

RAPPORT ANNUEL 2013

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 > P. 1

Billet du Président du Conseil de Fondation

Recherche sur le cancer > Pp. 2-3

Le cancer en quelques chiffres / Des résultats très encourageants / Evolution de la mortalité par cancer en Suisse entre 1992 et 2011

Faits marquants 2013 > P. 4

Evénements soutenus par ou organisés en faveur de la Fondation ISREC

AGORA – Centre du cancer > P. 5

Projet / calendrier

Projets soutenus > Pp. 6-7

Summer Research Program

Bourses > Relève scientifique > Pp. 8-23

"Bourses affectées" / "Bourses ISREC"

Chaires ISREC > Pp. 24-25

Oncologie translationnelle

Fonds Recherche translationnelle > Pp. 26-37

Cellules souches / Glioblastome / Immunothérapie du cancer /Sarcome

Organisation > Pp. 38-39

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

Finances > P. 40

Soutenir la Fondation ISREC > P. 41

Faire un don / Déductions fiscales / Fiscalité

Livre d'or > Remerciements > P. 42

EDITORIAL

ANNÉE DU JUBILÉ

BILLET DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE FONDATION

La Fondation et l'Institut ISREC ont entamé en juin 2013 leur cinquantième année d'activités au service de la recherche sur le cancer. Ce jubilé couronne un engagement constant dans la recherche sur cette maladie qui reste, aujourd'hui encore, un enjeu de société majeur.

Nous souhaitons une chaleureuse bienvenue à deux nouveaux membres. En mai, Madame Martine Brunschwig-Graf a rejoint notre Conseil de Fondation et en août, le Prof. Francis-Luc Perret a repris la direction de la Fondation.

Depuis septembre, la Fondation a élu domicile sur le site du CHUV se rapprochant ainsi du futur AGORA – Centre du Cancer. Ce projet d'envergure, dans lequel la Fondation s'implique en tant que Maître d'ouvrage, demeure notre priorité.

AGORA constituera un bâtiment crucial dans le cadre du nouveau Centre Suisse du Cancer. Ce centre pourra accueillir plus de 300 scientifiques répartis sur une surface de 12'000 m² et ce dès 2017. Dédié à la recherche translationnelle, il aura pour objectif de réunir des équipes pluridisciplinaires composées de médecins, biologistes, immunologistes, bioinformaticiens et bioingénieurs des différentes institutions partenaires. Leurs nombreuses et constantes interactions permettront d'accélérer le développement de nouvelles thérapies pour le patient.

Outre les fonds attribués à la recherche translationnelle, la Fondation a pu, comme chaque année, soutenir la relève scientifique. Des bourses ont été accordées à des étudiants du programme d'été UNIL/EPFL ainsi qu'à des doctorants participant aux programmes « approches moléculaires du vivant » (EPFL) et « cancer et immunologie » (UNIL). Les travaux que ces étudiants accomplissent dans le cadre de la préparation de leur thèse participent à la compréhension des mécanismes des cellules cancéreuses et permettent d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques notamment dans les cas de lymphomes, glioblastome, leucémie, mélanome, sarcome ou du cancer du poumon.

Les défis pour vaincre le cancer sont encore nombreux. Aujourd'hui comme hier la Fondation ISREC a besoin de chacun d'entre vous pour lui permettre de poursuivre sa mission. 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 pour 2010 - National Institute for Cancer Epidemiology and Registration, 2013).

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 RÉSULTATS TRÈS 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 (-27.9 % entre 1992 et 2011).

Chez les femmes, le cancer le plus fréquent (au décès en 2011) est le cancer du sein, suivi du cancer du poumon et, en troisième position, du cancer du côlon et du rectum. Au diagnostic (incidence 2010) 1) sein, 2) côlon et rectum, 3) poumon, 4) mélanome de la peau. (Sources : OFS, NICER, 2013).

Chez les hommes, le cancer du poumon est le plus fréquent (au décès en 2011), suivi du cancer de la prostate et du cancer du côlon et du rectum. Au diagnostic (incidence 2010) 1) prostate, 2) poumon, 3) côlon et rectum et 4) mélanome de la peau. (Sources : OFS, NICER, 2013).

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. Cependant, 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.

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.

A noter qu'en 1990, on dénombrait approximativement 140'000 personnes vivantes chez lesquelles un diagnostic de cancer avait été un jour posé (« cancer survivors »). Ce nombre a depuis lors constamment augmenté ; en 2010, elles étaient près de 300'000 (Source : Oncosuisse).

RECHERCHE SUR LE CANCER

ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN SUISSE (1992-2011)

Décès 2011		Taux standardisés pour l'âge* / 100'000 habitants	Différence (%) 1992-2011
Total cancers	16462		-27.9
Poumon, bronches (femmes)	1150		54.8
Foie, voies biliaires	632		7.7
Cerveau	514		4.0
Pancréas	1119		-3.1
Oesophage	454		-4.8
Mélanome	306		-10.3
Côlon et rectum	1767		-29.6
Vessie	553		-31.7
Utérus corps, ovaire, annexes	673		-32.0
Myélomes	293		-34.3
Poumon, bronches (hommes)	2035		-38.1
Sein (femmes)	1371		-38.3
Prostate	1366		-38.9
Larynx (hommes)	83		-46.7
Estomac	536		-53.1
Uterus col	91		-57.1
Testicules	13		-62.5
Maladie de Hodgkin	19		-75.0

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

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

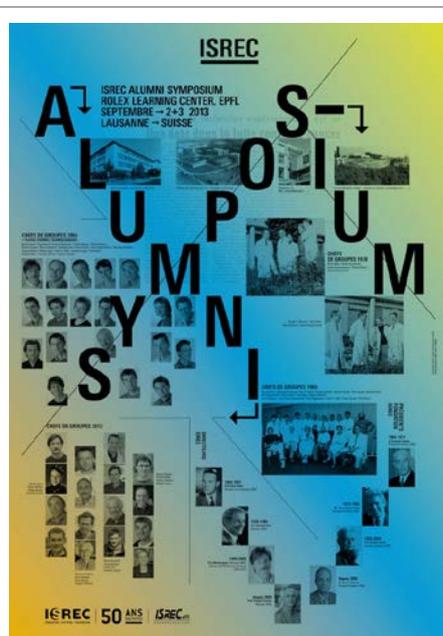
FAITS MARQUANTS 2013

ÉVÉNEMENTS SOUTENUS PAR LA FONDATION ISREC EN 2013

Gordon research conferences – Cellules souches et cancer

21 - 26 avril 2013 – Les Diablerets, Suisse

Cette conférence a présenté la recherche de pointe sur les mécanismes moléculaires, cellulaires et génétiques contrôlant l'auto-renouvellement et la différenciation à la fois des cellules normales et des cellules souches cancéreuses. La conférence était organisée par le professeur Andreas Trumpp (Heidelberg) et le professeur Len Zon (Boston). Plus de 140 participants ont discuté avec 26 orateurs et spécialistes internationalement reconnus dans leur domaine de données passionnantes et non publiées relatives aux cellules souches cancéreuses et à leur rôle dans le développement du cancer, sa progression et les métastases. La conférence a reçu d'excellentes critiques et sera organisée en Californie en 2015 avant de revenir aux Diablerets en 2017.



Alumni Symposium

2 - 3 septembre 2013 – Rolex Learning Center, EPFL, Lausanne

Bilan positif pour ce symposium qui a réuni plus de 300 chercheurs et scientifiques faisant, ou ayant fait partie de l'ISREC (Institut Suisse de Recherche contre le Cancer), dont deux Prix Nobel. Marquant le début des célébrations du 50^{ème} anniversaire de la Fondation ISREC et de l'institut ISREC@EPFL, cet événement exceptionnel a permis d'apporter une réflexion sur les recherches effectuées, mais aussi sur les projets futurs et déterminants dans la lutte menée contre le cancer, dont le projet AGORA. Organisées sur deux journées, les conférences ont abordé des thématiques comme le contrôle de la division cellulaire, de la prolifération cellulaire et des cellules souches.

ÉVÉNEMENTS ORGANISÉS EN FAVEUR DE LA FONDATION ISREC EN 2013

Brunch Institut Florimont, Genève

Événement organisé le 1^{er} juin 2013 par des parents d'élèves de l'Institut Florimont à Genève pour récolter des fonds en faveur de la recherche sur le cancer. Suite à cette journée, CHF 3'300.- ont pu être versés à notre Fondation.

Trophée AGO, Lonay

Cinquante bénévoles ont préparé la troisième édition de ce trophée en souvenir de leur ami Agostino décédé du cancer. Près de 500 personnes ont répondu à l'appel et participé aux différentes activités et tournois organisés à Lonay le 30 juin 2013. 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 seizième édition qui s'est déroulée les 24 et 25 août 2013 à Corcelles-le-Jorat, CHF 1'000.- nous été versés.

AGORA – CENTRE DU CANCER

LA FONDATION ISREC, MAÎTRE D'OUVRAGE

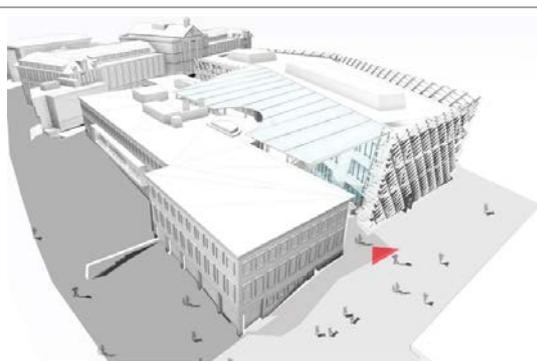
Situé sur le site du CHUV, le futur AGORA – Centre du Cancer, constituera le noyau central du nouveau Centre suisse du cancer, dont la gouvernance sera assumée de manière conjointe par le CHUV, l'UNIL, l'EPFL et la Fondation ISREC. Il constituera un lieu où les recherches fondamentale et clinique sont réunies afin de trouver des solutions aux multiples défis que pose le cancer. Il hébergera également des chercheurs et cliniciens d'autres institutions, notamment des HUG.



Projet du bureau d'architecture lauréat : Behnisch Architekten, Stuttgart

Projet

Parmi les vingt-deux dossiers reçus et évalués, un collège d'experts a retenu, en première phase, huit candidats. Quatre bureaux ont ensuite été chargés de développer un projet de détail. Le collège d'experts a finalement désigné à l'unanimité en janvier 2013 le bureau d'architecture Behnisch comme lauréat.



Atrium : vue extérieure



vue intérieure

Calendrier

Avril 2014 :	Dépôt de la demande d'autorisation de construire
Mai 2014 :	Lancement de l'appel d'offre public pour la construction de l'immeuble en Entreprise Générale
Août 2014 :	Adjudication du marché de construction
Septembre 2014 :	Passation du contrat d'Entreprise Générale
Octobre 2014 :	Ouverture du chantier sous réserve d'obtention du permis de construire
Février 2017 :	Mise en service du bâtiment AGORA

PROJETS SOUTENUS

SUMMER RESEARCH PROGRAM (SRP)

Pour la sixième année consécutive, la Fondation ISREC a soutenu durant huit semaines (du 4 juillet au 28 août 2013) 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'EPFL le 27 août 2013.



Photo : Etudiants du programme d'été 2013 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 TRAITÉS

Shadrack Osei **Frimpong**

Groupe Prof. Didier Trono – EPFL/SV/GHI

Décryptage de la cinétique d'expression et de répression induite par les KRAB-ZFP
KRAB ZFP = Krüppel-associated box domain-zinc finger proteins

Diane **Libert**

Groupe Prof. Viesturs Simanis – EPFL/SV/ISREC

L'étude de la division cellulaire dans la levure fissipare

Vivian **Liu**

Groupe Prof. Pierre Gönczy – EPFL/SV/ISREC

Héritage des centrioles et biogenèse ectopique

Aline **Marino do Nascimento**

Groupe Prof. Liliane Michalik – UNIL/CIG

Amélioration du traitement du mélanome : l'inhibition de MEK affecte la prolifération des cellules de mélanome résistantes à l'inhibiteur de BRAF

Ben **Mormann**

Groupe Prof. Joachim Lingner – EPFL/SV/ISREC

Caractérisation de MRE11

Aparna **Pandey**

Groupe Prof. David Gatfield – UNIL/CIG

Régulation de l'expression rythmique de gènes par les microARN

Richard **Park**

Groupe Prof. Yann Barrandon – UNIL/CHUV

Caractérisation de la peau des souris knockout SPINK5
SPINK5 = serine peptidase inhibitor, Kazal type 5

Rouhallah **Ramezanifard**

Groupe Prof. Melody Swartz – EPFL/SV/IBI

Investigation in vitro de l'activation de HDF et de l'invasion de cellules tumorales provoquées par VEGF-A et VEGF-C

HDF = Human dermal fibroblast

VEGF = vascular endothelial growth factor

Lara **Seidman**

Groupe Prof. Winship Herr – UNIL/CIG

Le rôle de HCF-1 dans le développement du foie

HCF = host cell factor

Hélène **Tubeuf**

Groupe Prof. Nicolas Mermoud – UNIL/Institut de biotechnologie

Polyadénylation et expression d'un transgène sous contrôle du promoteur ARN polymérase I en transposition

Florence **Winteler**

Groupe Prof. Yann Barrandon – EPFL/SV/IBI

Caractérisation des cellules thymiques épithéliales embryonnaires de rat

BOURSES

« BOURSES AFFECTÉES »

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

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

BOURSE « RICHARD ET RITA BARMÉ »

Fonction des télomères et de leur composition moléculaire

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

Dans notre groupe de recherche, 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. De plus, il est important que la méthode développée nous permette de déterminer les variations des compositions protéiques aux télomères de différentes cellules, telles que des cellules saines ou tumorales. Dans ce cadre, 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 protéines télomériques pouvant servir de nouvelles cibles de traitement contre le cancer. Jusqu'à présent, la composition moléculaire complète n'a pas encore été caractérisée, et la manière dont la composition protéique des télomères (chromatine télomérique) change entre différents états (par exemple durant le cycle cellulaire) pour réguler la télomérase, ou lors du raccourcissement des télomères induisant la sénescence, reste encore inconnue.

