de nouveaux champs thérapeutiques contre le cancer.

Résultats après une année : Développement d'un système expérimental pour l'étude des interactions entre les CTL et les cellules tumorales

Les tumeurs sont des tissus complexes et hétérogènes qui contiennent diverses populations de cellules interagissant avec les cellules tumorales. Malgré leur rôle important, ces interactions sont encore mal comprises. Nous avons choisi de développer un système de co-culture de CTL et de cellules tumorales permettant d'étudier les interactions entre ces deux types cellulaires. Les molécules et voies de transduction identifiées dans ce système seront ensuite étudiées en détail.

Identification et amplification des cellules

Nous avons identifié, au sein de notre collection d'échantillons de patients atteints de mélanome, cinq patients pour qui nous avons à la fois des lignées de cellules tumorales et des CTL spécifiquement dirigés contre la tumeur. Nous avons également à disposition des lignées de cellules tumorales d'un sixième patient dont nous n'avons pas de CTL spécifiques.

Deux des six lignées cellulaires tumorales ont été amplifiées et l'amplification des quatre autres est actuellement en cours.

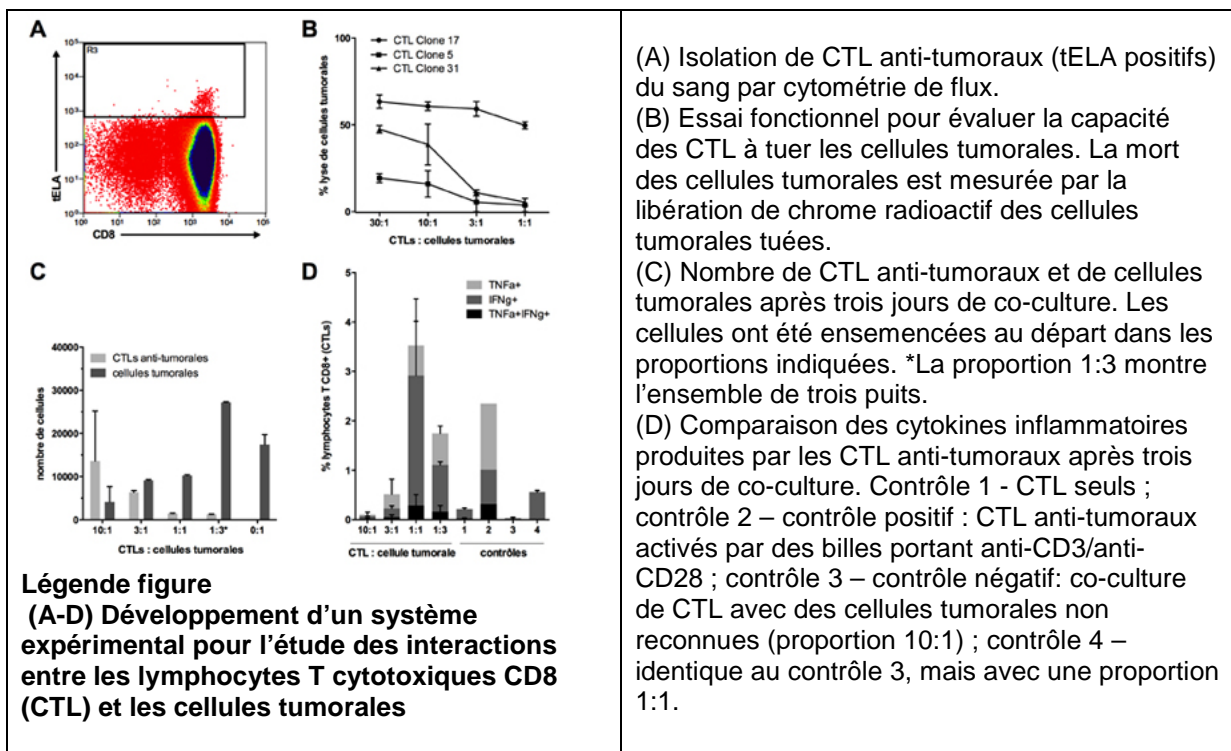
...> RELEVÉ SCIENTIFIQUE

Concernant les CTL du sixième patient, 401 clones de lymphocytes T CD8+ spécifiques anti-tumoraux ont été isolés de son sang par cytométrie de flux. Parmi les 72 clones qui ont pu être amplifiés, 56 présentaient encore la molécule CD8 et le récepteur spécifique anti-tumoral après amplification. Seuls 14 de ces clones ont pu être suffisamment amplifiés pour répondre aux besoins de notre système de co-culture, et parmi eux quatre étaient capables de reconnaître et de tuer les cellules tumorales dans un test fonctionnel.

Optimisation de la co-culture et des outils expérimentaux

Plusieurs paramètres de la co-culture doivent être optimisés, afin que l'analyse des interactions CTL / cellules tumorales produisent des résultats reproductibles et significatifs. Nous avons déjà déterminé et optimisé la quantité de cellules tumorales à ensemercer en début de culture, les proportions de CTL et de cellules tumorales contenues dans la co-culture, la durée maximale de la co-culture, la manière de récolter les cellules afin d'obtenir un maximum de cellules vivantes, les marquages à utiliser pour identifier et trier les cellules mortes, les CTL et les cellules tumorales avant l'analyse.

Pendant la deuxième année, nous finaliserons l'optimisation de la co-culture et commencerons à étudier les interactions entre les CTL et les cellules tumorales au niveau de l'expression des gènes et des protéines. Notre hypothèse est que les CTL anti-tumoraux pourraient induire la production de « facteurs malins » par les cellules tumorales, permettant ainsi l'expansion de la tumeur, par exemple en stimulant les cellules du microenvironnement, en mobilisant de nouvelles cellules (hématopoïétiques) impliquées dans la croissance tumorale, et/ou en favorisant l'apparition de niches pré-métastatiques.



BOURSES

BOURSE «CANCER ET IMMUNOLOGIE»

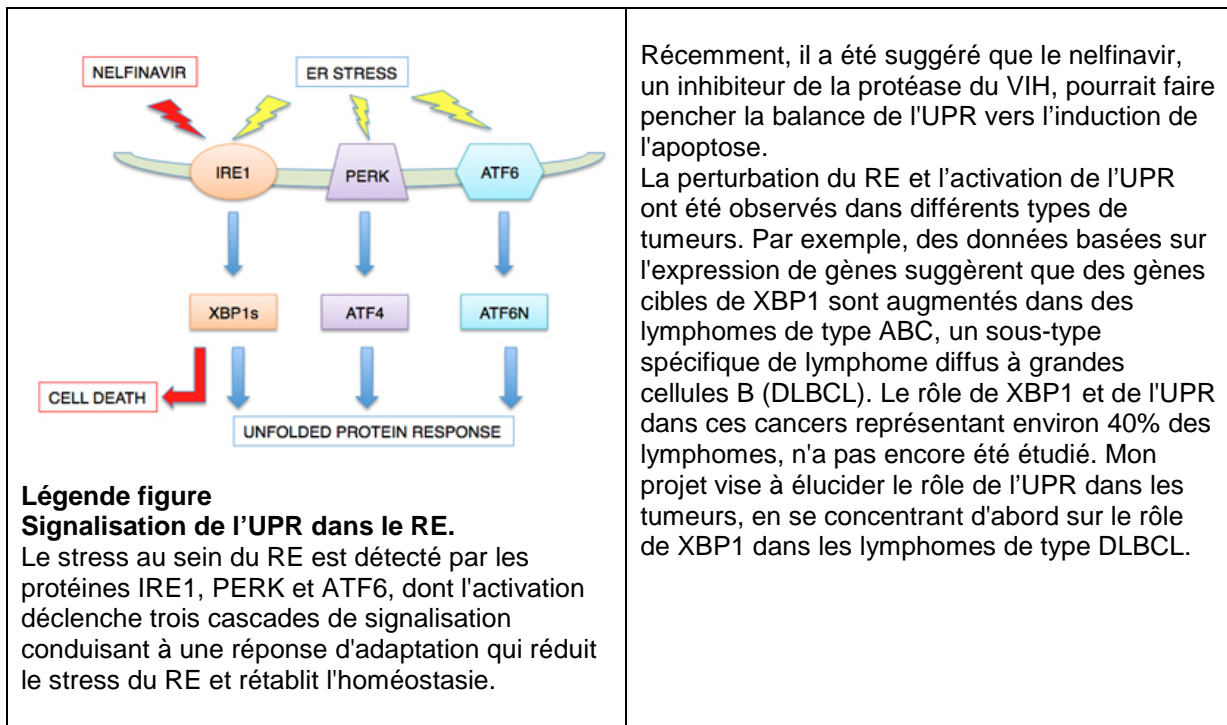
Stress du réticulum endoplasmique dans le cancer

Cette "bourse ISREC" d'une valeur de CHF 40'000.- par année a été attribuée à Bojan Bujisic en janvier 2012 pour une durée de 4 ans.

Bojan Bujisic effectue ses travaux dans les laboratoires du Professeur Fabio Martinon, département de Biochimie, UNIL.

Introduction

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organelle essentiel qui détecte les perturbations des fonctions cellulaires et rétablit l'homéostasie via l'induction d'une réponse appelée UPR. Des perturbations comme l'hypoxie, la privation de nutriments et les variations de pH qui sont couramment présentes dans la masse tumorale activent les voies cellulaires de la réponse au stress, y compris l'UPR. Cette réponse peut déclencher des signaux de survie ou d'apoptose. Il est donc essentiel de comprendre comment la modulation de l'UPR modifie l'équilibre entre ces deux processus et est ainsi en mesure de contribuer à la cancérogenèse. En outre, l'identification et l'utilisation de médicaments qui redirigent l'UPR dans les cellules cancéreuses vers la promotion de la mort cellulaire pourraient conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Récemment, il a été suggéré que les inhibiteurs de la protéase du VIH, une famille de médicaments utilisés pour diminuer la réplication virale chez les patients séropositifs, exercent une action anti-tumorale en modulant la réponse UPR (figure).



...> RELEVÉ SCIENTIFIQUE

Résultats après la 1^{ère} année

Pour caractériser la réponse UPR dans les lymphomes DLBCL, j'ai analysé cette réponse biochimique dans des lignées cellulaires tumorales provenant de deux sous-types principaux de DLBCL: les ABC et les GCB. Ces deux sous-types de lignées cellulaires ont été traités avec différentes molécules qui déclenchent un stress dans le RE, telles que la tunicamycine ou la thapsigargine, ou encore avec l'inhibiteur de la protéase du VIH, le nelfinavir. Ensuite l'activation des voies de l'UPR dans ces différentes lignées cellulaires a été analysée. Mes résultats montrent qu'après l'induction du stress, des lignées cellulaires de type ABC répondent normalement. Ces lignées cellulaires tumorales induisent la production d'une protéine XBP1 active et l'expression des gènes de la réponse UPR, ce qui indique que cette réponse est fonctionnelle dans les lymphomes DLBCL de sous-type ABC. En revanche, nous avons observé que lors d'une stimulation avec les activateurs de stress, les lignées cellulaires GCB ont une altération de la réponse, caractérisée par une induction très faible d'XBP1. Compte tenu des différences considérables dans l'activation d'XBP1, entre les tumeurs ABC et GCB, j'ai analysé l'expression d'IRE1, une kinase qui régule l'activation de XBP1. Conformément à mes données sur l'activation d'XBP1 j'ai remarqué que les lignées GCB présentent des niveaux réduits de la protéine IRE1 par rapport aux lignées ABC. Ces données préliminaires indiquent qu'une déficience en IRE1 est une caractéristique des lymphomes de type GCB qui pourrait contribuer à une sensibilité accrue aux médicaments inducteurs de stress dans le RE. Cette observation pourrait aboutir au développement de nouveaux outils diagnostiques et à de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients souffrant de lymphomes de type DLBCL.

Perspectives

Afin d'interroger la pertinence physiologique de ces résultats, nous avons établi deux objectifs principaux :

Premièrement, nous allons identifier le rôle d'XBP1 et d'IRE1 dans le développement des lymphomes de type DLBCL en modulant l'expression des composants de l'UPR et en analysant les conséquences in vitro et chez la souris.

Deuxièmement, nous allons examiner si les perturbations de l'UPR produites par les molécules ciblant les voies de stress, telles que le nelfinavir, pourraient être exploitées pour le traitement des tumeurs DLBCL, en particulier dans les lymphomes présentant un défaut de la réponse d'adaptation au stress dépendante de XBP1.

CHAIRES ISREC

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

1ERE CHAIRE ISREC «ONCOLOGIE TRANSLATIONNELLE»

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

Cette chaire dotée de CHF 500'000.- par an pour une durée de six ans a été accordée en mars 2011. Elle provient de la fortune de la Fondation.

Elle a été attribuée au groupe de recherche du **Prof. Oliver Hantschel** (EPFL/SV/ISREC).

Introduction

La leucémie est un type de cancer caractérisé par une surproduction de certains types de globules blancs dans la moelle osseuse ainsi que leur accumulation dans la circulation sanguine. La plupart des leucémies sont mortelles si elles ne sont pas traitées rapidement après le diagnostic. Au cours des dernières années, plusieurs modifications génétiques chez des patients atteints de leucémies ont été mises en évidence comme par exemple la perte ou la duplication de certains gènes, ainsi que l'échange de fragments génétiques entre différents chromosomes. Ces modifications génétiques (appelées translocations) entraînent la plupart du temps la surexpression de protéines ou altèrent directement leurs fonctions. De nombreuses technologies ont été développées au cours des dix dernières années afin d'étudier en détail la composition génétique des cellules cancéreuses ainsi que les protéines impliquées dans les voies de signalisation responsables de leucémies. Ainsi, l'utilisation de protéines recombinantes ou de molécules chimiques a permis de mieux comprendre la signalisation anormale dans les cellules leucémiques. Ce type d'approche a pour but d'identifier des moyens d'induire la mort des cellules tumorales, dans l'objectif d'utiliser ces connaissances dans le développement de nouvelles thérapies bénéfiques aux patients.