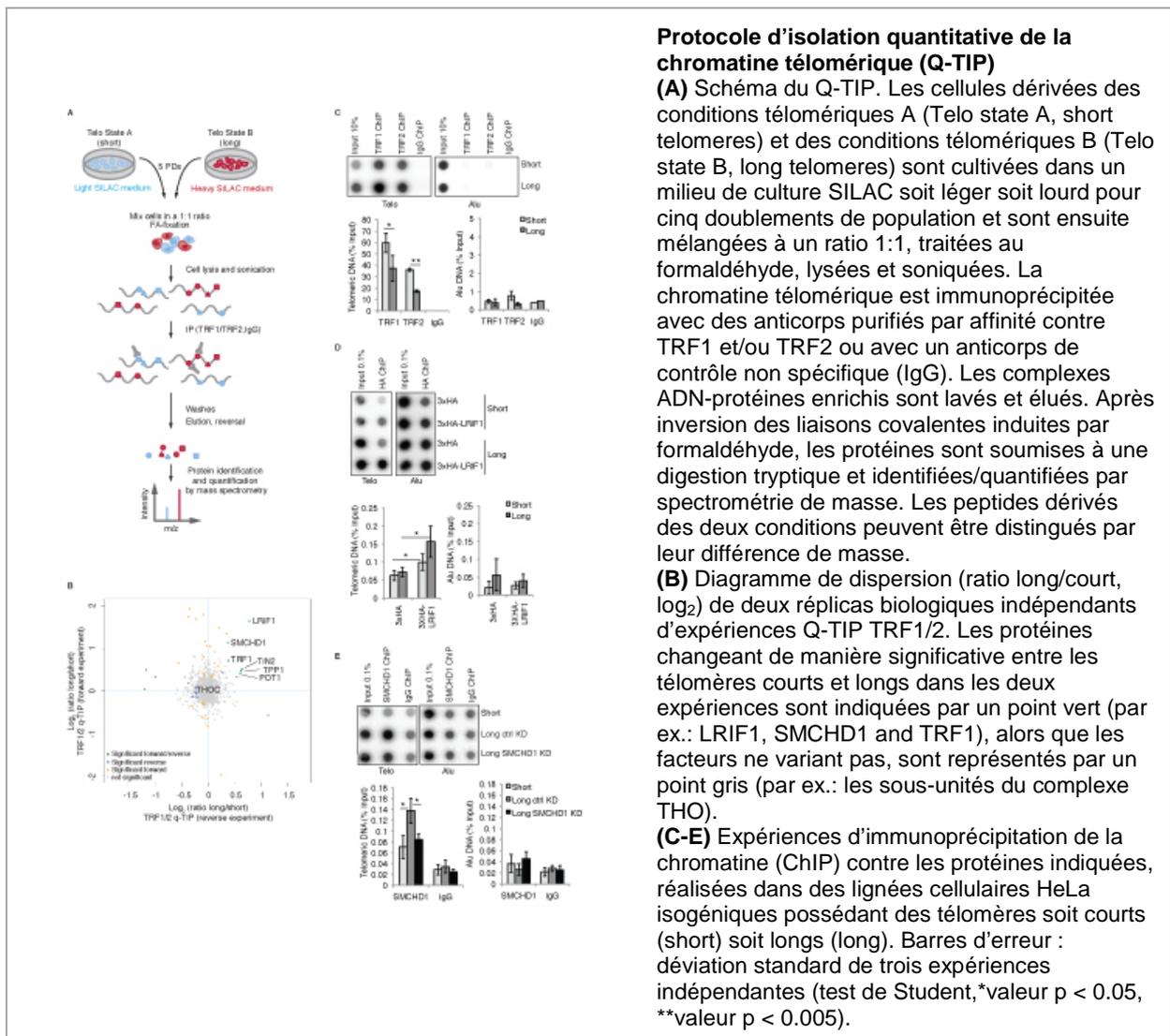
Rapport final : Protocole d'isolation quantitative de la chromatine télomérique (Q-TIP) : élucidation de la composition des télomères dans différents types cellulaires

Nous avons établi un protocole d'isolation quantitative de la chromatine télomérique (q-TIP) qui permet la détermination de la composition protéique des télomères. Dans cette méthode, la chromatine est chimiquement liée de manière covalente et la chromatine télomérique est purifiée au moyen d'anticorps contre TRF1 et TRF2, deux facteurs spécifiques au télomère.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

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 de la chromatine télomérique. Nous avons appliqué le q-TIP à des cellules cancéreuses humaines ayant des télomères longs et courts et nous avons observé une différence quantitative dans la composition protéique de ces deux états. Nous avons aussi validé ces différences avec des méthodes complémentaires. De plus, nous avons découvert de nouveaux facteurs télomériques dont certains se lient préférentiellement aux télomères longs. Nous avons vérifié la présence d'une partie des nouvelles protéines télomériques, y compris SMCHD1, LRIF1 et le complexe THO, par des méthodes complémentaires. Fait frappant, la composition de la chromatine télomérique change de manière significative après la déplétion du facteur SMCHD1 nouvellement identifié, indiquant son importance au télomère.

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 MOLÉCULAIRE DU CANCER ET INFECTION »

Identification des gènes cibles de Hes1 dans la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T d'origine humaine et murine.

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 la forme la plus fréquente de leucémie chez les enfants. Les progrès de la chimiothérapie rendent possible la guérison de 80% des patients atteints de LAL-T. Mais les patients souffrant d'une rechute présentent un mauvais pronostic. Ainsi il est important de comprendre les mécanismes moléculaires qui contrôlent le développement de la maladie afin d'améliorer le traitement des patients ayant rechuté.

Il y a 18 ans, une translocation chromosomique conduisant à l'activation constante de la cascade de signalisation Notch1 a été identifiée chez un petit nombre de patients atteints de la LAL-T, suggérant ainsi un lien entre une signalisation anormale de Notch1 et la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T. En 2004, une autre étude a montré que la majorité (> 50%) des patients atteints de la LAL-T avaient de petites modifications (appelées mutations ponctuelles) dans les récepteurs Notch, conduisant à l'activation anormale de cette cascade de signalisation et par conséquent au cancer. Cette étude a placé la signalisation Notch1 au centre de toute la pathogénie de la LAL-T.

Lorsque Notch1 signale dans les cellules T, un certain nombre de gènes sont activés. Hes1 est l'un d'entre eux. Nous avons donc analysé le rôle de Hes1 dans un grand nombre de modèles murins de LAL-T qui reproduisent la maladie humaine. Le but de cette étude était d'évaluer si la protéine Hes1 peut influencer l'initiation et le maintien de la maladie et de caractériser son rôle de répresseur transcriptionnel dans la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T.

Rapport final

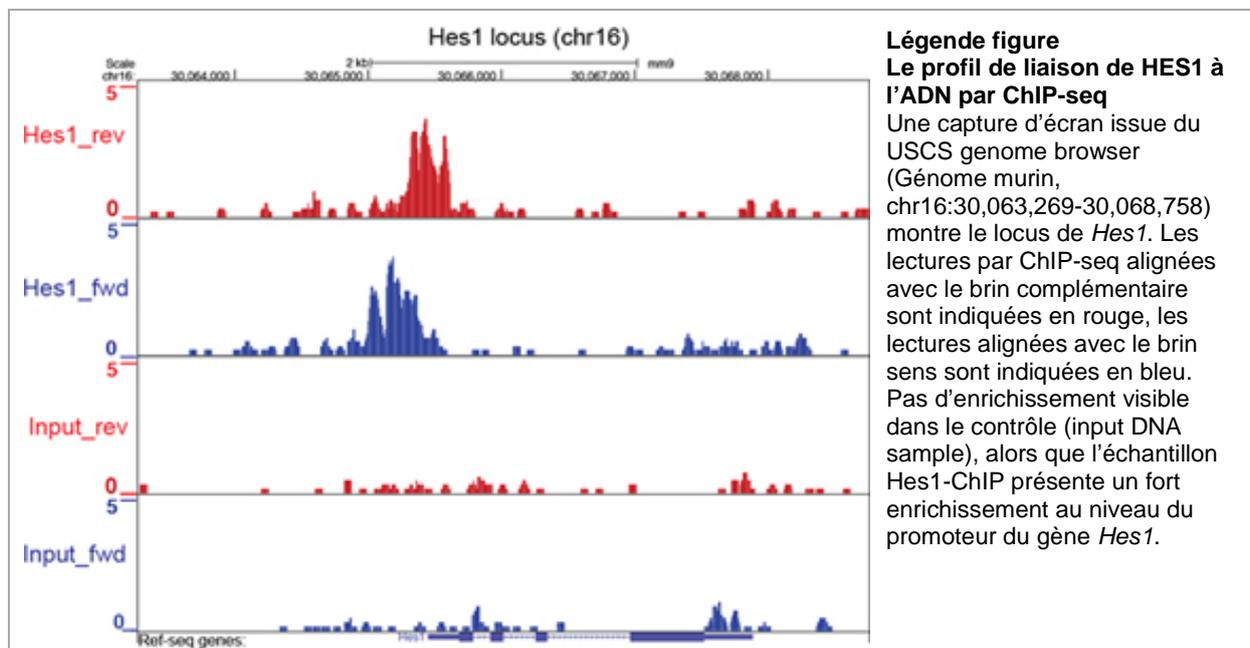
La leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T peut être reproduite dans une souris exprimant la forme constitutivement active du domaine intracellulaire de Notch1 (DICN) dans les progéniteurs des cellules T. Cela peut être réalisé soit par l'utilisation de promoteurs tissu-spécifiques ou par une infection rétrovirale des cellules souches hématopoïétiques avec un virus permettant l'expression de DICN. Dans le modèle rétroviral, il est possible de distinguer un stade précoce et un stade avancé de la leucémie (1). En utilisant ce modèle, nous avons démontré que Hes1 n'est pas requis dans la leucémie avancée et établie, mais qu'il favorise l'établissement et la progression des stades précoces de la maladie.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

De ce fait, nous nous sommes lancés dans la détermination du réseau de gènes régulateurs en aval de *Hes1*, en combinant une approche de séquençage d'ARN (RNA-seq) et une technique d'analyse des sites de liaison sur l'ADN (ChIP-seq) dans des LAL-T induites par l'expression de *DICN* exprimant ou non la protéine *Hes1*. La Figure montre le profil type de liaison de *Hes1* sur son propre promoteur en ChIP-seq. Lorsque nous avons comparé par RNA-seq le profil d'expression des gènes en présence ou en absence de *Hes1*, nous avons identifié 1268 gènes différentiellement exprimés. Dans les cellules exprimant *Hes1*, 75 gènes sont fortement sous-exprimés et peuvent ainsi représenter des cibles directes de *Hes1*, dans le contexte que *Hes1* est connu pour être un répresseur transcriptionnel. En plus 1268 gènes présentent une réduction de leur expression et pourraient être régulés par des mécanismes indirects. Étonnamment, les gènes cibles directs présumés ne sont associés de façon significative à aucune catégorie d'ontologie génétique (OG). Par contre, les cibles indirectes peuvent être associées de manière significative à cinq catégories d'OG, dont la régulation de la transcription, la division cellulaire et la réparation de l'ADN. Les analyses des sites de liaison à l'ADN ont permis d'identifier 37 gènes qui interagissent directement avec *Hes1*. En combinant ces résultats avec le profil d'expression génique, nous visons à identifier les cibles directes et indirectes de *Hes1* favorisant la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T.

Nous avons également analysé le rôle de *HES1* dans des LAL-T humaines et avons pu démontrer que la surexpression d'un dominant négatif de *HES1* dans deux lignées leucémiques dérivées de patients (LAL-T1, CUTLL-1) n'affecte pas la prolifération ou la survie de ces cellules, soulignant que *Hes1* n'affecte pas la viabilité dès que les cellules leucémiques sont complètement transformées.

Nos résultats indiquent que *Hes1* n'est pas indispensable au maintien de la LAL-T humaine ou murine induite par l'expression de *DICN*. Cependant, le rôle de *Hes1* dans la promotion des stades précoces de ces maladies semble être hautement complexe et susceptible d'impliquer une série de réseaux génétiques directs et indirects.



Référence

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

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 quatre 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 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 documenté. Il a été démontré que le micro-environnement 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, voire 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

Durant la 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.

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.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

Résultats après la deuxième année

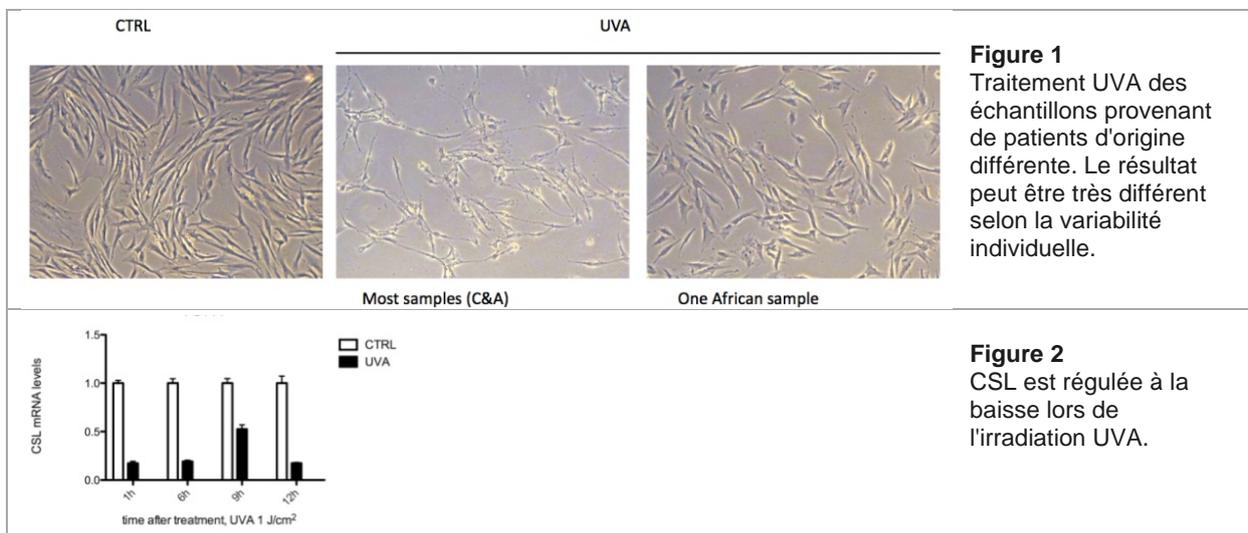
La peau présente de nombreuses différences entre les populations humaines : outre les différences de pigmentation qui reposent sur la présence de polymorphismes dans les gènes liés à la pigmentation, il existe d'autres différences physiologiques dans la structure de la peau dont le patrimoine génétique n'est pas encore compris. Il se trouve par exemple entre les populations africaines et les populations caucasiennes / asiatiques des différences de composition cellulaires et biochimiques dans les couches supérieures de l'épiderme.

D'un point de vue pathologique, les différences entre les populations sont intéressantes. La prédisposition au cancer de la peau (carcinome baso-cellulaire (BCC), carcinome spinocellulaire (CSC) et mélanome) est beaucoup plus élevée chez les Caucasiens que dans les autres populations.

Les principaux facteurs de risque pour l'apparition de cancers de la peau diffèrent d'une population à l'autre : par exemple, le facteur de risque majeur pour la population caucasienne est l'exposition aux UVA, tandis que pour la population africaine, c'est la présence de cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes.

Puisque tant l'exposition aux UVA que la cicatrisation des plaies activent fortement les fibroblastes et que la présence de fibroblastes activés, ou CAF, a été associée à l'apparition et la persistance de cancer de la peau, nous avons émis l'hypothèse que des voies communes sont impliquées dans l'activation des fibroblastes en réponse aux différentes contraintes, et dans l'apparition du cancer.

Au cours de la deuxième année de ce projet, nous nous sommes concentrés sur le rôle de la voie Notch-CSL dans la transformation de fibroblastes en CAF. Nous avons déjà démontré que la CSL est supprimée en réponse à l'exposition aux UVA. Nous étudions actuellement la réponse des fibroblastes dermiques humains primaires à différents stimuli imitant le stress oxydatif, la fibrose et l'exposition aux UVA. Nous essayons de comprendre : 1) la modulation de la CSL en réponse à différents stimuli, et 2) les voies moléculaires qui sont responsables de cette modulation. Nous avons également trouvé des différences génétiques entre les populations dans le locus de CSL. Celles-ci semblent être directement liées à des capacités différentes de divers facteurs de transcription à moduler l'expression de la CSL, et nous sommes en train d'étudier si les cellules de différentes populations peuvent avoir une réponse différente à une irradiation UVA. Jusqu'à présent, nous avons démontré que la CSL est régulée à la baisse après les irradiations UVA et l'exposition à des signaux pro-fibrotiques. Nous étudions actuellement les voies en amont reliant ces stimuli à une modulation à la baisse de CSL, afin de comprendre si une intervention au niveau de ces voies en amont, entraînant une modification de la réponse des cellules mésenchymateuses au stress, pourrait être utile dans la prévention du cancer de la peau.



BOURSES

BOURSE «CANCER ET IMMUNOLOGIE»

Le rôle de Notch dans la différenciation des cellules T_H17 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 quatre ans.

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

Introduction

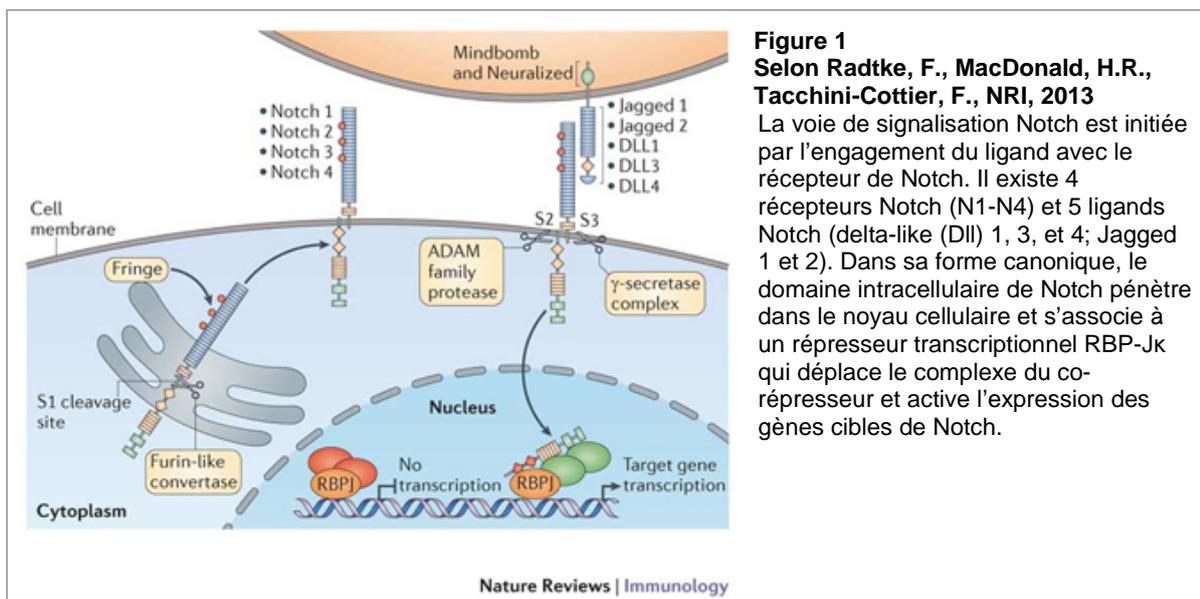
Nous étudions le rôle de l'expression de Notch1 et Notch2 dans la différenciation cellulaire des T_H17 et dans le développement d'une réponse T_H17 dans le micro-environnement tumoral. La fonction des cellules T_H17 semble être dépendante du contexte, pouvant avoir un rôle soit promoteur soit répresseur dans la croissance tumorale.

Le rôle de la signalisation des récepteurs Notch dans la différenciation des cellules T_H17 sera étudié dans un modèle expérimental murin *in vivo* de cellules de mélanome B16. Il a été signalé que dans ce modèle, l'IL-17 secrétée par les cellules T_H17 influence la croissance tumorale. Des souris portant une délétion des récepteurs Notch1 et Notch2 ou du répresseur transcriptionnel RBP-Jk dans les cellules T seront injectées avec des cellules de mélanome B16 afin d'identifier le rôle de la voie de signalisation des récepteurs Notch dans la différenciation des cellules T_H17 et le développement tumoral.

Résultats après la seconde année

Nous avons d'abord réalisé des expériences *in vitro* afin d'analyser le rôle des récepteurs Notch dans la différenciation des cellules T_H17. L'absence de Notch1 et Notch2 sur les cellules T semble ne pas nuire à la différenciation cellulaire des cellules T_H17. Cette absence d'effet peut être le résultat des conditions polarisantes T_H17 utilisées *in vitro*. Celles-ci pourraient court-circuiter la nécessité de la voie des récepteurs Notch.

Afin d'investiguer un rôle potentiel de la voie des récepteurs Notch dans la différenciation des cellules T_H17 *in vivo*, les souris déficientes en Notch1 et Notch2 dans leurs cellules T (N1N2^{ΔCD4Cre}) et leur contrôle respectif (N1N2^{lox/lox}) ont été injectées avec des cellules du mélanome B16, et la croissance tumorale a été évaluée sur une période de 15 jours. Un retard dans la croissance tumorale a été observé dans les souris N1N2^{ΔCD4Cre}. Ceci est corrélé avec une augmentation des niveaux intracellulaires d'IL-17A et de l'IFN-γ dans les cellules CD4⁺ T présentes dans les ganglions drainants de la tumeur (TDLN) (figure 1).

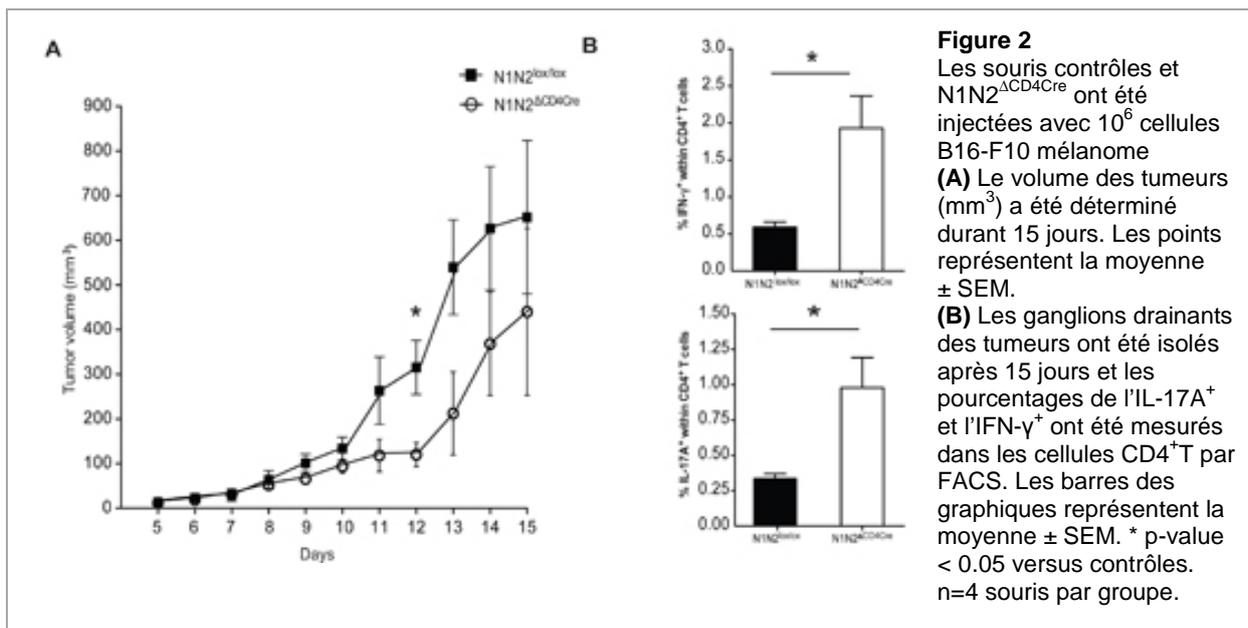


...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

Afin de déterminer si la voie des récepteurs Notch joue un rôle dans d'autres modèles de la différenciation des cellules T_H17 , nous avons injecté des souris $N1N2^{\Delta CD4Cre}$ et leur contrôle respectif avec de l'ovalbumine (OVA) dans l'adjuvant complet de Freund (CFA), réputé pour sa forte capacité d'induire une différenciation des cellules T_H17 . Une augmentation des niveaux intracellulaires d'IL-17A dans les cellules $CD4^+ T$ a également été observée dans les ganglions drainants (dLN) après 9 jours. Chose intéressante, après restimulation avec l'OVA *in vitro*, la sécrétion de l'IL-17A est fortement réduite dans les cellules des ganglions drainants des souris $N1N2^{\Delta CD4Cre}$. Ces résultats démontrent un rôle critique de la voie des récepteurs Notch dans la régulation de la différenciation des cellules T_H17 . Malgré tout, il reste désormais à investiguer si l'IL-17A est sécrétée *in vivo* dans le modèle expérimental du mélanome (Figure 2).

Perspectives

Afin d'examiner comment la voie des récepteurs Notch influence le relâchement d'IL-17A, nous allons injecter des cellules du B16 OVA afin d'évaluer la sécrétion des cellules T_H17 dans les ganglions drainants la tumeur après restimulation avec l'OVA. Nous allons ensuite investiguer comment l'impact de la voie des récepteurs Notch sur la différenciation des cellules T_H17 peut affecter la présence et la fonction des cellules T régulatrices, à la fois dans les ganglions drainants de la tumeur et la tumeur.



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 quatre 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 cancer du mélanome ont été enregistrés. La Suisse est, avec la Norvège, le pays européen le plus touché par ce cancer. En dépit d'importants progrès dans le traitement de cette maladie, le pronostic vital des patients reste sombre lorsque le mélanome devient métastatique.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD8+ sont une des nouvelles cibles thérapeutiques développées actuellement. Ces lymphocytes jouent un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire anti-tumorale, car ils sont capables d'infiltrer et d'attaquer la tumeur (Pittet et al., 1999; Romero et al., 1998; Zippelius et al., 2002). Malgré le développement de thérapies augmentant la fonctionnalité et le nombre de CTL, ces lymphocytes restent malheureusement incapables d'éradiquer les cellules tumorales, et une rechute du patient est souvent observée.

Nous avons choisi d'étudier les interactions existant entre cellules tumorales et CTL. Pour ce faire, nous avons développé un système de co-culture cellules tumorales / CTL. Nous nous intéressons plus particulièrement aux caractéristiques des cellules tumorales ayant survécu, après co-culture avec les CTL.

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 positives et négatives entre ces cellules permettra de découvrir de nouvelles molécules cibles et d'ouvrir de nouveaux champs thérapeutiques contre le cancer du mélanome.

Résultats après deux ans

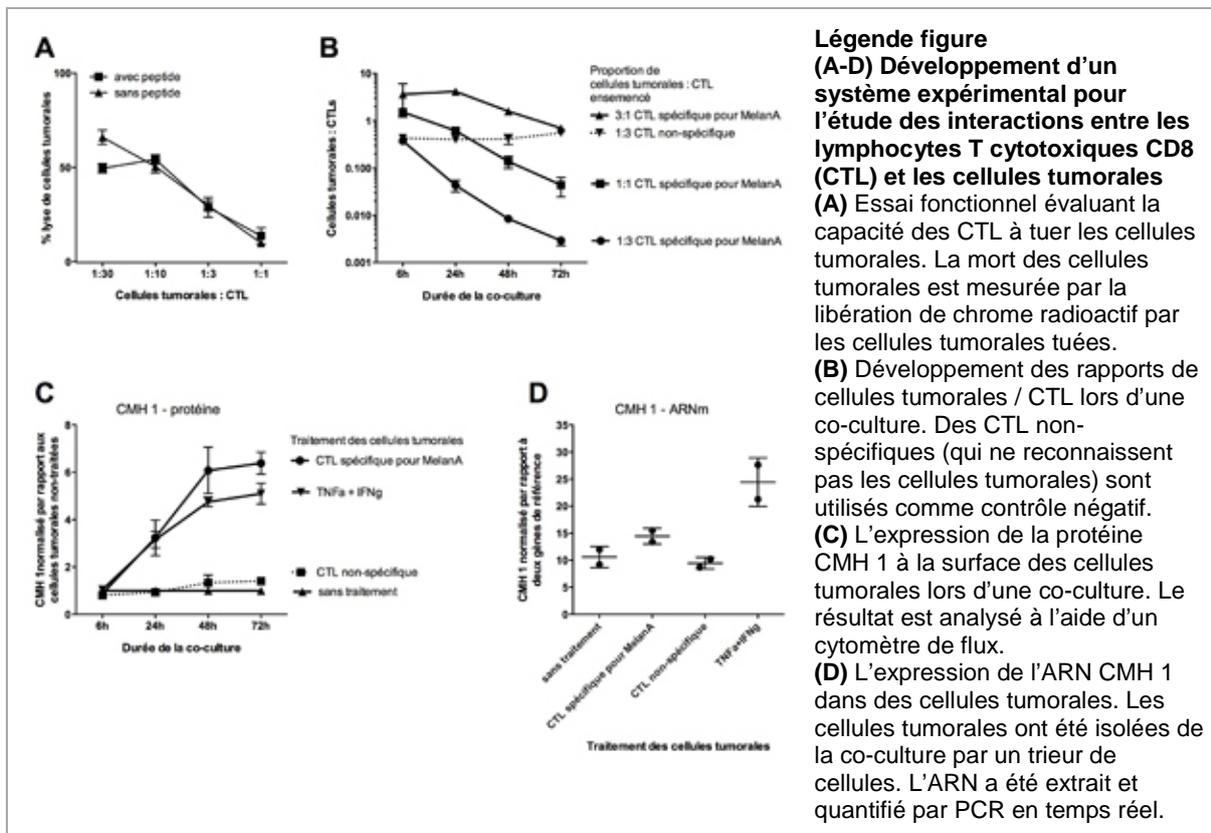
Au cours de ces deux ans, nous avons pu établir notre système de co-cultures sur quatre patients atteints de mélanome. Nous avons utilisé des lignées de cellules tumorales, précédemment établies dans le laboratoire à partir de métastases ou de ganglions lymphatiques infiltrés par la tumeur. Les lignées tumorales utilisées dans cette étude ont été maintenues en culture moins de six mois, lors de leur utilisation dans des expériences de co-culture. Les CTL ont été choisis en fonction de leur capacité à tuer les cellules tumorales dans un essai fonctionnel de quatre heures (Figure A). Différents rapports de cellules tumorales et de CTL ont été mis en co-culture et analysés à quatre temps différents (de six heures à trois jours). Nous avons pu constater que le ratio cellules tumorales / CTL diminue au cours du temps, et cela de manière plus importante si les CTL avaient présenté une capacité cytotoxique plus importante lors de l'essai fonctionnel (Figure B).

Afin de valider la co-culture, les cellules tumorales survivantes ont été analysées par cytométrie de flux. Des antigènes qui ne sont pas la cible des CTL, tels le chondroïtin sulfate proteoglycan 4 (alias HMW-MAA) et la membrane metallo-endopeptidase (alias CALLA), n'ont pas subi de changement durant la co-culture. Comme attendu, l'antigène cible des CTL, Melan-A, diminue fortement et le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH 1) augmente. Tel que décrit dans la littérature scientifique, la cytokine IFN- γ , sécrétée par les CTL provoque une augmentation du CMH 1 (Figure C), ainsi que de PDL1, le ligand d'un récepteur inhibiteur.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

L'augmentation de l'expression de PDL1 a été décrite dans la littérature comme étant l'un des mécanismes employés par les cellules tumorales ayant échappé à la reconnaissance par les lymphocytes.