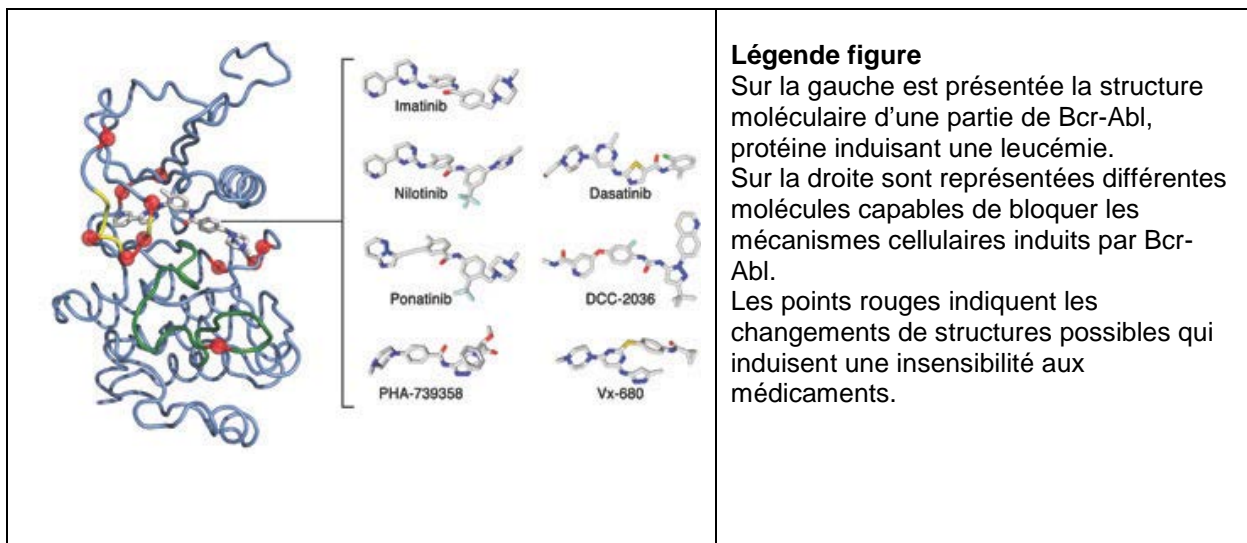
Projet après un an et demi

Nous étudions actuellement la protéine adaptatrice GAB2 qui est essentielle pour la transmission des signaux oncogéniques. GAB2 sert de plate-forme d'assemblage pour des protéines qui interviennent dans l'activation des voies conduisant à la prolifération cellulaire ou l'inhibition de la mort cellulaire. Mais le rôle des différents composants de ces voies ainsi que leur hiérarchie sont encore mal compris, principalement en raison d'un manque d'inhibiteurs sélectifs dirigés spécifiquement contre les molécules de signalisation. Nous utilisons des protéines modifiées se liant spécifiquement aux molécules de signalisation et empêchant leur activation. Cette approche nous aidera à comprendre quelles sont les voies essentielles pour la cancérogénèse.

CHAIRES ISREC

En plus des leucémies, les voies de signalisation de la protéine GAB2 sont également dérégulées dans d'autres maladies, comme le cancer du sein et du poumon. Un grand nombre de protéines responsables de cancers sont des enzymes ajoutant des groupes phosphates à d'autres protéines (enzymes appelées kinases) et perturbant ainsi la propagation de signaux contrôlant la survie des cellules cancéreuses. La plupart des médicaments mis sur le marché au cours de ces dernières années bloquent spécifiquement ces kinases et ont montré d'excellents résultats chez les patients atteints de cancer. Mais le désavantage principal de ces nouvelles molécules est que la kinase ciblée peut adapter sa structure et devenir éventuellement insensible au médicament, la tumeur recommençant alors à se développer. C'est pourquoi nous recherchons des pistes alternatives pour inhiber ces enzymes. Une de nos approches est de cibler des sites différents de ceux auxquels les molécules actuelles se lient, dans l'espoir de pouvoir retarder l'apparition de résistances. Nous tentons aussi de moduler l'activité d'autres protéines régulant les kinases impliquées dans l'apparition du cancer.

Mon laboratoire a démarré son activité en mars 2011 sur le campus de l'EPFL, au sein de l'ISREC, dans la faculté des Science de la Vie. Je suis extrêmement reconnaissant d'avoir été doté d'excellentes infrastructures et d'un support financier qui m'a permis d'engager une équipe internationale et interdisciplinaire, composée d'individus jeunes, talentueux et motivés. Le laboratoire se compose actuellement d'une post-doctorante, de trois doctorants, d'une responsable de laboratoire et d'un étudiant en master. Depuis que j'ai commencé, j'ai déjà pu contribuer à des activités d'enseignement à l'EPFL, à l'UNIL et au CHUV pour former la prochaine génération de la communauté de chercheurs de Lausanne et je me réjouis des futures collaborations au coeur de cette communauté lausannoise de recherche sur le cancer dynamique et en pleine croissance.



FONDS

FONDS "RECHERCHE TRANSLATIONNELLE - CELLULES SOUCHES" Découverte de nouvelles cibles thérapeutiques dans le microenvironnement tumoral

Ce "fonds affecté", provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 3.5 millions, a été accordé en 2005.

Il a été attribué aux groupes de recherche du **Prof. Michel Aguet** (EPFL/SV/ISREC) et du **Prof. Ivan Stamenkovic** (UNIL/CHUV).

Introduction

En raison de plusieurs mécanismes ne s'excluant pas mutuellement, la plupart des tumeurs sont morphologiquement hétérogènes. Ainsi des cellules tumorales ayant acquis des mutations leur procurant un avantage de survie ou de prolifération sont en mesure de former des sous-clones à l'intérieur d'une masse tumorale. L'hétérogénéité peut également provenir de l'influence de l'environnement tumoral, de réactions inflammatoires par exemple, à même de promouvoir la motilité et l'invasion de cellules tumorales à l'interface entre la tumeur et le tissu environnant. En outre, des processus de différenciation contrôlant normalement le renouvellement des organes et tissus tels que le système sanguin, la peau ou l'épithélium gastro-intestinal sont également susceptibles de contribuer à cette hétérogénéité. Une telle organisation hiérarchique résiduelle est typiquement observée dans des tumeurs hématopoïétiques. Mais elle survient également dans des tumeurs solides dans lesquelles des cellules portant des traits de cellules souches, des cellules souches cancéreuses (CSC) capables de se renouveler, produisent des cellules progénitrices plus différenciées, ayant perdu leur potentiel pluripotent et ne contribuant que peu au renouvellement tumoral. En accord avec ce modèle de CSC, il est bien établi que ce sont généralement des cellules peu différenciées qui contribuent à la progression maligne, la formation de récidives et la résistance à la thérapie. Dans l'ensemble, ces observations suggèrent que de cibler ces cellules cancéreuses à traits de cellules souches, éventuellement en combinaison avec des traitements existants affectant la masse tumorale mais épargnant ces CSC, pourrait améliorer l'efficacité des régimes thérapeutiques actuels.

Depuis plusieurs années, nos deux groupes étudient les caractéristiques des CSC dans différents modèles. Nos travaux s'orientent de plus en plus vers la clinique et, dans le cadre d'une partie de nos projets, nous avons entamé une recherche visant à identifier des molécules à potentiel pharmaceutique.

En 2012, **le groupe Stamenkovic** a poursuivi l'étude des mécanismes gouvernant l'émergence des CSC dans la famille des sarcomes d'Ewing (ESFT). Sur la base d'une observation antérieure démontrant que les CSC dérivent une partie de leurs propriétés biologiques de la suppression des microARN (miARN), et en particulier du miARN-145 qui participe au maintien des cellules souches embryonnaires, nous avons examiné le profil d'expression des miARN dans les CSC des ESFT. Nous avons constaté que dans les CSC, un grand nombre de miARN, y compris le miARN-145, sont réprimés.