Ces expériences nous ont permis de choisir un temps et un rapport cellules tumorales / CTL adaptés à l'étude de l'expression de gènes au niveau de l'ARN. Les cellules tumorales ont donc été isolées, après co-culture, à l'aide d'un cytomètre de flux, et l'ARN a été quantifié par PCR en temps réel. En accord avec l'expression des protéines, l'ARN de Melan-A était diminué et l'ARN de CMH 1 et de PDL1 était augmenté dans les cellules tumorales traitées avec des CTL et des cytokines (Figure D). L'antigène PMEL (alias gp100) diminuait également, l'expression de PMEL étant régulé par le même facteur de transcription que Melan-A.



Conclusion

Nous avons établi des co-cultures de cellules tumorales et de CTL. La co-culture a été validée grâce à l'analyse de changements connus au niveau des protéines et de l'ARN, en utilisant respectivement la cytométrie de flux et la PCR en temps réel.

Actuellement, nous sommes en train d'établir des méthodes permettant d'analyser plus de 100 gènes en même temps. Cette technique a pour but d'identifier de nouveaux mécanismes d'échappement des cellules tumorales dans nos co-cultures.

Notre hypothèse est que les CTL anti-tumoraux pourraient induire la production de facteurs pro-tumoraux dans les cellules tumorales. Ceci permettrait 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»

Le 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 quatre ans.

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

Introduction

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organite essentiel qui détecte les perturbations des fonctions cellulaires et rétablit l'homéostasie via l'induction d'une réponse appelée UPR (unfolded protein response). 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 peut donc contribuer à la cancérogenèse. Deux études indépendantes ont récemment démontré que la diminution de la protéine XBP1, un membre de la voie de signalisation UPR, rend les cellules du myélome multiple moins susceptibles au Bortezomib (1,2). En outre, la surexpression de XBP1 était suffisante pour promouvoir l'apparition du syndrome de type myélome multiple chez la souris (3). Dans l'ensemble, ces observations suggèrent un rôle double de XBP1 dans la progression et la réponse au traitement dans les malignités des cellules B. Ainsi, l'identification et l'utilisation de médicaments qui redirigent l'UPR dans les cellules cancéreuses vers la promotion de la mort cellulaire pourrait 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 dans les lignées cellulaires du myélome multiple (4).

Mon projet vise à élucider le rôle des voies de signalisation de l'UPR dans les tumeurs en se concentrant d'abord sur le rôle d'IRE1-XBP1 dans les lymphomes de type DLBCL. Dans le rapport précédent, j'ai démontré qu'IRE1, une protéine détectrice de stress du RE, est régulée négativement dans les lymphomes des cellules B du centre germinatif (GCB) comparé aux lymphomes des cellules B activées (ABC). Tous deux sont des sous-ensembles spécifiques de lymphomes du groupe des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL). Par conséquent, la production d'XBP1, un facteur de transcription puissant en aval d'IRE-1, était entravée dans les lignées GCB à la suite de traitement au moyen de drogues induisant le stress du RE.

Résultats obtenus durant la deuxième année

A l'inverse de la différence d'expression observée dans IRE1-XBP1, le fonctionnement de la branche de signalisation PERK-ATF4 semble être similaire dans les sous-ensembles ABC et GCB. Le traitement des différentes lignées ABC et GCB au moyen de drogues induisant le stress du réticulum endoplasmique (Tunicamycin, Thapsigargin) ou au moyen du Nelfinavir, l'inhibiteur de la protéase du HIV, a révélé une induction semblable du facteur de transcription ATF4 dans toutes les conditions de traitement. De plus, conformément à l'activation d'ATF4, aucune variation des niveaux protéiques de PERK, une kinase située en amont d'ATF4, n'a été observée.

Ces données ont suggéré que les lignées cellulaires GCB ne sont pas porteuses d'une déficience dans la plate-forme de signalisation du RE, mais plutôt d'une diminution spécifique de la branche de signalisation IRE1-XBP1.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

Ces observations nous ont incités à reconstituer des vecteurs inductibles exprimant IRE1 et XBP1 dans les GCB, afin de définir le rôle de ces deux protéines dans les malignités causées dans la lignée cellulaire étudiée. Nos résultats ont indiqué que la reconstitution de XBP1 permet de monter une réponse normale du RE au stress, caractérisée par une augmentation de l'expression des gènes cibles de l'UPR, tel que DNAJB9, à la suite d'un traitement avec des inducteurs de stress du RE. Ces données préliminaires indiquent qu'une déficience de IRE1 est une caractéristique des tumeurs de type GCB et qu'elle contribuerait à une susceptibilité augmentée aux drogues induisant le stress du RE. Cela pourrait éventuellement nous apporter des moyens de pronostic et thérapeutiques pour les personnes atteintes de DLBCL.

Perspectives

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

Premièrement, nous allons identifier le rôle d'XBP1 et d'IRE1 dans le développement et l'agressivité 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. Pour tester cela, nous avons exprimé IRE1 et XBP1 dans les GCB au moyen d'un système inductible de transduction lentivirale. En utilisant cette stratégie, nous avons été en mesure de reconstituer la voie de signalisation dans trois lignées tumorales des GCB. Nous allons surveiller la viabilité, la prolifération et l'expression des gènes dans les cellules GCB avec une voie IRE1-XBP1 fonctionnelle.

Deuxièmement, nous allons examiner si les perturbations de l'UPR produites par les molécules ciblant les voies de stress, tels le Nelfinavir et le Bortezomib, pourraient être exploitées pour le traitement des tumeurs DLBCL, en particulier dans les lymphomes (GCB) présentant un défaut de la réponse d'adaptation au stress dépendante de XBP1. Ceci pourrait nous mener au développement de nouveaux outils de diagnostic et thérapeutiques pour cibler ce type de tumeurs.

Références

- Hong, S.Y., and Hagen, T. (2013). Multiple myeloma Leu167Ile (c.499C>A) mutation prevents XBP1 mRNA splicing. *Br. J. Haematol.* 161, 898-901.
- Leung-Hagesteijn, C., Erdmann, N., Cheung, G., Keats, J.J., Stewart, A.K., Reece, D.E., Chung, K.C., and Tiedemann, R.E. (2013). Xbp1s-negative tumor B cells and pre-plasmablasts mediate therapeutic proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma. *Cancer Cell* 24, 289-304.
- Carrasco, D.R., Sukhdeo, K., Protopopova, M., Sinha, R., Enos, M., Carrasco, D.E., Zheng, M., Mani, M., Henderson, J., Pinkus, G.S., et al. (2007). The differentiation and stress response factor XBP-1 drives multiple myeloma pathogenesis. *Cancer Cell* 11, 349-360.
- Kawabata, S., Gills, J.J., Mercado-Matos, J.R., Lopiccolo, J., Wilson, W., 3rd, Hollander, M.C., and Dennis, P.A. (2012). Synergistic effects of nelfinavir and bortezomib on proteotoxic death of NSCLC and multiple myeloma cells. *Cell Death Dis* 3:e353.

BOURSES

BOURSE « APPROCHES MOLÉCULAIRES DU VIVANT »

Contrôle spatiotemporel des proprotéines convertases et impact sur la signalisation par les facteurs de croissance

Cette « bourse ISREC » d'une valeur de CHF 80'000.- par année a été attribuée en janvier 2013 à Pierpaolo Ginefra pour une durée de quatre ans.

Pierpaolo Ginefra effectue ses travaux dans les laboratoires du Professeur Daniel Constam (EPFL/SV/ISREC).

Introduction

La sécrétion d'enzymes de type subtilisine/kexine, appartenant à la famille des proprotéines convertases (PCSK), active ou inhibe diverses hormones, facteurs de croissance et molécules d'adhésion cellulaire, par l'intermédiaire du clivage endoprotéolytique de leurs précurseurs, après reconnaissance de motifs spécifiques. Cependant, les rôles physiologiques de ces enzymes dans de nombreux tissus et dans diverses pathologies comme le cancer demeurent mal définis. Ceci réside en partie dans la limitation des approches expérimentales conventionnelles à distinguer clairement la redondance fonctionnelle entre chacune des activités PCSK. Nombre de cancers les plus communs et les plus mortels (par ex. cancer des poumons et mélanomes) produisent des niveaux élevés de plusieurs PCSK. Des altérations de leur abondance et de leur activité à l'encontre de substrats critiques, comme TGF β ou Notch, sont généralement corrélées à la progression tumorale, à l'invasivité et à la croissance métastatique. Les activités PCSK sont également sur-régulées à basse pression en oxygène, conduisant à la formation de vaisseaux sanguins qui fournissent aux cellules tumorales des nutriments essentiels et de l'oxygène. Elles sont aussi impliquées dans la spécification des lymphocytes régulateurs responsables de la suppression de l'immunité anti-tumorale. Cependant, afin de contrecarrer ces capacités des cellules cancéreuses, une question majeure à aborder est à quel moment et à quel endroit, dans un tissu donné et dans un compartiment cellulaire spécifique, chacun des membres de la famille PCSK est actif et capable de métaboliser une catégorie potentielle de substrats spécifiques. Apporter une réponse à ces questions sera crucial pour développer des outils thérapeutiques permettant de cibler préférentiellement les fonctions pathogènes des PCSK et de diminuer la toxicité des inhibiteurs de PCSK systémiques.

Résultats

Au cours de la première année, j'ai utilisé les bio-senseurs appelés CLIPv3 et CLIPv4, préalablement décrits par le laboratoire d'accueil, afin de quantifier l'activité des PCSK dans des compartiments cellulaires spécifiques de cellules saines ou cancéreuses. Les bio-senseurs sont composés de deux fluorophores liés entre eux par une séquence spécifiquement clivée par les membres les plus fréquemment exprimés de la famille des PCSK. Afin de cibler ces constructions au sein de compartiments cellulaires spécifiques, nous les avons fusionnées avec une série de peptides signaux (Figure 1). Les deux fluorophores sont choisis pour leur capacité à réaliser le transfert d'énergie par résonance en fluorescence (FRET). La mesure du FRET nous renseignera sur la quantité de bio-senseur clivé ou non. Les valeurs hautes de FRET correspondent à un état non-clivé, alors que les valeurs basses de FRET indiquent que le clivage a eu lieu. Jusqu'à présent, les PCSK étaient connues pour cliver la majorité de leurs substrats dans le réseau trans-golgien. En revanche, nos analyses sur des cultures cellulaires de variants de CLIPv3 et CLIPv4 spécifiques à un compartiment suggèrent que les PCSK présentent une activité plus forte dans les compartiments post-golgiens.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

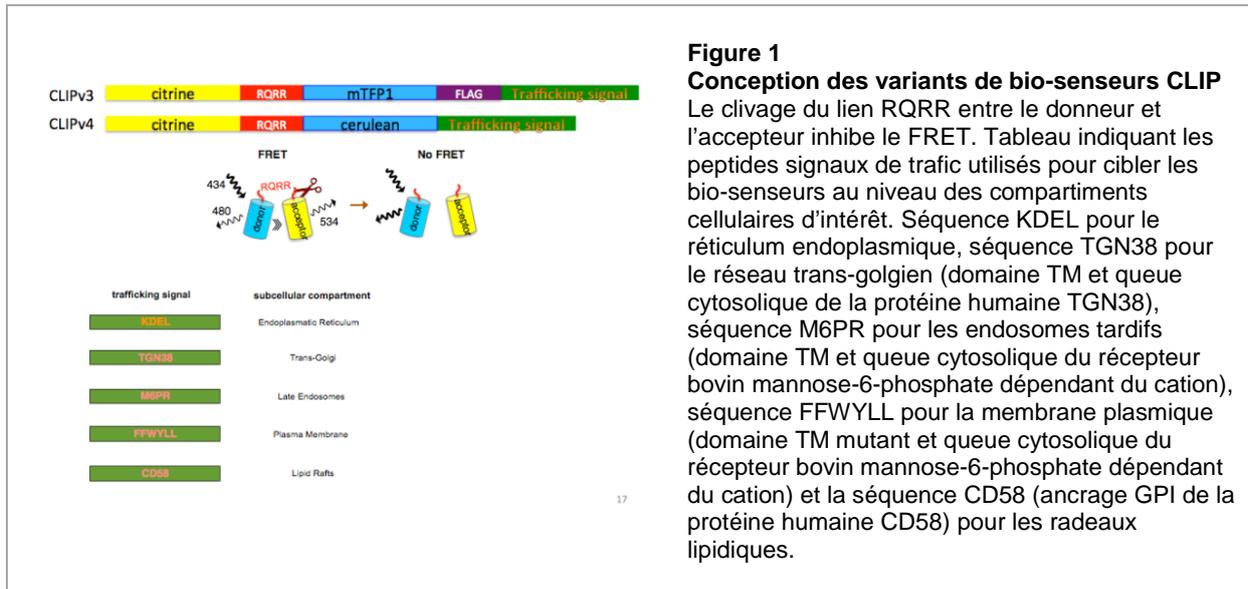


Figure 1

Conception des variants de bio-senseurs CLIP

Le clivage du lien RQRR entre le donneur et l'accepteur inhibe le FRET. Tableau indiquant les peptides signaux de trafic utilisés pour cibler les bio-senseurs au niveau des compartiments cellulaires d'intérêt. Séquence KDEL pour le réticulum endoplasmique, séquence TGN38 pour le réseau trans-golgien (domaine TM et queue cytosolique de la protéine humaine TGN38), séquence M6PR pour les endosomes tardifs (domaine TM et queue cytosolique du récepteur bovin mannose-6-phosphate dépendant du cation), séquence FFWYLL pour la membrane plasmique (domaine TM mutant et queue cytosolique du récepteur bovin mannose-6-phosphate dépendant du cation) et la séquence CD58 (ancrage GPI de la protéine humaine CD58) pour les radeaux lipidiques.

Afin de quantifier l'activité des PCSK au niveau des différents compartiments cellulaires, j'ai mesuré l'efficacité du FRET de nos variants dans des cultures de cellules saines et cancéreuses.

J'ai tout d'abord mesuré l'efficacité du FRET des bio-senseurs contrôles non clivables, appelés mCLIPv3 et mCLIPv4, afin de quantifier la valeur maximale de FRET et d'utiliser celle-ci pour normaliser les résultats obtenus avec les bio-senseurs CLIPv3 et CLIPv4, localisés au niveau des radeaux lipidiques et des endosomes tardifs. J'ai démontré que mCLIPv4 présente une activité de FRET d'une efficacité de 23% dans les radeaux lipidiques et de 30% dans les endosomes tardifs, alors que mCLIPv3 n'affiche pas d'activité de FRET (Figure 2). J'ai associé cette analyse de CLIPv3 et CLIPv4 dans des cellules traitées avec divers inhibiteurs des PCSK, afin de déterminer où se déroule le clivage des bio-senseurs. Cette étude révèle que nos bio-senseurs conviennent à l'analyse des activités des PCSK par la méthode du FRET. Ces bio-senseurs seront perfectionnés, afin d'améliorer leur sensibilité pour les analyses de FRET, dans le but de nous permettre de dessiner une carte de l'activité des PCSK dans des cellules saines et cancéreuses.

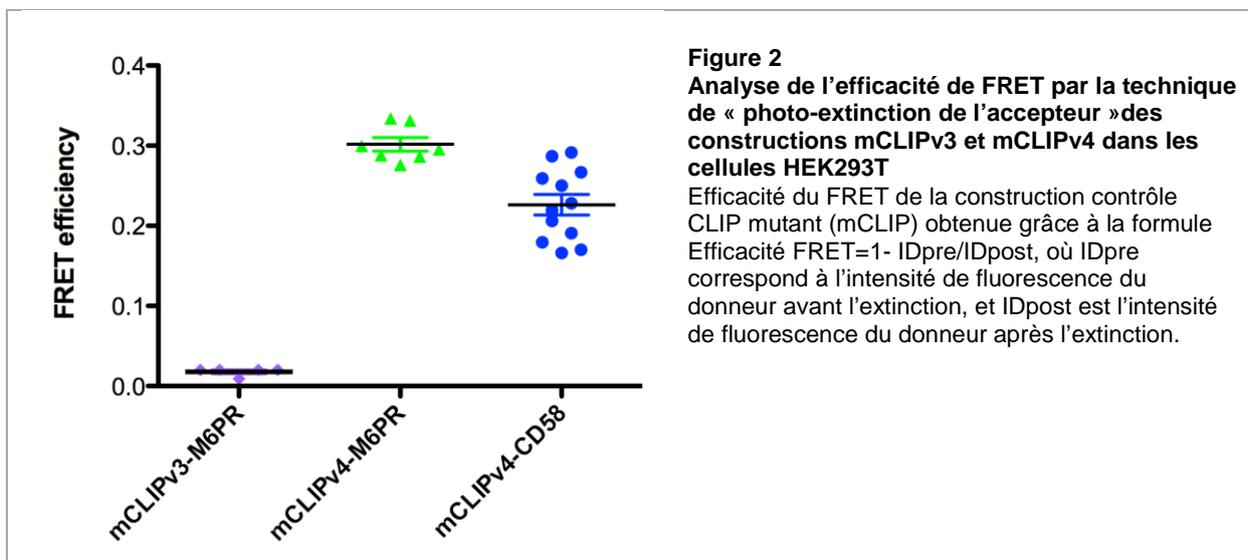


Figure 2

Analyse de l'efficacité de FRET par la technique de « photo-extinction de l'accepteur » des constructions mCLIPv3 et mCLIPv4 dans les cellules HEK293T

Efficacité du FRET de la construction contrôle CLIP mutant (mCLIP) obtenue grâce à la formule Efficacité FRET = $1 - \frac{ID_{pre}}{ID_{post}}$, où ID_{pre} correspond à l'intensité de fluorescence du donneur avant l'extinction, et ID_{post} est l'intensité de fluorescence du donneur après l'extinction.

BOURSES

BOURSE « APPROCHES MOLÉCULAIRES DU VIVANT »

Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer du poumon non à petites cellules

Cette « bourse ISREC » d'une valeur de CHF 80'000.- par année a été attribuée à Svenja Groeneveld en août 2013 pour une durée de quatre ans.

Svenja Groeneveld effectue ses travaux dans les laboratoires du Professeur Etienne Meylan (EPFL/SV/ISREC).

Introduction

Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité par cancer dans le monde. La forme prédominante du cancer du poumon est le cancer non à petites cellules (NSCLC). Dans 15 à 25% des cas de NSCLC, on observe une activation constitutive de l'oncogène *K-ras*. La détection d'une mutation dans le gène *K-ras* est associée à un mauvais pronostic sur la survie globale ainsi qu'à une mauvaise réponse aux thérapies (Riely et al., 2009). Dû à l'absence de symptômes dans les premiers stades de la pathologie, le cancer du poumon est généralement diagnostiqué à un stade avancé, souvent déjà métastatique (Saintigny, 2012). Les sites des métastases les plus fréquents dans le cas du cancer du poumon sont les glandes surrénales, les os, le cerveau et le foie (Quint et al., 1996).

Durant les dernières années, il s'est avéré qu'un processus cellulaire appelé transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) est associé à la progression du cancer et particulièrement à l'émergence des métastases. L'EMT tient un rôle important dans de nombreux processus physiologiques, particulièrement durant l'embryogenèse et la réparation tissulaire suite à une blessure. Des cellules épithéliales recouvrent les cavités et les surfaces intérieures du corps humain, le poumon inclus. La transformation de ces cellules lors de l'oncogenèse peut donner naissance à un carcinome. Le processus d'EMT donne alors à ces cellules des caractéristiques mésenchymateuses telles que la survie sans adhésion cellulaire et la capacité de migrer. Ces propriétés leur permettent de se détacher de la tumeur primaire et de se disséminer dans le sang. Lors de la formation des métastases aux sites distants de la tumeur primaire, ces cellules réalisent le processus inverse, la transition mésenchymo-épithéliale (MET) (Thiery et al., 2009).

Dans divers cancers tels que le cancer du sein, le cancer cervical et le cancer colorectal, l'EMT est associée à un mauvais pronostic (Thiery et al., 2009). Trois groupes principaux de facteurs de transcription sont décrits pour leur capacité à induire l'EMT des cellules épithéliales : les familles Zeb, Snail, et Twist (Sánchez-Tilló et al., 2012). Dernièrement, il a été démontré que le facteur de transcription Twist1 est impliqué directement dans la formation du cancer du poumon (Tran et al., 2012). Cependant, il s'avère que dans un autre type de cellules les membres de ces familles de facteurs de transcription jouent des rôles différents, voire même opposés. Quelques-uns semblent notamment avoir une activité anti-tumorale (Caramel et al., 2013).

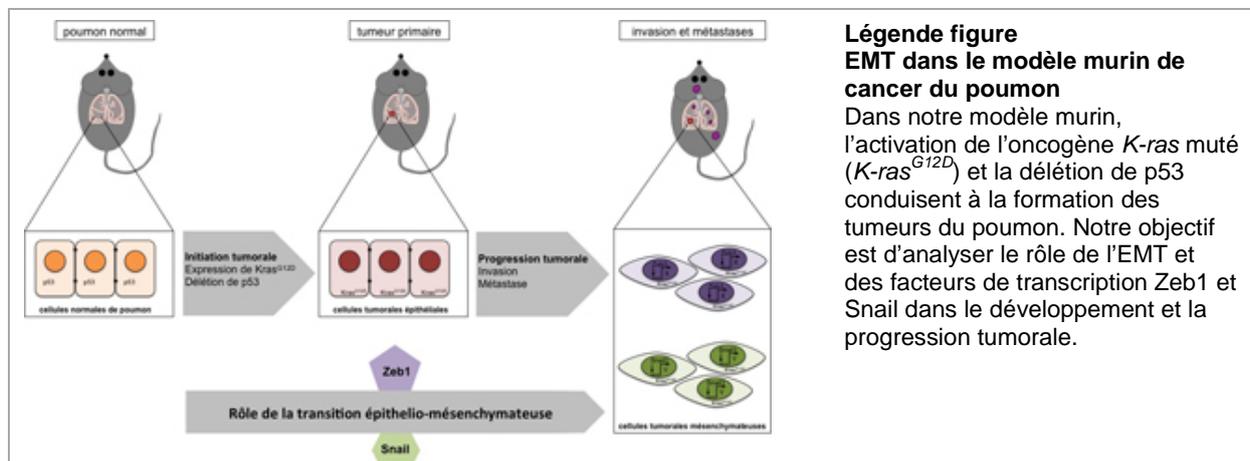
But du Projet

Mon projet a pour objectif d'étudier les mécanismes de l'EMT dans le NSCLC. Je me concentrerai sur les effets de l'EMT sur l'invasion tumorale et déterminerai si elle influence la formation et la fréquence des métastases. Le rôle des familles de facteurs de transcription Snail et Zeb n'a pas été clairement établi dans le cas du cancer du poumon. Mon projet caractérisera la contribution de ces facteurs de transcription différents au phénotype des tumeurs.

...> RELÈVE SCIENTIFIQUE

Récemment, nous avons observé que l'EMT est associée à une dérégulation métabolique des cellules tumorales dans le NSCLC via l'expression du transporteur Glut3 de haute affinité pour le glucose. Je déterminerai donc si l'EMT peut avoir des effets similaires sur d'autres transporteurs associés au métabolisme.

Pour modéliser la pathologie humaine, notre équipe de recherche utilise un modèle murin dans lequel un allèle oncogénique de *K-ras* est activé dans le système respiratoire. Dans ce modèle, le gène suppresseur de tumeur p53 est également inactivé dans les cellules tumorales, reproduisant ainsi une altération génétique observable dans 50% des NSCLC humains (Jackson et al., 2005). J'ai pour objectif de développer ce modèle en induisant ou en réprimant l'EMT par la modulation de l'expression de Zeb1 ou Snail à différents moments au cours du développement tumoral. Ce modèle très innovant me permettra d'apporter un nouvel éclairage sur les mécanismes de l'EMT et sur leur importance dans le NSCLC, ainsi que d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.



Références

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

CHAIRES

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.

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 a été attribuée au groupe de recherche du [Prof. Oliver Hantschel](#) (EPFL/SV/ISREC).

Préambule

Le laboratoire Hantschel a commencé ses recherches il y a 2 ans et demi à l'ISREC et est situé sur le campus de l'EPFL. Grâce au soutien financier généreux et visionnaire de la Fondation ISREC et l'excellente infrastructure fournie par la Faculté des Sciences de la Vie à l'EPFL, j'ai pu recruter une équipe internationale et multidisciplinaire composée de jeunes doctorants, post-doctorants et techniciens motivés et talentueux, qui travaillent à l'interface de la biochimie des protéines, de la médecine et de la biologie du cancer.

Introduction

Notre laboratoire s'intéresse aux changements moléculaires se produisant lors de la survenue de cancers et cherche à identifier de nouvelles possibilités plus efficaces et spécifiques de les traiter.

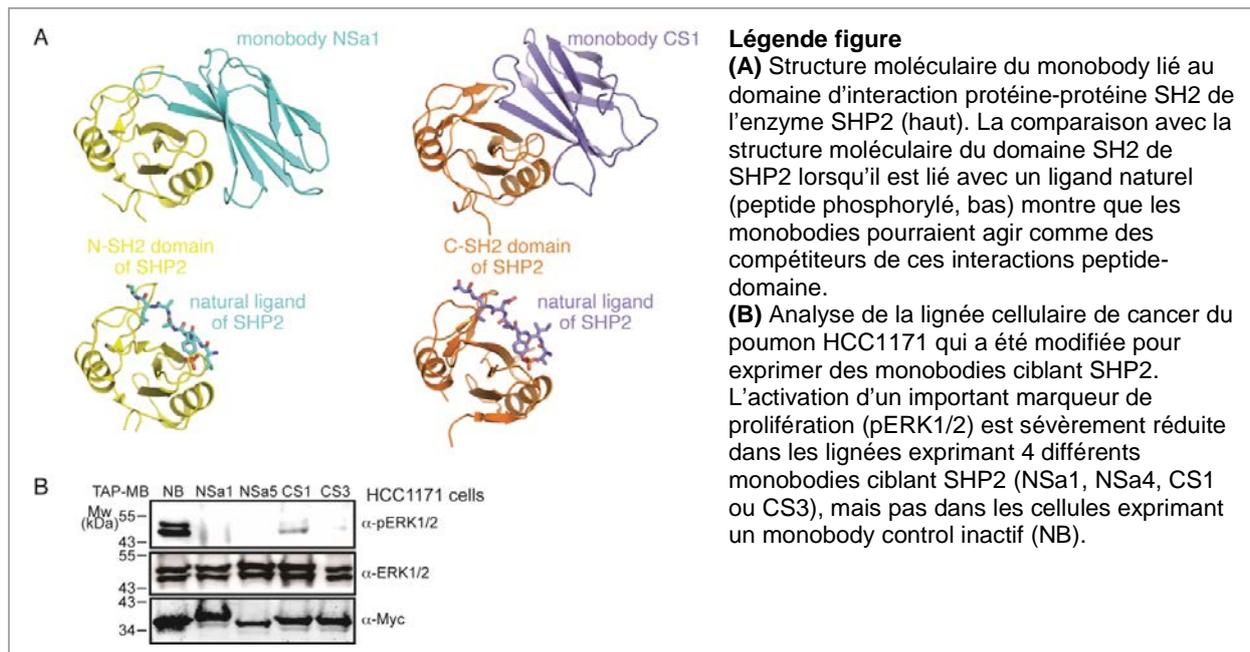
Nous travaillons principalement sur les leucémies, cancers caractérisés par une surproduction de certains types de globules blancs dans la moelle osseuse, et par leur libération prématurée dans la circulation sanguine.

La majorité des leucémies sont fatales si elles ne sont pas traitées rapidement après diagnostic. Au cours de ces 20 dernières années, différentes modifications aberrantes du matériel génétique des cellules leucémiques ont pu être identifiées et directement liées aux pathophysiologies de ce type de cancer. Certains de ces changements peuvent maintenant être traités par des médicaments spécifiques, mais pour la plupart, il reste difficile de les atteindre.

Résultats

En 2013, nous avons publié une étude largement reconnue dans *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, dans laquelle nous avons conçu des protéines, appelées monobodies, qui ont été modifiées pour se lier très spécifiquement à l'enzyme phosphatase SHP2. SHP2 joue un rôle critique dans la transmission de signaux oncogéniques dans différents types de leucémies et est également dérégulé dans d'autres maladies comme le cancer du sein ou celui des poumons. Pourtant, aucun inhibiteur spécifique n'existait précédemment. L'étude qui a été menée par la doctorante Emel Basak Gencer Akcok et la lab manager Sandrine Georgeon, en collaboration avec des chercheurs du laboratoire du Prof. Shohei Koide de l'Université de Chicago, a permis de montrer que les monobodies inhibent de manière très spécifique et efficace la fonction de la protéine SHP2 et les voies de signalisation qui sont essentielles pour la croissance et la prolifération des cellules leucémiques du cancer du poumon.

...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



Nos résultats permettent de percer les mécanismes moléculaires qui régulent l'activité enzymatique de SHP2 et valident les monobodies en tant que puissants antagonistes des interactions protéines-protéines impliquant SHP2 dans les cellules cancéreuses. Nos projets actuels et futurs évaluent l'utilité de monobodies ciblant d'autres protéines participant aux signaux protéiques oncogéniques et qui sont importantes pour la survie des cellules cancéreuses, ainsi que l'utilisation des monobodies en combinaisons avec des agents anticancéreux déjà validés.

Un deuxième grand axe de notre recherche, soutenu par la Ligue suisse contre le cancer, est de cibler les enzymes tyrosine kinases de manière non conventionnelle. Les tyrosines kinases sont souvent activées de façon aberrante dans les cancers; cette classe d'enzymes ajoute des groupes phosphates à d'autres protéines, les activant et perpétuant ainsi le signal cancéreux. Plus d'une douzaine de nouveaux médicaments ayant pénétré le marché ces dernières années bloquent spécifiquement ces enzymes et induisent de très bons résultats chez les patients atteints de cancers. L'inconvénient majeur de ces médicaments est que les cellules cancéreuses peuvent modifier l'enzyme ciblée et de ce fait la rendre insensible au médicament utilisé, permettant ainsi à la tumeur de croître à nouveau. Notre but est donc d'identifier des approches alternatives pour inhiber ces enzymes. Pour cela, nous essayons d'identifier des sites d'interaction et de régulation qui soient distincts des sites où les médicaments disponibles actuellement se lient, dans l'espoir d'être en mesure de retarder le développement de ce type de résistance.

CHAIRE ISREC « ONCOLOGIE TRANSLATIONNELLE » Immunothérapie moléculaire du cancer et ingénierie immunitaire

Cette chaire dotée de CHF 500'000.- par an pour une durée de six ans a été accordée en juin 2013.