FONDS

Chaque miARN contrôlant l'expression de plusieurs gènes, cette répression pourrait influencer l'ensemble du profil de l'expression des gènes et ainsi les propriétés biologiques des CSC. Etant donné que les CSC donnent naissance à une progéniture ayant perdu les propriétés des CSC et exprimant des taux plus élevés de miARN, le défaut responsable de la répression des miARN doit être réversible. Nous avons en effet découvert que dans les CSC, le gène codant pour la protéine TRBP2, impliquée dans la maturation des miARN, est partiellement réprimé. Sa surexpression abolit les propriétés de miARN, y compris l'autorenouvellement et la capacité d'initier la croissance tumorale. La possibilité de manipuler l'expression de TRBP2 pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante visant à éliminer les CSC. Il s'avère que l'enoxacine, un antibiotique, est capable d'augmenter l'activité de TRBP2 sans altérer son expression. Dans nos expériences, l'enoxacine a permis d'abolir l'activité des CSC *in vitro* ainsi que de les éliminer *in vivo*. Ces résultats sont très prometteurs en vue d'une nouvelle stratégie thérapeutique et nos expériences actuelles sont ciblées sur l'évaluation de combinaisons thérapeutiques utilisant l'enoxacine et la chimiothérapie conventionnelle à base de doxorubicine. Nous espérons lancer des essais cliniques dans un avenir proche.

Dans un autre projet, nous avons examiné les besoins et la production d'énergie par les CSC. Nous avons découvert que la protéine Imp2, qui lie l'ARN, est fortement exprimée dans les CSC du glioblastome (GBM) et des ESFT. Cette protéine lie de nombreux mARN codant pour des protéines impliquées dans la respiration mitochondriale ainsi que des ARN pour des protéines du complexe I de la chaîne respiratoire. Nous avons découvert qu'Imp2 est nécessaire à la phosphorylation oxydative (OXPHOS) dans les CSC et que les CSC de ces deux types de tumeurs dépendent de l'OXPHOS pour leurs fonctions et leur survie. Ceci ouvre une autre voie thérapeutique potentielle que nous explorons actuellement.

Publications

De Vito, C. et al. (2012). *Cancer Cell*, 21, 807-821.
 Janiszewska, M., et al. (2012). *Genes and Dev.*, 26, 1926-1944.
 Garnett, M.J. et al. (2012). *Nature*, 483, 570-575.

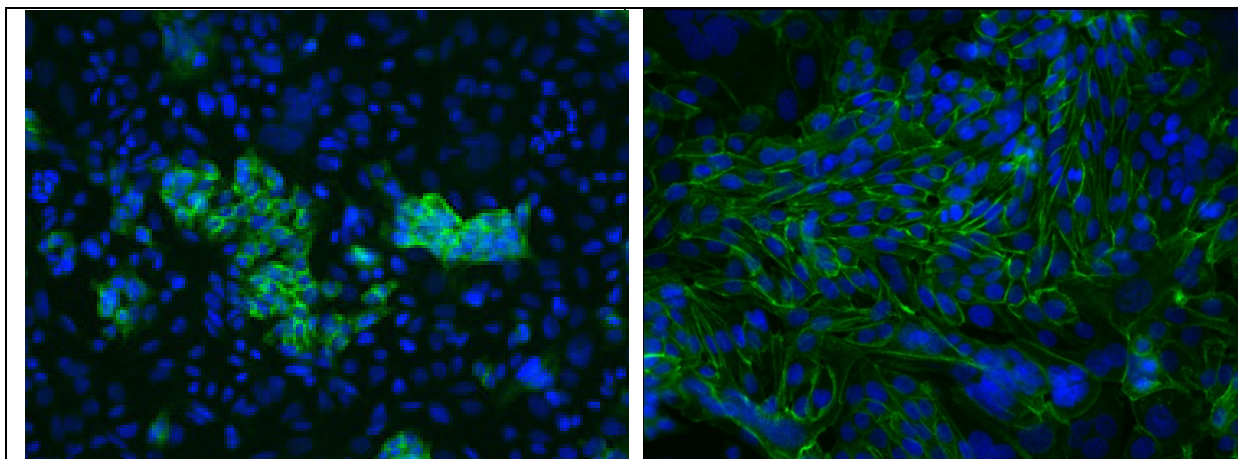
Le groupe Aguet a poursuivi la validation de l'interaction des protéines BCL9 avec leur protéine partenaire, la bêta-caténine, comme cible thérapeutique potentielle dans le cancer du côlon, dans la perspective d'en atténuer le potentiel métastatique et d'en améliorer la réponse à la chimiothérapie. Nous avons démontré précédemment, dans un modèle de cancer du côlon chez la souris, que l'inactivation génétique de cette interaction résulte en l'abrogation quasi totale des caractéristiques de CSC et d'autres signes de malignité tels que des traits associés à la métastatisation. Nous avons maintenant étendu ces études à des lignées humaines de cancer du côlon et avons pu confirmer que dans ce modèle l'inhibition de l'interaction BCL9/bêta-caténine par l'expression d'une protéine BCL9 non-fonctionnelle résulte également en la perte de traits de cellules souches, accompagnée d'une différenciation cellulaire accrue (voir figure). Il avait été démontré dans le même modèle qu'il existe une forte corrélation entre l'expression de traits de CSC et la résistance à des agents chimiothérapeutiques.

FONDS

Nous allons pour cette raison utiliser ce modèle pour déterminer dans quelle mesure l'inhibition de l'interaction BCL9/béta-caténine augmente la susceptibilité à de tels médicaments. Stimulés par nos résultats de ces dernières années, nous avons mis au point un test permettant d'identifier des inhibiteurs de l'interaction BCL9/béta-caténine. Encouragés par l'identification de premières molécules inhibitrices, nous avons optimisé ce test dans le but de le rendre compatible avec le criblage automatisé de grandes collections de composés chimiques. Cette recherche d'inhibiteurs de l'interaction BCL9/béta-caténine, que nous venons de démarrer en coopération avec des plates-formes académiques et industrielles de découverte de médicaments, constituera dorénavant le projet principal de notre groupe.

Publications

Deka, J., et al. (2010). *Cancer Res.* 70, 6619-6628.
 Valenta, T., et al. (2011). *Genes & Dev.* 25, 2631-2643.
 Christensen, J., et al. (2012). *BMC Genomics*, 13, 274-285.



Légende figure

Culture de cellules humaines de cancer du côlon (SW480), dont l'expression de la protéine E-cadhérine est mise en évidence (florescence verte). La protéine E-cadhérine est un marqueur de différenciation, dont la présence corrèle fortement avec l'atténuation de traits de malignité, dont notamment le potentiel métastatique.

Panneau de gauche: La population de cellules SW480 parentales est composée majoritairement de cellules E-cadhérine négatives. Seuls quelques îlots sont positifs.

Panneau de droite: L'inhibition de l'interaction BCL9/béta-caténine par une protéine BCL9 non-fonctionnelle promeut la différenciation des cellules SW480 devenues majoritairement E-cadhérine positives.