Elle a été attribuée au groupe de recherche du **Prof. George Coukos** (UNIL/CHUV).

Professeur « assistant tenure track » à être nommé.

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

La grande majorité des traitements actuels contre le cancer visent la prolifération cellulaire, en bloquant typiquement soit la synthèse de l'ADN lors de sa réplication, soit la division cellulaire elle-même. Il est évident qu'une telle stratégie n'est guère sélective d'une tumeur et qu'elle provoque de sévères effets toxiques sur des cellules normales, phénomène observé lors de pratiquement toutes les chimiothérapies. Trop souvent, ce type de traitement s'avère en outre d'une efficacité qui n'est que transitoire, avec un fort risque de récurrence et de progression de la tumeur devenue largement résistante au traitement. Une thérapie basée uniquement sur le blocage de la division cellulaire est non seulement peu sélective, mais ignore aussi largement l'une des propriétés les plus pathogéniques de pratiquement toutes les tumeurs, à savoir leur capacité de s'infiltrer dans les tissus sains et de se disséminer dans l'organisme. Malgré le développement, ces dernières années, d'un grand nombre de thérapies plus ciblées, sélectives et moins toxiques, la nécessité d'aborder les aspects pathologiques liés à la dissémination tumorale et à la résistance à la thérapie subsiste. A l'origine, notre projet visait à explorer l'influence du micro-environnement tumoral sur ces fonctions. Il est bien connu que l'interface de la tumeur avec le tissu avoisinant est critique à la progression tumorale, impliquant, entre autres, des processus de réparation tissulaire et d'inflammation. Au cours de ces dernières années, il est apparu que cette interface était également impliquée dans la régulation et le maintien d'une population de cellules tumorales à traits de cellules souches, dont le rôle dans la formation de métastases et l'apparition de récurrences est entretemps bien documenté. L'étude de ces cellules souches cancéreuses (CSC) est devenue un domaine de recherche prioritaire, ayant pour objectif de révéler de nouvelles cibles thérapeutiques ayant un impact sur les processus pathologiques les plus déterminants en termes de pronostic.

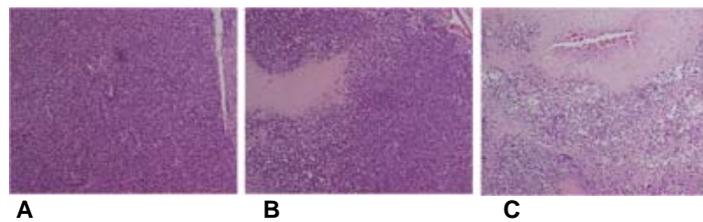
Nos deux projets se sont graduellement concentrés sur la validation de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à cibler les cellules souches cancéreuses. Le soutien de la Fondation nous a permis de nous engager dans une voie véritablement translationnelle permettant d'atteindre un stade préclinique avancé, voire, dans un cas, une application clinique.

Rapport Final - Le groupe Stamenkovic a poursuivi l'étude des mécanismes qui gouvernent l'émergence des CSC d'une manière générale et dans la famille des sarcomes de Ewing (ESFT) en particulier. Sur la base d'une observation antérieure démontrant que les CSC dérivent une partie de leurs propriétés biologiques de la suppression des microRNA (miRNA), et en particulier du miRNA-145 qui participe au maintien des cellules souches embryonnaires, nous avons examiné le profil d'expression des miRNA dans les CSC des ESFT. Nous avons constaté que dans les CSC un grand nombre de miRNA, y compris le miRNA-145, sont réprimés. Comme chaque miRNA contrôle l'expression de plusieurs, voire de nombreux gènes, cette répression peut influencer l'ensemble du profil d'expression des gènes et ainsi les propriétés biologiques des CSC. Etant donné que les CSC donnent naissance à une progéniture n'ayant plus les propriétés d'auto-renouvellement et exprimant des taux plus élevés des miRNA, il semblerait logique que le défaut responsable de la répression des miRNA soit réversible.

Nous avons en effet découvert que dans les CSC le gène qui code pour la protéine TARBP2, responsable, en partie, de la maturation des miRNA, est partiellement réprimé.

...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Le rétablissement de son expression induit l'expression des miRNA réprimés et abolit les propriétés des CSC, y compris l'auto-renouvellement et la capacité d'initier la croissance tumorale. La possibilité de manipuler l'expression de TARBP2 pourrait ainsi constituer une approche thérapeutique intéressante visant à éliminer sélectivement les CSC. Il s'avère que l'énoxacine, un antibiotique de la famille des fluoroquinolones, est capable d'augmenter l'activité de TARBP2 sans altérer son expression. Dans nos expériences initiales, l'énoxacine a permis d'abolir l'activité des CSC in vitro ainsi que de les éliminer dans des expériences de xénogreffes in vivo. Ces résultats sont fortement prometteurs en vue d'une nouvelle stratégie thérapeutique et nous nous sommes concentrés sur l'évaluation de combinaisons thérapeutiques, utilisant l'énoxacine et la chimiothérapie conventionnelle à base de doxorubicine. En utilisant des xénogreffes de tumeurs primaires obtenues de patients atteints de sarcome d'Ewing, nous avons pu démontrer que la combinaison énoxacine-doxorubicine est capable d'inhiber fortement la croissance tumorale en induisant la mort de la plupart des cellules malignes et en éliminant les CSC. Ces résultats ont permis d'introduire l'énoxacine en combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle en clinique pour le traitement du sarcome d'Ewing. Les premiers essais sont actuellement en cours. Nous évaluons actuellement l'applicabilité de cette approche à d'autres types de tumeurs solides dont les cellules ont une organisation hiérarchique, au sommet de laquelle se trouvent des CSC.



Légende figure

Histologie des xénogreffes du sarcome d'Ewing retirées de souris contrôles (A), traitées avec de la doxorubicine seule (B), ou une combinaison de doxorubicine et d'énoxacine (C). A noter la nécrose limitée lors du traitement avec la doxorubicine seule alors que la nécrose est massive en réponse à la combinaison de doxorubicine et d'énoxacine.

Rapport Final - Projet du groupe Aguet : Dès son début, ce projet s'est focalisé sur l'étude d'une voie de signalisation, Wnt, connue pour son implication dans la différenciation cellulaire ainsi que pour son rôle oncogénique dans la grande majorité des cancers du côlon. La découverte par le groupe du Prof. Basler à l'Université de Zurich d'une nouvelle protéine critique à cette voie de signalisation, nommée BCL9, a ouvert la voie à une collaboration permettant de caractériser le rôle de cette protéine chez la souris. Nos études, focalisées sur des modèles de tumeurs intestinales chez des souris knockout ont révélé un rôle déterminant pour le maintien de CSC. L'absence de BCL9 n'empêche pas la formation de tumeurs, mais celles-ci s'avèrent différenciées et ne contiennent pratiquement plus de CSC. Nous avons également pu démontrer que l'ablation de cette protéine dans une tumeur établie rend celle-ci rapidement différenciée. Ces observations ont pu être confirmées dans d'autres modèles, permettant ainsi de proposer comme nouvelle approche thérapeutique un traitement combinatoire, comprenant une thérapie classique visant à réduire la masse tumorale, suivie d'un blocage de BCL9, afin de réduire le nombre de CSC résiduelles et à l'origine de récurrences. Malgré le stade précoce de validation et la nouveauté conceptuelle de l'approche thérapeutique, notre groupe s'est engagé dans la recherche de substances chimiques capables de bloquer l'interaction de BCL9 avec sa protéine partenaire. En collaboration avec des partenaires à l'EPFL, en Allemagne et en Californie, nous avons scruté environ 250'000 molécules ayant des propriétés de médicaments potentiels et identifié quelques molécules capables de bloquer l'interaction. Celles-ci nécessitent toutefois une optimisation chimique avant de pouvoir être considérées comme candidats à un développement préclinique. Il s'agit notamment d'expériences de preuve d'efficacité chez la souris ainsi que de premières études de toxicité. Le projet aura alors atteint un stade nécessitant un partenariat industriel.

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-Seaueu** (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.

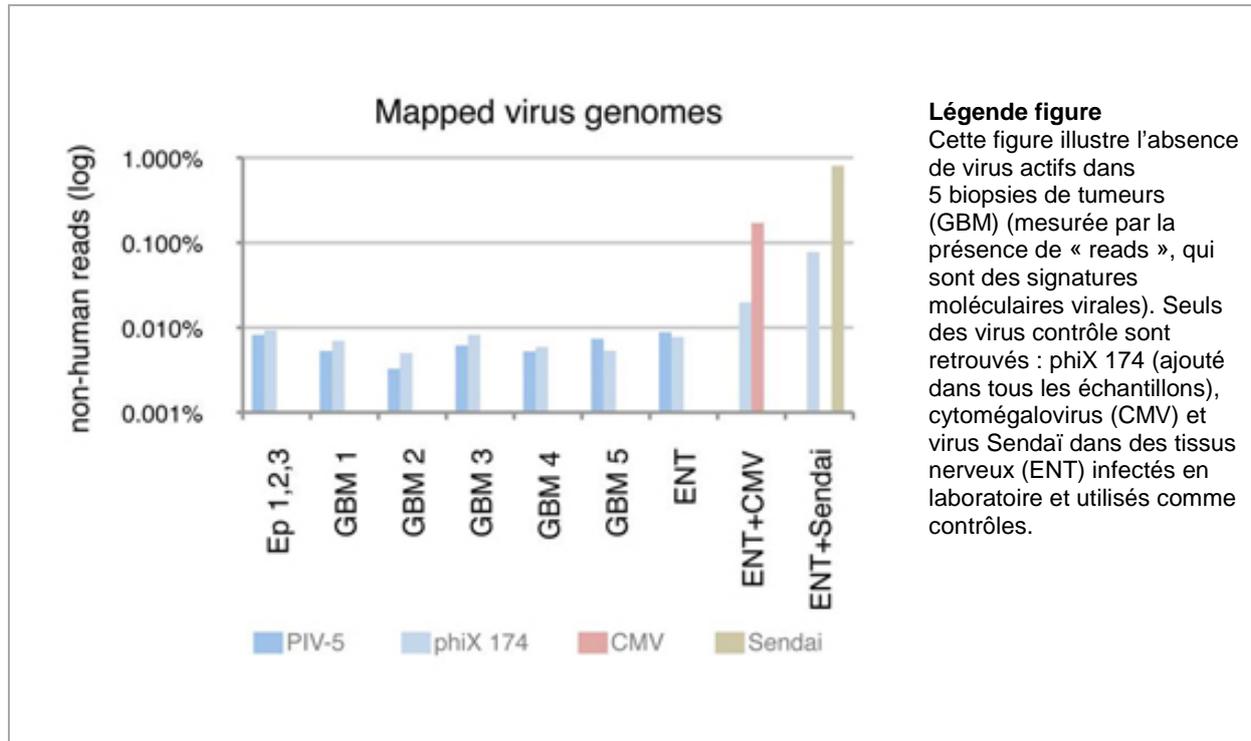
Description du projet

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 en 2013

Durant l'année 2012, des analyses de biologie moléculaire sur ce modèle nous avaient permis de suspecter la présence de virus dans la maladie, puisque une réponse appelée « interféron de type I » avait été observée. Ces observations ont été confirmées in vivo dans des biopsies de tumeurs issues de patients, renforçant donc l'hypothèse de la présence et participation de virus dans les glioblastomes. De plus, la présence de virus dans la maladie étant actuellement fortement débattue dans les études scientifiques (exemple : cytomégalovirus), nous avons décidé d'étudier plus précisément ce point. Une première collaboration avec le laboratoire central de virologie des Hôpitaux Universitaires de Genève nous a permis d'appliquer les tests diagnostiques standards pour la recherche de virus neurotropes (qui infectent préférentiellement les cellules nerveuses) dans des biopsies de tumeurs issues de patients. Ces expériences n'ont pas permis la détection de particules virales dans les tumeurs, nous incitant donc à développer un outil de recherche plus puissant et couvrant l'ensemble des virus actuellement connus. Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé les techniques émergentes de séquençage moléculaire des acides nucléiques. Une telle méthode permet d'identifier des fragments de génome viraux alors utilisés comme signature moléculaire d'une infection par un virus donné. Nous avons développé et contrôlé un outil puissant et performant, incluant le développement d'une approche bioinformatique de traitement des données de séquençage. Cette technologie a été appliquée à cinq biopsies de tumeurs et aucune trace d'activité virale n'a pu être déterminée, nous permettant de conclure en l'absence d'activité virale dans la maladie, et donc d'apporter des éléments nouveaux quant à la participation d'agents infectieux dans les tumeurs cérébrales.

...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



FONDS

FONDS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER » Ciblage à la tumeur des réponses immunitaires innées et adaptatives via la combinaison de protéines de fusion CD1d-antitumeur et d'un vaccin thérapeutique anti-cancer

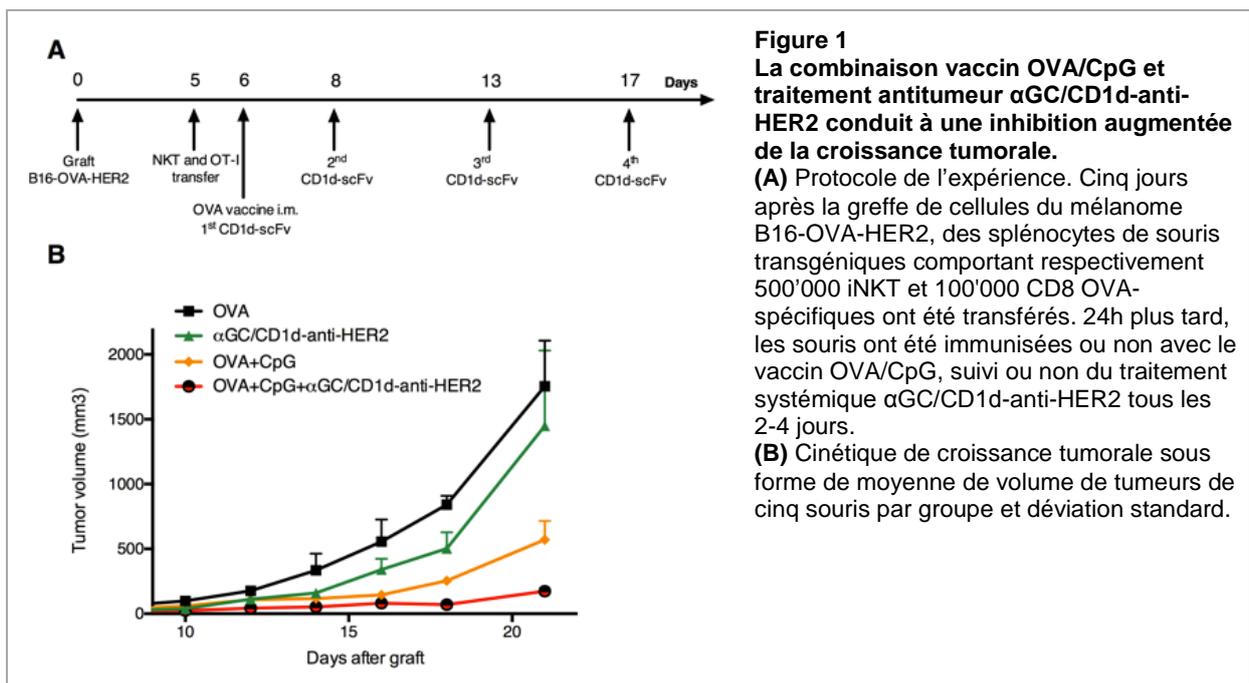
Ce fonds affecté, provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 310'000.- a été accordé en juin 2011 pour deux ans.

Il a été attribué groupe du [Prof. Pedro Romero](#) (LICR@UNIL).

Rapport final

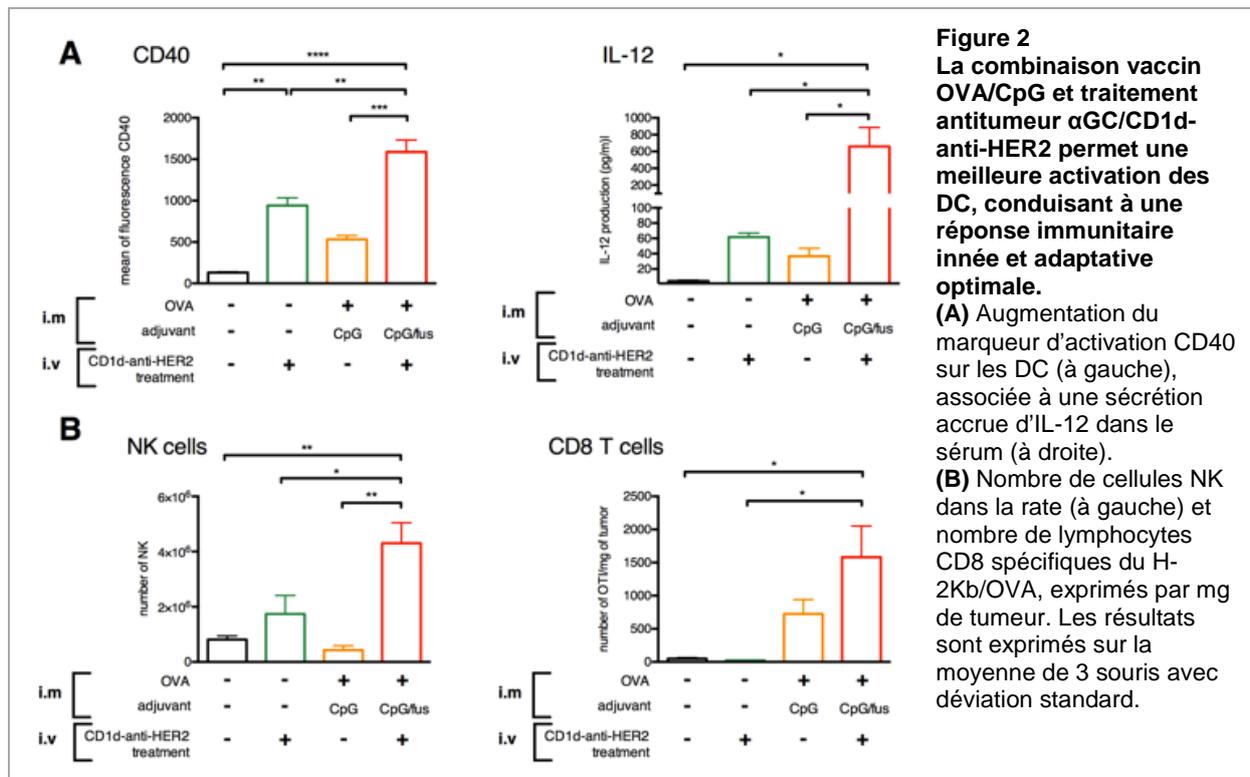
Ce projet a pour but d'activer et de diriger vers la tumeur une population particulière de lymphocytes T appelés cellules iNKT, dont la capacité à transactiver la réponse immunitaire innée et adaptative est bien décrite. Les lymphocytes iNKT sont activés par des glycolipides (i.e. α GC, alpha galactosyl ceramide) présentés par la molécule monomorphique CD1d apparentée aux protéines CMH I et exprimée surtout sur les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (DC). Le choix des cellules iNKT se base sur les nombreux résultats décrivant leur activité anti-tumeur dans des essais précliniques et cliniques. Nous avons précédemment démontré que les lymphocytes iNKT de souris peuvent être activés de manière répétée par un traitement avec des protéines recombinantes CD1d chargées avec le ligand α GC. Ce traitement entraîne une inhibition importante de la croissance tumorale lorsque la molécule CD1d est fusionnée avec un fragment d'anticorps (scFv) spécifique d'un antigène exprimé par la tumeur. Dans les rapports précédents, nous avons décrit l'optimisation de cette stratégie, réalisée grâce à la comparaison de différents analogues glycolipidiques. Nous avons également démontré in vitro la capacité des iNKT humaines à tuer de manière directe les cellules cancéreuses ciblées par la protéine de fusion CD1d-scFv.

La suite du projet, en 2013, avait pour but de combiner l'immunothérapie iNKT/CD1d avec un vaccin anti-tumeur thérapeutique, de manière à exploiter la capacité des cellules iNKT à transactiver la réponse immunitaire adaptative. Nos résultats ont en effet démontré que l'inhibition de la croissance tumorale pouvait être fortement augmentée par l'association d'un traitement CD1d-anti-HER2 et d'un vaccin combinant un antigène tumoral sous forme de peptide (OVA) et le CpG, une molécule immunostimulante (Figure 1).



...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

L'association des deux thérapies a permis la maturation très efficace des DC, conduisant à une forte sécrétion d'IL-12 (Figure 2A). Cette cytokine essentielle à la réponse innée et adaptative a entraîné une expansion optimale de cellules natural killer (NK) et de lymphocytes T CD8 spécifiques de l'antigène OVA présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité I H-2Kb (Figure 2B). Plus important encore, l'association du traitement CD1d-antitumeur et du vaccin OVA/CpG a permis de rediriger vers la tumeur un nombre accru de lymphocytes T CD8 OVA-spécifiques, en comparaison du vaccin seul (Figure 2B), ce qui corrèle bien avec l'effet thérapeutique augmenté contre la croissance de tumeurs établies (Figure 1). L'inhibition de la tumeur était bien meilleure avec la protéine de fusion CD1d-anti-HER2 qu'avec la fusion CD1d-anti-CEA incapable de se lier à la tumeur, soulignant davantage l'importance de rediriger la réponse immunitaire vers la tumeur pour obtenir un effet thérapeutique efficace. Les mécanismes permettant cette synergie entre les cellules iNKT et l'immunostimulant CpG sont en cours d'investigation : i) nous avons récemment démontré que le CpG associé à un vaccin anti-tumeur favorise un ratio augmenté de lymphocytes T effecteurs versus régulateurs (immunosuppresseurs). Ce rapport pourrait être encore augmenté par l'activation concomitante des cellules iNKT; ii) la maturation des DC à la fois par les lymphocytes iNKT et par le CpG pourrait promouvoir la cross-présentation d'antigènes et la formation d'une mémoire des lymphocytes T spécifiques de ces antigènes tumoraux; iii) le ligand TLR-9 CpG pourrait aussi avoir un effet immunostimulant directement sur les cellules iNKT.



Conclusion

Notre étude préclinique effectuée à l'aide de souris démontre que les protéines de fusion αGC/CD1d-antitumeur augmentent de manière importante l'efficacité des vaccins thérapeutiques anti-cancer, d'abord en tant qu'adjuvant et ensuite en tant que traitement systémique visant à rediriger la réponse immunitaire au site de la tumeur.

FONDS

FONDS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – SARCOME »

Les infiltrations tumorales sont des facteurs pronostiques dans les tumeurs stromales gastro-intestinales localisées

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 cinq ans.

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

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

Introduction

L'immunosurveillance des cancers repose sur l'infiltration tumorale des cellules lymphocytaires T CD8⁺ effecteur/mémoire de profile Th1. La démonstration du contrôle tumoral par les cellules Natural Killer (NK) fait encore largement défaut.

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif (10-20 cas annuels /million). 70 à 80 % des GIST portent une mutation oncogénique du récepteur tyrosine kinase KIT de type III, conduisant à une homo-dimérisation du récepteur, indépendante du ligand, et l'activation de la kinase.

L'inhibiteur de la tyrosine kinase KIT, l'Imatinib mésylate (IM) prolonge nettement la survie des patients atteints de GIST par des effets directs sur les cellules tumorales, ainsi que par des effets indirects d'immunostimulation sur les cellules T et NK. Très peu d'études ont analysé l'infiltrat immunitaire de GIST (1, 2).

Résultats

Nous avons étudié, dans une cohorte de patients atteints de GIST localisé, la valeur pronostique des lymphocytes infiltrant la tumeur et exprimant les marqueurs CD3, Foxp3 ou NKp46 (NCR1) (4). A l'aide d'études systématiques d'immunohistochimie et d'analyse par cytométrie de flux, nous avons mis en évidence que les GIST primaires sont infiltrés par les cellules NK activées et les cellules T CD3⁺. Nous avons constaté que l'IM favorise la réduction de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I par les cellules tumorales. L'infiltrat CD3⁺ est particulièrement enrichi dans les zones tumorales qui conservent l'expression du CMH de classe I en dépit du traitement IM (qui théoriquement peut refléter un processus d'immuno-editing par les cellules T CD3⁺). La densité de l'infiltrat T CD3⁺ prédit la survie sans progression (PFS) dans les analyses multivariées (4).

Par ailleurs, le GIST est fortement infiltré par une population homogène de CD56^{bright} capable de sécréter des cytokines (NCAM1) et qui, après le traitement par IM, s'accumule dans les foyers de la tumeur. La densité de ces cellules NK infiltrant les tumeurs représente un facteur pronostique indépendant, qui ajoute des informations pronostiques au score Miettinen pour les GIST primaires opérés (4). En outre, les cellules T semblent jouer un rôle important dans la surveillance immunitaire de GIST arborant les mutations KIT de l'exon 11. Les infiltrats Foxp3 (mesurés en immunohistochimie) étaient positivement corrélés avec le risque élevé Miettinen et dans une moindre mesure avec le statut mutationnel (mutations de KIT exon 11). L'infiltrat Foxp3 est fortement diminué après l'IM, comme décrit précédemment (3).

...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Étant donné que les deux sous-ensembles T et NK ne co-localisent pas dans les mêmes zones de la tumeur, qu'ils ne sont pas corrélés en ce qui concerne la fréquence l'un à l'autre, et que chacun ajoute des valeurs pronostiques à différentes mutations, nous postulons qu'ils devraient être considérés comme étant des facteurs coopérants mais indépendants, influençant le résultat clinique de GIST localisé. Sur la base des résultats obtenus dans cette série limitée de patients, nous prévoyons que la quantification précise de la densité et de la fonction de sous-ensembles distincts de lymphocytes va permettre d'affiner les méthodes actuelles de la stratification du risque dans les GIST et guider les décisions thérapeutiques.

Références

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

FONDS

FONDS « 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 cinq 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 clefs 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.

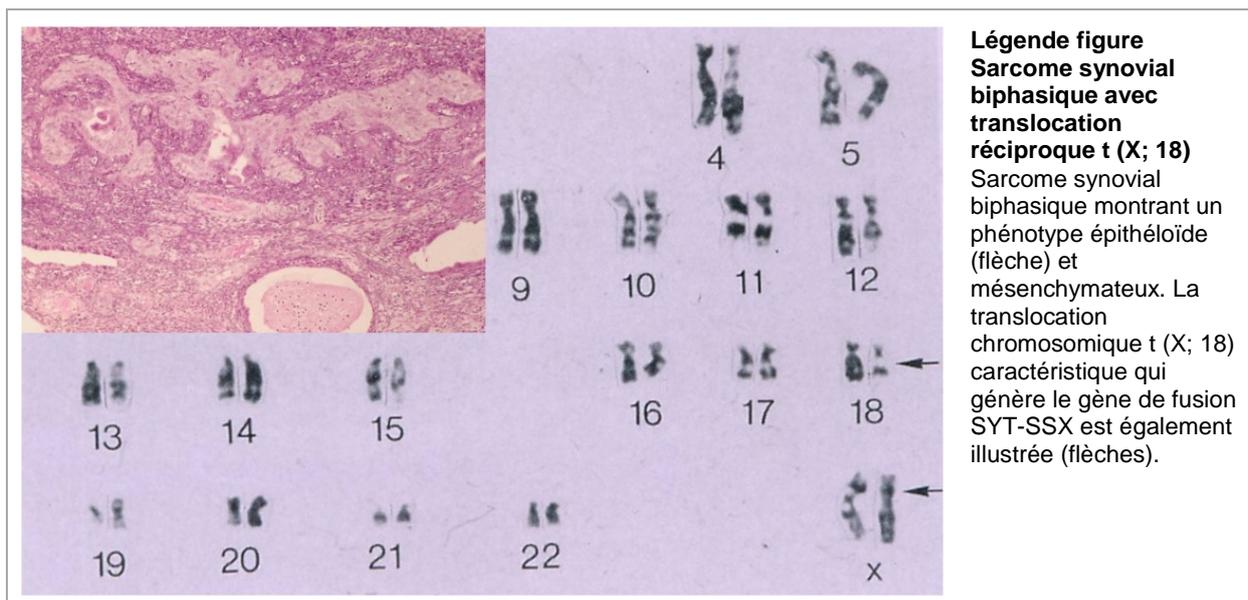
Résultats après la deuxième année

En 2013, nous avons poursuivi trois axes principaux de recherche sur les sarcomes. Le premier était la continuation de notre travail sur les cellules souche cancéreuses (CSC) du sarcome d'Ewing et, plus spécifiquement, l'étude de la combinaison d'une thérapie ciblée visant à éliminer les CSC avec une thérapie conventionnelle visant à éliminer la masse des cellules tumorales. Au cours de nos travaux antérieurs, nous avons démontré que l'enoxacine peut normaliser l'expression des miARN dans les CSC et conduire ces dernières vers la différenciation et la perte de leurs propriétés d'auto-renouvellement et d'initiation tumorale.

...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Sur la base de ces résultats, nous avons examiné l'effet de la combinaison de l'énoxacine et de la doxorubicine sur les xéno greffes de sarcomes d'Ewing primaires dans des souris immunodéprimées. Nous avons observé que cette combinaison (qui est la base de la chimiothérapie conventionnelle dans le sarcome d'Ewing) inhibe la croissance tumorale de manière beaucoup plus efficace que lorsque chacune des deux drogues est administrée seule. Comme l'énoxacine est depuis longtemps utilisée dans le traitement de diverses infections, nous planifions le lancement d'essais cliniques de la combinaison de l'énoxacine et de la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement du sarcome d'Ewing. Les autres travaux sur le sarcome d'Ewing sont consacrés aux mécanismes responsables de ses métastases et aux changements épigénétiques qui caractérisent et maintiennent les CSC. En parallèle, nous étudions l'effet des gènes de fusion associés à d'autres types de sarcomes dans les cellules souche mésenchymateuses (MSC) adultes et pédiatriques. Nous avons pu exprimer plusieurs de ces gènes de fusion dans les MSC et nous avons commencé à analyser systématiquement les changements du profil d'expression des gènes et des miARN en réponse à leur expression. Nous avons également entamé une étude systématique de l'effet des conditions de culture définies (de reprogrammation ou non) sur la permissivité des MSC pour les effets oncogéniques des gènes de fusion des sarcomes. Ceci devrait nous permettre de déterminer les conditions micro-environnementales qui rendent les MSC permissives ou non à la transformation par les gènes de fusion des sarcomes et d'élucider les changements épigénétiques correspondants.