FONDS

FONDS "RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – GLIOBLASTOME"

Cellules souches embryonnaires pour l'étude des tumeurs cérébrales

Ce "fonds affecté", provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 350'000.- a été accordé en juin 2011 pour une durée de trois ans.

Il a été attribué au **Dr Olivier Preynat-Seauve** (laboratoire d'immuno-hématologie, Hôpital Universitaire de Genève).

Introduction

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

Description du projet

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

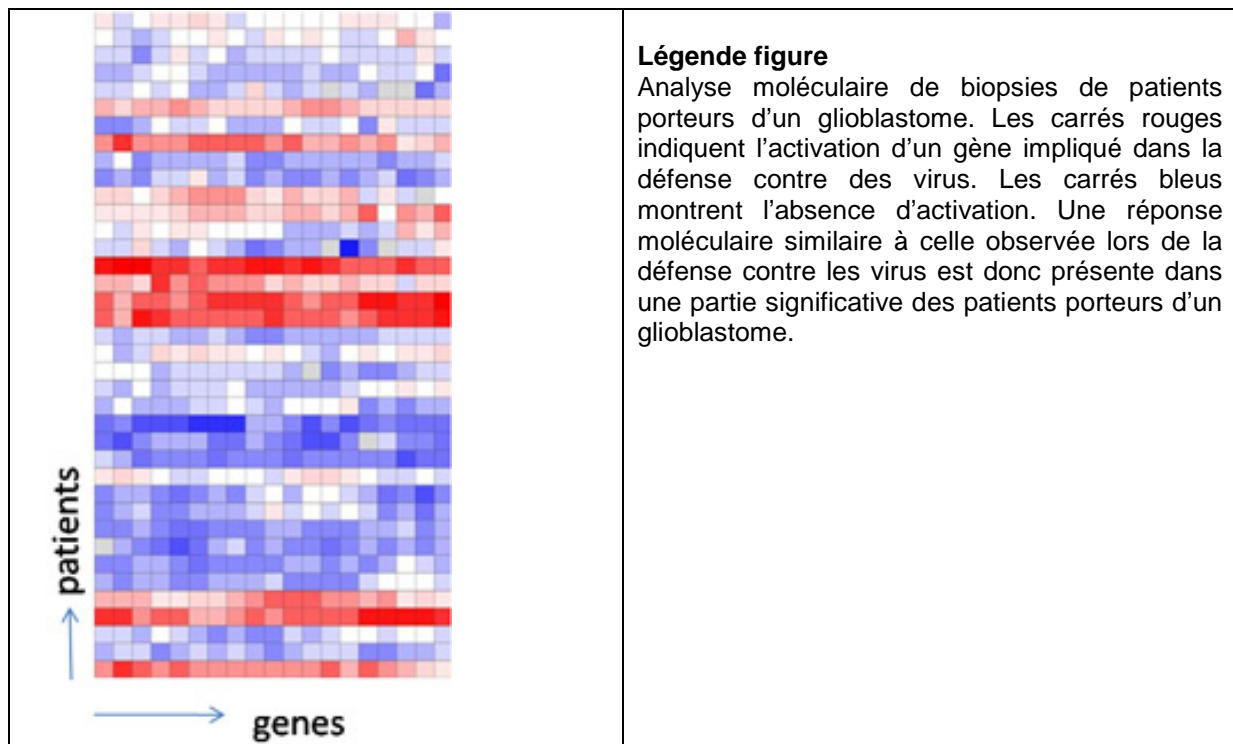
Expériences réalisées durant l'année écoulée

Nous étudions actuellement les interactions moléculaires entre la tumeur et le tissu nerveux hôte, dans le but de comprendre l'agressivité des glioblastomes. Récemment, des analyses de biologie moléculaire sur ce modèle nous ont incités à suspecter l'implication de virus dans la maladie. En effet, des manipulations du modèle ont révélé que l'interaction physique entre la tumeur et le tissu nerveux hôte induit une réponse cellulaire dite « réponse interféron de type I ». Cette réponse est classiquement observée au cours d'une infection par des virus. Il convient de noter que l'infection artificielle de notre modèle par des virus induit une réponse similaire. A l'issue de ces observations, nous recherchons maintenant des virus dans des échantillons de biopsies de patients. Nous appliquons à cette fin la méthode de séquençage à haut débit des acides nucléiques, ces molécules signalant avec grande précision la présence de virus. Nous analysons actuellement les données résultant du séquençage, dans le but d'identifier des virus dans les échantillons examinés.

FONDS

Expériences prévues

- Analyse des données issues du séquençage des acides nucléiques à la recherche de virus.
- Introduction d'un système de détection rendant possible la quantification du rapport entre la tumeur et le tissu nerveux hôte. Dans des conditions de screening à haut débit, ce système permettra de passer au peigne fin des banques de composés thérapeutiques.



FONDS

FONDS «RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – IMMUNOTHERAPIE DU CANCER»

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

Ce fonds affecté, provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 310'000.- a été accordé en juin 2011 pour deux ans.

Il a été attribué groupe du **Prof. Pedro Romero** (LICR@UNIL).

Introduction

Ce projet a pour but d'activer et de diriger vers la tumeur une population particulière de lymphocytes T appelés cellules iNKT, dont la capacité à transactiver la réponse immunitaire innée et adaptative est bien décrite. Les lymphocytes iNKT sont activés par des glycolipides présentés par la molécule monomorphique CD1d apparentée aux protéines CMH I et exprimée surtout sur les cellules présentatrices d'antigènes. Le choix des cellules iNKT pour ce projet se base sur les nombreux résultats rapportant leur activité anti-tumeur dans des essais précliniques et cliniques.

Résultats

Dans notre dernier rapport 2011, nous avons démontré *in vitro* et *in vivo* que le ciblage tumoral avec des protéines de fusion CD1d-scFv spécifiques d'un antigène tumoral induisait une cytotoxicité des cellules iNKT humaines et souris essentiellement contre les cellules cancéreuses exprimant cet antigène. Des études récentes ont montré que de légères modifications chimiques dans la structure de l'antigène glycolipidique alpha-galactosylceramide présenté par le CD1d pouvaient moduler l'activation des cellules iNKT. En collaboration avec le Professeur Steven Porcelli (Albert Einstein College of Medicine, New York), nous avons en effet démontré que les effets anti-tumeur des protéines de fusion CD1d pouvaient être nettement augmentés selon l'antigène glycolipidique qu'elles présentent (**Fig. 1**). La meilleure inhibition de croissance tumorale de l'analogue DB03-4, comparé au glycolipide de référence KRN, corrélait avec une sécrétion plus rapide de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 dans les quelques heures suivant chaque traitement. L'étape suivante sera de lier de façon covalente ce ligand optimisé sur la protéine de fusion CD1d-scFv, de manière à garantir la stabilité du complexe *in vivo* permettant de rediriger efficacement les lymphocytes iNKT au site tumoral. Une autre approche pour améliorer l'efficacité de notre stratégie est d'augmenter le nombre de lymphocytes iNKT, dont la fréquence est assez faible chez l'homme et la souris (<1% des lymphocytes circulants). En l'occurrence, de récents tests cliniques, consistant en un transfert autologue de cellules iNKT amplifiées *in vitro*, ont montré des effets cliniques prometteurs lorsque ces cellules ont été co-transférées avec des cellules dendritiques également amplifiées *in vitro* et pulsées avec le glycolipide. Au stade préclinique, nous avons tout d'abord testé notre stratégie en utilisant les protéines de fusion CD1d-anti-tumeur dans des souris transgéniques présentant 5 à 10 fois plus de cellules iNKT circulantes que la souche parentale.

FONDS

Dans ces souris transgéniques, l'injection répétée de la protéine sCD1d-anti-CEA n'a pas montré de toxicité systémique et l'inhibition de la tumeur s'est révélée beaucoup plus efficace que dans la souris parentale (**Fig. 2**, à comparer avec Fig. 1 KRN), avec l'élimination de quatre sur six tumeurs établies (200 mm³ au départ du traitement). Ces résultats confirment l'efficacité de notre approche d'immunothérapie et soutiennent l'importance d'un transfert adoptif d'un grand nombre de cellules iNKT autologues. L'utilisation de protéines de fusion CD1d-anti-tumeur dans des patients cancéreux aurait l'avantage de rediriger vers la tumeur les cellules iNKT transférées tout en remplaçant le transfert additionnel de cellules dendritiques, diminuant ainsi le caractère invasif du traitement. Dans le but de se rapprocher d'une situation clinique, nous effectuons actuellement des expériences de thérapie de tumeurs par protéines CD1d après transfert de lymphocytes NKT isolés de la souris transgénique. Le but final développé en parallèle est de combiner l'immunothérapie CD1d-NKT avec une vaccination thérapeutique anti-tumeur, de manière à exploiter la capacité des lymphocytes iNKT à transactiver la réponse immunitaire adaptative en plus de leur cytotoxicité intrinsèque et de leur pouvoir d'activation des cellules NK.

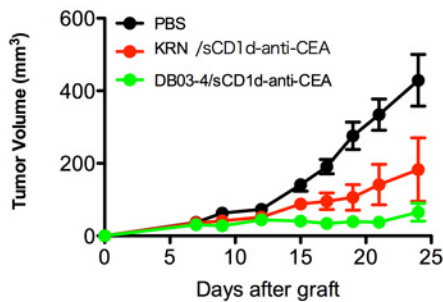


Figure 1
Activité anti-tumeur *in vivo* de la protéine sCD1d-anti-CEA chargée avec le glycolipide analogue KRN ou DB03-4. Les souris ont été greffées sur le flanc par l'injection sous-cutanée de 7×10^5 cellules tumorales MC38-CEA. Le traitement a débuté au jour 7 par l'injection i.v. de PBS (souris non-traitées), KRN/sCD1d-anti-CEA (40µg), ou DB03-4/sCD1d-anti-CEA (40µg), lorsque toutes les tumeurs étaient palpables. Les injections ont été répétées 5 fois, et les tumeurs ont été mesurées tous les deux jours. Les résultats montrent la cinétique de croissance tumorale (mm³) sur la moyenne de 6 souris par groupe.

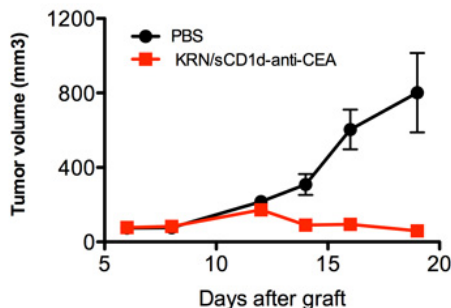


Figure 2
Le traitement des souris transgéniques NKT avec la protéine de fusion sCD1d-anti-CEA induit un puissant effet anti-tumeur. A, Les souris greffées avec 1×10^6 de cellules tumorales MC38-CEA ont été traitées à 3 reprises dès le jour 12 avec soit PBS (souris non-traitées) ou KRN/sCD1d-anti-CEA (40µg), avec répétition des injections tous les 3 à 4 jours. Les tumeurs ont été mesurées tous les deux jours et les résultats montrent la cinétique de croissance tumorale (mm³) sur la moyenne de 6 souris par groupe.

FONDS

FONDS "RECHERCHE TRANSLATIONNELLE - SARCOME"

Immunité des tumeurs gastro-intestinales stromales

Collaboration entre le CHUV, Lausanne et l'IGR, Paris

Ce "fonds affecté", provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 200'000.- par année, a été attribué en janvier 2012 pour 5 ans.

Unité INSERM U1015 et Centre d'Investigations Cliniques IGR/Curie

Directeur: **Prof. Laurence Zitvogel** / IGR - Institut Gustave Roussy

Résumé

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs d'origine mésenchymateuses dérivant des cellules interstitielles de Cajal et résultant d'une mutation somatique hyperfonctionnelle du proto-oncogène c-kit dans 85% des cas. L'imatinib (STI 571, IM®) est capable d'inhiber l'activité de la tyrosine kinase c-KIT et a permis le contrôle de la maladie du GIST avec des réponses cliniques objectives et stables chez 80% des patients. Malheureusement, il existe des rechutes à l'arrêt du traitement, des résistances primaires chez 10% des patients et des résistances secondaires à 2 ans chez 40 à 50% des patients. Ainsi des alternatives thérapeutiques apparaissent nécessaires pour le contrôle de la maladie. Notre équipe a démontré que l'IM, en plus de son effet anti-tumoral direct sur les cellules exprimant le c-kit muté, agit sur les cellules dendritiques de l'hôte pour induire une activation des cellules NK (production d'IFN γ) et ainsi générer un effet anti-tumoral NK-dépendant très pronostic chez les patients GIST. Les cellules NK antitumorales pénètrent dans les tumeurs post-IM et sont associées à un rôle antimétastatique. Cependant, un récepteur NK très majeur pour la cytotoxicité antitumorale, le NKp30 se présente sous différentes isoformes chez les individus, et ce phénomène est un facteur prédictif de non progression sous IM. Ces isoformes se distinguent par le domaine intra-cytoplasmique spécifique à chacune d'elles. Nous avons démontré que selon l'épissage alternatif de l'exon 4 du gène NCR3 (domaine intracellulaire), trois isoformes du récepteur NKp30 sont exprimés avec des fonctions biologiques bien distinctes: l'isoforme NKp30a induit la dégranulation et la sécrétion de cytokine de type Th1 (IFN γ , TNF α), l'isoforme NKp30b induit seulement la sécrétion de cytokine de type Th1 (IFN γ , TNF α), alors que l'isoforme NKp30c induit la sécrétion de la cytokine immunosuppressive IL-10 par l'activation rapide de la voie Phospho-p38 (Delahaye N.F., Rusakiewicz S, Martins I, et al., Nature Medicine, 2011). Les patients avec l'expression prédominante de l'isoforme NKp30c (profil C) ont une plus faible survie globale que les patients avec une expression prédominante des isoformes NKp30a et NKp30b (profil AB). Dans cette même étude, nous avons identifié une mutation au niveau du site de polyadénylation dans la région 3'UTR (NCR3*3790) qui est systématiquement associée à la transcription de l'isoforme immunosuppressive (NKp30c) pour 50% des individus de profil NKp30C.

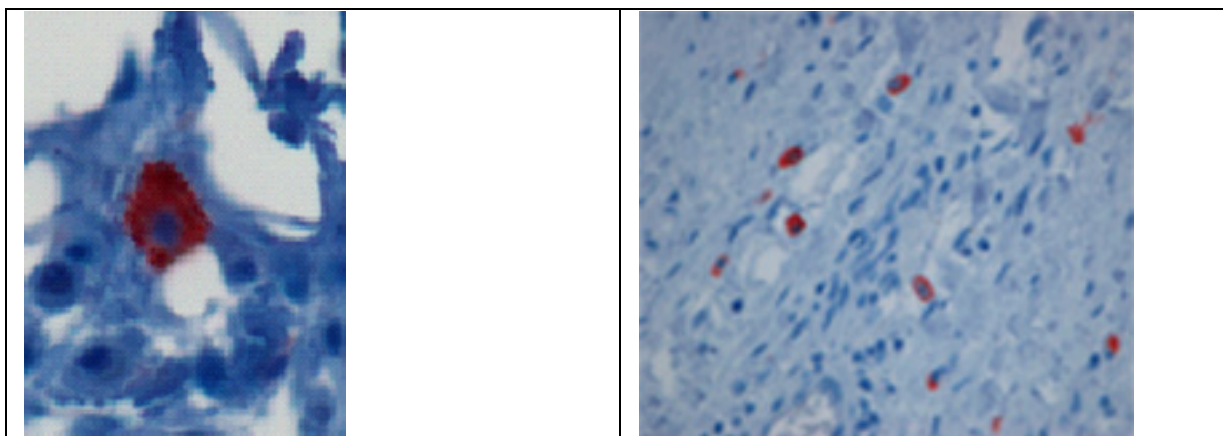
FONDS

Description du projet

Le soutien de la Fondation ISREC va nous permettre d'aborder trois questions :

- 1) Trouver quel médicament peut modifier le profil transcriptionnel de NKp30 et en particulier, si les inhibiteurs d'ADN méthyltransférases peuvent améliorer les fonctions NKp30
- 2) Comprendre comment les NK entrent et prolifèrent ou se différencient dans les GIST sous l'effet du Gleevec (IM)
- 3) Corréler les statuts mutationnels de c-KIT avec l'immunosurveillance naturelle des GIST.

Nous avons une unité INSERM, un centre d'investigations cliniques et un réseau français contre les GIST au centre d'un Institut de Lutte contre le Cancer équipé de chirurgiens spécialistes et médecins renommés dans la prise en charge de cette maladie. Nous espérons améliorer ainsi la prise en charge des patients de mauvais pronostic.



Légende figure

Tumeur stromale GIST infiltrée par des cellules Natural Killer.

Le marquage NKp46 (immunohistochimie sur paraffine) permet d'évaluer le nombre de cellules NK situées au pourtour du GIST dans les travées fibroblastiques « réactionnelles » ou dedans, entremêlées dans les cellules stromales de GIST aberrantes. Elles contiennent des granules cytotoxiques (photo de gauche : gros plan sur le NK).

FONDS

FONDS "RECHERCHE TRANSLATIONNELLE - SARCOME"

Mécanismes de déclenchement et de développement des sarcomes

Collaboration entre le CHUV, Lausanne et l'IGR, Paris

Ce "fonds affecté", provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 300'000.- par année, a été attribué en janvier 2012 pour 5 ans.

Laboratoires de recherche : Institut de Pathologie, UNIL/CHUV, Lausanne

Directeur: **Prof. Ivan Stamenkovic**

Introduction

Les sarcomes sont des tumeurs malignes de l'os et des tissus mous qui représentent environ 2% de toutes les tumeurs malignes humaines mais près de 15% des cancers pédiatriques. En dépit de la thérapie multimodale, la plupart des sarcomes ont un mauvais pronostic et une tendance métastatique élevée. Ceci est dû en partie au fait que la biologie des sarcomes est encore mal comprise.

Objectifs du projet

Nous avons entrepris des études visant à identifier les cellules à l'origine de la plupart des sarcomes dans le but d'élucider les événements oncogéniques provoquant la transformation de cellules primaires et le développement des tumeurs ayant les propriétés de tumeurs naturelles, y compris la capacité de former des métastases. Nous avons démontré que les cellules souches mésenchymateuses (MSC) dérivées de la moelle osseuse sont à l'origine du sarcome d'Ewing, une forme de cancer de l'os touchant les enfants et les jeunes adultes, et du liposarcome myxoïde. Cependant, d'autres sarcomes, tels l'ostéosarcome et le sarcome synovial semblent également provenir des MSC.

Nous avons identifié les mécanismes à la base de la transformation des MSC et provoquant le développement du sarcome d'Ewing. Nous avons constaté que le gène de fusion, EWS-FLI1, caractéristique du sarcome d'Ewing et qui apparaît lors d'une translocation chromosomique spécifique, induit une série de modifications épigénétiques dans les MSC conduisant à la transformation. Ces modifications incluent les changements de la structure de la chromatine qui altèrent l'expression des gènes clés régulant la survie et la prolifération des cellules aussi bien que les changements d'expression des ARN non codants, connus sous le nom de microARNs (miARN) qui contrôlent l'expression des réseaux complets de gènes. Nous avons montré que la modulation du profil d'expression des miARN dans les MSC conduit à l'apparition de cellules souches cancéreuses (CSC) dans le sarcome d'Ewing. Les cellules souches cancéreuses sont censées constituer la force motrice dans la plupart des tumeurs du fait qu'elles ont la capacité de s'autorenouveler et de provoquer une progéniture plus différenciée de cellules cancéreuses qui constituent une masse tumorale. Comme les CSC se divisent lentement, elles sont relativement peu touchées par des thérapies anticancéreuses conventionnelles visant à éliminer rapidement la prolifération des cellules.

FONDS

Résultats après la première année

En 2012, nous avons effectué une étude importante qui élucide un mécanisme selon lequel les cellules cancéreuses souches (CSC) sont formées et maintenues dans le sarcome d'Ewing. Nous avons examiné le profil des microARNs (miARN) des CSC du sarcome d'Ewing et avons observé que l'expression d'un large répertoire de miARN est réprimée dans ces cellules. En explorant les raisons possibles de cette répression, nous avons décelé un défaut de la maturation des miARN. Etant donné que les CSC donnent naissance à des cellules plus différenciées ayant perdu la capacité d'initier la croissance tumorale et dont l'expression des miARN est normale, le défaut de maturation des miARN doit être réversible, ce qui suggère d'éventuelles possibilités thérapeutiques. Nous avons découvert que la protéine TARBP2, qui joue un rôle central dans la maturation d'un vaste éventail de miARN, est partiellement réprimée dans les CSC du sarcome d'Ewing. La restitution de l'expression de TARBP2 restaure la maturation des miARN, induisant la différenciation des CSC avec perte d'auto-renouvellement et de la capacité d'initier la croissance tumorale. Ainsi, un médicament capable d'induire l'activité de TARBP2 devrait pouvoir éliminer les CSC dans le sarcome d'Ewing. En cherchant d'éventuels candidats pouvant agir sur TARBP2, nous avons découvert que les membres de la famille des fluoroquinolones, utilisés comme antibiotiques, ont la capacité d'augmenter la fonction de TARBP2. Nous avons dès lors examiné l'effet de l'enoxacine, le membre de la famille ayant le plus grand pouvoir d'induction de l'activité de TARBP2, sur les CSC du sarcome d'Ewing.

L'enoxacine a augmenté la maturation des miARN avec comme résultat la ré-expression des miARN réprimés, accompagnée de la perte d'auto-renouvellement des CSC ainsi que de leur capacité d'initier la croissance tumorale. L'administration de l'enoxacine *in vivo* à des souris ayant des xénogreffes de sarcomes d'Ewing a inhibé la croissance des tumeurs et a pratiquement éliminé la fraction CD133+ des cellules tumorales, qui correspond aux CSC.

Ces observations permettent d'entrevoir une approche qui pourrait sélectivement éliminer les CSC en induisant leur différenciation. Ceci permettrait d'éliminer la force motrice des tumeurs et de rendre les traitements conventionnels plus efficaces. Les études que nous poursuivons ont pour but d'évaluer les combinaisons d'enoxacine avec une chimiothérapie conventionnelle que nous espérons introduire dans des essais cliniques.

Publications

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

ORGANISATION

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

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

La Fondation est composée des organes suivants :

LE CONSEIL DE FONDATION

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

Président

M. Yves J. Paternot
administrateur

Membres dès le 01.11.2012

Prof. Franco Cavalli
représentant du Conseil scientifique
directeur, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona)

Me Jean-Luc Chenaux
avocat

Mme Catherine Labouchère
juriste, députée au Grand Conseil du Canton de Vaud

Prof. Pierre-François Leyvraz
directeur général, CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois)

Prof. Philippe Moreillon
vice-recteur, UNIL (Université de Lausanne)

Prof. Didier Trono
professeur ordinaire, GHI (Global Health Institute), EPFL (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne)

Prof. Thomas Zeltner
ancien directeur Office fédéral de la santé publique

ORGANISATION

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil scientifique est composé d'experts de renommée internationale dans différents domaines de la recherche contre le cancer.

Président

Prof. Franco Cavalli

Directeur, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana)

Membres

Prof. Adriano Aguzzi

Directeur, Institut de neuropathologie, Hôpital universitaire de Zürich

Prof. Martin Fey

Directeur, Clinique et Polyclinique d'oncologie médicale, Hôpital de l'Isle

LA DIRECTION

La Direction sélectionne avec l'aide du Conseil scientifique les projets de recherche à soutenir et adresse ses préavis au Conseil de Fondation. Elle élabore et propose une stratégie de recherche de fonds et assume les tâches qui lui sont attribuées par le règlement de la Fondation.

M. Jean-Marc Tissot, Directeur

L'ORGANE DE REVISION

L'Organe de Révision, dont les tâches sont attribuées par la loi, est nommé par le Conseil de Fondation. Il est élu pour une année. Le mandat 2012 a été confié à **Ernst & Young**, société fiduciaire suisse reconnue par la Chambre fiduciaire suisse.

FINANCES

RESSOURCES

Pour lui permettre de poursuivre son but, la Fondation dispose de libéralités testamentaires, de dons privés ainsi que du rendement de sa fortune et de toutes autres ressources. Au 31 décembre 2012, la fortune de la Fondation s'élevait à environ 44 millions de francs.

LA FONDATION ISREC EN 2012 – QUELQUES CHIFFRES

Total des subsides attribués en 2012 CHF 2'842'885

Total dans le cadre de la relève scientifique CHF 353'000

Bourse «Richard et Rita Barmé»	CHF	80'000
Bourse «Biologie moléculaire du cancer et infection»	CHF	80'000
Bourse «Cancer et immunologie»	CHF	40'000
Bourse «Cancer et immunologie»	CHF	40'000
Bourse «Cancer et immunologie»	CHF	40'000
Bourse «Cancer et immunologie»	CHF	40'000
11 Bourses «International Summer Research Program»	CHF	33'000

Total dans le cadre de la recherche translationnelle CHF 1'507'746

Chaire ISREC I «Oncologie translationnelle»	CHF	488'000
Fonds «Recherche translationnelle – cellules souches»		
- recherche sur le cancer du côlon	CHF	133'136
- recherche sur le cancer sarcome d'Ewing	CHF	58'472
Fonds «Recherche translationnelle – glioblastome»	CHF.	175'000
Fonds «Rech. transl. – immunothérapie du cancer»	CHF.	153'138
Fonds «Recherche translationnelle – sarcome» - IGR	CHF.	200'000
Fonds «Recherche translationnelle – sarcome» - CHUV	CHF.	300'000

Projet AGORA – Centre du Cancer CHF 982'138

Total dons, legs, successions, bourses externes reçus en 2012 CHF 1'776'362

43 dons spontanés de particuliers	CHF	307'315
12 dons d'entreprises, d'associations, de fondations	CHF	78'600
3 dons pour bourses / fonds affectés	CHF	659'488
104 dons en mémoire de personnes décédées	CHF	10'274
7 legs, successions	CHF	720'685

Capital de la Fondation (Fonds libres) CHF 33'580'844

Capital réservé (Fonds à affectation limitée) CHF 9'854'530

Bourses	CHF	960'000
Fonds	CHF	870'530
Chaires ISREC	CHF	8'024'000

SOUTENIR LA FONDATION

FAIRE UN DON

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

Vous pouvez soutenir notre mission de plusieurs manières :

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

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

MERCI DE VOTRE SOUTIEN

Fondation ISREC

Route de la Corniche 4 - 1066 Epalinges s/Lausanne / CCP 10-3224-9 (IBAN CH55 0900 0000 1000 3224 9) ou UBS, 1002 Lausanne (IBAN CH11 0024 3243 G020 3554 0) ou BCV, 1001 Lausanne (IBAN CH03 0076 7000 U032 9261 3)

DÉDUCTIONS FISCALES

> Impôts au niveau fédéral

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

> Impôts au niveau cantonal

Pour le canton de Genève, une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible pour les personnes physiques et 20% pour les personnes morales. **Pour le canton du Jura**, une déduction jusqu'à 10% du revenu net est possible pour les personnes physiques et jusqu'à 10% du bénéfice net pour les personnes morales. **Pour le canton de Neuchâtel**, une déduction jusqu'à 5% du revenu net est possible, pour autant que les dons s'élèvent au total à CHF 100.- au moins. **Pour les cantons de Fribourg et Vaud**, une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible, pour autant que les prestations s'élèvent au total à CHF 100.- au moins. **Pour le canton du Valais**, une déduction jusqu'à 20% du revenu net est possible pour les personnes physiques et depuis 2011 pour les personnes morales. **Pour les autres cantons suisses**, les informations contenues sur le site de la Fondation Zewo (www.zewo.ch) sont applicables.

FISCALITÉ DE LA FONDATION ISREC

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

LIVRE D'OR > REMERCIEMENTS

Depuis 1964, de très nombreux donateurs ont soutenu notre cause. Par leur don ou leur legs, ils ont encouragé la recherche sur le cancer. Leur geste, modeste ou important, représente un soutien inestimable. A tous, MERCI.

Parmi ces donateurs, plus de cinq cents figurent dans notre livre d'or.

CONTRIBUTIONS DE PLUS D'UN MILLION DE FRANCS

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

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

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

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

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

Vous avez toutes et tous contribué au développement et au succès de notre Fondation.

Nous vous en sommes très reconnaissants et vous en remercions chaleureusement.

> Edition publication : Claudine Ravussin
> Crédits photos © : Pp. couverture, 9, 11, 21, 24 EPFL SV ISREC / Pp. 6, 13, 15, 17, 18, 28 UNIL / P. 26 Université de Genève / P. 30 IGR, Paris + Droits réservés