Finalement, nous poursuivons l'étude de la pathogénèse du sarcome synovial, une tumeur hautement maligne qui survient en majeure partie chez les jeunes adultes et qui est associée à une translocation chromosomique générant le gène de fusion SYT-SSX. La protéine de fusion codée par SYT-SSX se comporte comme un régulateur de transcription, mais son mode d'action demeure inconnu. Nous avons pu observer que SYT-SSX active sélectivement la voie de signalisation Wnt qui joue un rôle clé dans la détermination de la pluripotentialité cellulaire, participant ainsi de manière importante au maintien des CSC. Nous investiguons actuellement les mécanismes moléculaires au moyen desquels SYT-SSX altère la signalisation Wnt d'une manière qui assure la survie des cellules du sarcome synovial ainsi que leur capacité d'initier la croissance tumorale.



FONDS

FONDS « RECHERCHE TRANSLATIONNELLE – IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER » Optimisation des lymphocytes T pour l'immunothérapie du cancer

Ce « fonds affecté », provenant d'une donation privée d'une valeur de CHF 235'000.- a été accordé en juin 2013 pour deux ans.

Il a été attribué au groupe de recherche du [Dr Nathalie Rufer](#) (LICR@UNIL).

Description du projet

Le système immunitaire humain nous protège contre les infections. Les lymphocytes T sont capables de cibler les cellules infectées par un virus et de les détruire, notamment grâce à leurs récepteurs T (TCR) qui reconnaissent les antigènes viraux. La recherche contre le cancer a démontré que les réponses immunitaires du corps peuvent également jouer un rôle important dans la lutte contre la maladie. Cependant, ces réponses restent souvent incapables de contrôler, voire d'éliminer le cancer. Des études récentes montrent que certains cancers peuvent être traités avec succès par immunothérapie, une forme de thérapie qui a pour but de renforcer l'activité immunitaire contre les cellules tumorales. Notre équipe a récemment optimisé la séquence de récepteurs T afin de créer des récepteurs de haute affinité contre un antigène tumoral du cancer de la peau et d'en augmenter l'efficacité. Grâce à cette nouvelle approche nous avons pu démontrer que l'activité anti-tumorale des lymphocytes T optimisés pouvait être améliorée fortement (1, 2). Nos études ont également mis en lumière le concept biologique suivant : l'amélioration de la réponse fonctionnelle n'est possible que jusqu'à un certain seuil d'affinité des récepteurs (voir figure), au-delà, les cellules T modifiées perdent leur avantage anti-tumoral acquis. La fonction maximale des lymphocytes est donc « calibrée » par des mécanismes moléculaires liés à l'affinité des récepteurs T (3). Nos recherches soulignent l'importance de créer des récepteurs T anti-tumoraux capables de générer une fonction optimale sans toxicité combinée pour une application clinique efficace.

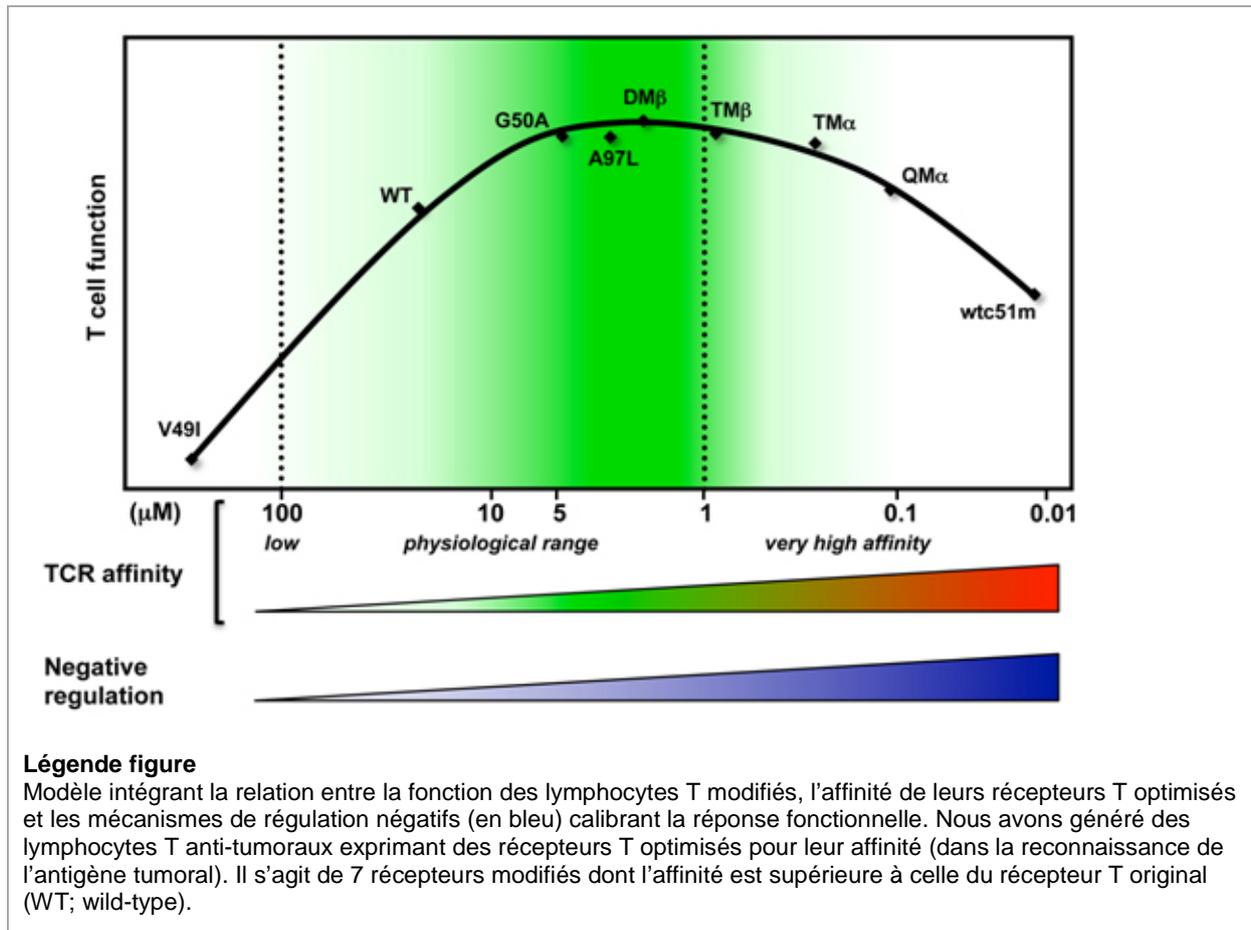
Publications

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

Expériences envisagées

A présent, certaines modalités de l'immunothérapie doivent encore être améliorées afin que les lymphocytes modifiés expriment (i) efficacement les récepteurs T optimisés, et (ii) puissent se multiplier et établir une réponse anti-tumorale de longue durée (dite mémoire). La vaccination contre la fièvre jaune induit typiquement chez les individus vaccinés la génération de lymphocytes T avec une réponse immune ayant une capacité mémoire. Dans le cadre du projet financé par la Fondation ISREC, nous proposons de générer des lymphocytes T spécifiques contre le vaccin de la fièvre jaune et d'y introduire nos récepteurs T anti-tumoraux optimisés (décrits ci-dessus). Ces lymphocytes posséderont ainsi une double spécificité anti-vaccinale et anti-tumorale. Notre hypothèse repose sur l'idée que l'activation des lymphocytes à double spécificité à travers le récepteur T anti-vaccin générera une fonction anti-tumorale améliorée et maintenue au cours du temps. Particulièrement, nous étudierons l'activation cellulaire, la signalisation, la fonctionnalité et la tolérance des lymphocytes T à double spécificité. Ces études visent à comprendre l'impact et l'efficacité des lymphocytes T à double spécificité anti-vaccinale et anti-tumorale dans l'élaboration d'une réponse mémoire à long terme anti-tumorale avec comme but ultime leur utilisation potentielle comme nouvelle stratégie d'immunothérapie contre le cancer.

...> RECHERCHE TRANSLATIONNELLE



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

Mme Martine Brunshwig Graf

Economiste, ancienne conseillère nationale, ancienne présidente du Conseil d'Etat du canton de Genève

Prof. Franco Cavalli

Représentant du Conseil scientifique

Directeur scientifique, IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona)

Prof. 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 scientifique, 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, Inselspital - Hôpital universitaire de Berne

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.

Prof. Francis-Luc Perret, 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 2013 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 2013, la fortune de la Fondation s'élevait à environ 47 millions de francs.

LA FONDATION ISREC EN 2013

Total des subsides attribués en 2013	CHF	2'227'458
Projets soutenus dans le cadre de la relève scientifique	CHF	353'000
Bourse « Richard et Rita Barmé »		solde versé en 2012
Bourse « Biologie moléculaire du cancer et infection »		solde versé en 2012
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
Bourse « Approches moléculaires du vivant »	CHF	80'000
Bourse « Approches moléculaires du vivant »	CHF	80'000
11 Bourses « International Summer Research Program »	CHF	33'000
Projets soutenus dans le cadre de la recherche translationnelle	CHF	1'759'000
Chaire ISREC « Oncologie translationnelle »	CHF	524'000
Chaire ISREC « Oncologie translationnelle »	CHF	500'000
Fonds « Recherche translationnelle – cellules souches »		solde versé en 2012
Fonds « Recherche translationnelle – glioblastome »		solde versé en 2012
Fonds « Rech. transl. – immunothérapie du cancer »		solde versé en 2012
Fonds « Recherche translationnelle – sarcome » - IGR	CHF	200'000
Fonds « Recherche translationnelle – sarcome » - CHUV	CHF	300'000
Fonds « Rech. transl. – immunothérapie du cancer »	CHF	235'000
Projet AGORA – Centre du Cancer	CHF	115'458
Total dons, legs, successions, bourses externes reçus en 2013	CHF	6'634'699
66 dons spontanés de particuliers	CHF	182'644
25 dons d'entreprises, d'associations, de fondations	CHF	443'000
3 dons pour bourses / fonds affectés	CHF	405'888
111 dons en mémoire de personnes décédées	CHF	46'134
12 legs, successions	CHF	5'557'033
Capital de la Fondation (Fonds libres)	CHF	36'650'327
Capital réservé (Fonds à affectation limitée)	CHF	8'292'450
Bourses	CHF	800'000
Fonds	CHF	442'450
Fonds « Échec au cancer de la Broye » (équipement AGORA – Centre du Cancer)	CHF	50'000
Chaires ISREC	CHF	7'000'000
Capital réservé AGORA – Centre du Cancer	CHF	2'779'709

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

Rue du Bugnon 27 / 1005 Lausanne

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

UBS, 1002 Lausanne IBAN CH11 0024 3243 G020 3554 0

BCV, 1001 Lausanne IBAN CH03 0076 7000 U032 9261 3

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 Fribourg**, jusqu'à 20 % du revenu net, pour autant que les prestations s'élèvent au total à CHF 100.- au moins. Pour le **canton de Genève**, jusqu'à 20 % du revenu net, pour les personnes physiques, 20 % du bénéfice net pour les personnes morales. Pour le **canton du Jura**, jusqu'à 10 % du revenu net pour les personnes physiques, jusqu'à 10 % du bénéfice net pour les personnes morales. Pour le **canton de Neuchâtel**, jusqu'à 5% du revenu net, pour autant que le total des donations s'élève à au moins CHF 100.-. Pour le **canton du Valais**, jusqu'à 20% du revenu net pour les personnes physiques et jusqu'à 20% du bénéfice net pour les personnes morales. **Pour le canton de Vaud**, Personnes physiques : jusqu'à 20 % du revenu net diminué des déductions prévues à condition que ces dons s'élèvent au moins à CHF 100.-. Personnes morales : jusqu'à 20 % du bénéfice net. 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, un très grand 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 Anne-Laurence B., Préverenges / 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 / Monsieur Marc V., 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., Hilterfingen / Mme Elise B., Chailly-s/Montreux / Câbleries et Tréfileries de Cossonay / Mme Jeannette C., Vevey / Mme Anne-Marie C., La Tour-de-Peilz / Mme Florence Helen 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 Elvine H., Montreux / Fondation Heskem, Vaduz / M. Georg Philipp H., Leipzig / Hoffman-La Roche & Co, Bâle / Mme Marguerite J.-K., Lausanne / Mme Alice J., Pully / Canton du Jura / Mme Consuela K., Lausanne / Municipalité de Lausanne / Mme Marthe L., Lausanne / Ligue vaudoise contre le cancer, Lausanne / Mme Yvette L., Vevey / Mme Laura L., Espagne / M. Karl Heinz M., Krienz / Mme Marie-Louise M., Corsier / Fondation Medic, Lausanne / Mme Odette M., Lausanne / M. Roland M., Cugy / Mme Liliane 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 Evelyn V., Lausanne / Mme Nina W., Lonay / Prof. Dr h.c. René W. (Castolin SA), St-Sulpice / Mme Gabriella Maria W., Genève / Mme Henriette W., Lausanne / 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 Leman), Lausanne / Mme Marie E.-B., Crans-près-Céligny / Fabrique de Câbles Electriques, Cortaillard / 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 / Fondation Les Halliers Le Mont-sur-Lausanne / Mme Hedwige Meinrada L.-G. / Krebsliga Wallis, Sieders / Mme Raymonde M., Lausanne / Mme Marianne M., Lausanne / M. Eugen M.-M., Kilchberg / Mme Andrée P., Lausanne / Mme Madeleine P., Bulle / Mme Etienne Q. da F., Lausanne / Mme Gabrielle R., Aubonne / Mme Marianne R.-B.-J., Fleurier / 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 5'000.- ET CHF 50'000.-

Trente-quatre dons anonymes / Mme Marie A.-D., Lausanne / Action cancer des boulangers / M. Georges A., Colombier-sur-Morges / M. Emile A., Auvornier / Mme Jacqueline A., Lausanne / Fondation Aiuto, Nyon / Albion House Ltd, Lausanne / Alcoa International SA, Lausanne / Dr Etienne A., Lausanne / André & Cie SA, Lausanne / Canton d'Appenzel Rhodes Extérieures / Association des Câbleries Suisses, Zurich / Mme Charlotte B., Prilly / Mme Yvonne Edmée B., Auvornier / Banque Vaudoise de Crédit, Lausanne / M. Aimé B., Boudry/NE / Mme Elisabeth B., Lausanne / M. Maurice B., Lutry / Baumgartner Papiers SA, Lausanne / Mme Fidelia 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 / M. Maria Reina B., Prilly / Boillat SA, Reconvillier / M. Ulysse B., Lully / M. Bernard B., Bournens / Mme Odile B., Lens / Borel & Barbey, Genève / Mlle Alice et Hélène B., Lausanne / Brauchli SA, Lausanne / Mme Lucie B., La Tour-de-Peilz / Entreprise Paul Bucher, Bâle / Mme Dorothee B., La Chaux-de-Fonds / M. Louis B., Pully / Caisse d'Epargne du District de Cossonay / M. Stefan C., St-Légier / Mme Anne-Marie C., Lausanne / Mme Eveline C., Ecublens / M. François C., Meggen / M. Jean C., Berne / Mme Nelly C.-B., Prilly / M. Frédy C., Prilly / « Comeback » 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 / Mme Aida de P. M., Lona / Régie De Rham, Lausanne / Mme Lily D., Lausanne / Monsieur Xavier D., United Kingdom / Mme Ariane D., Genève / 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 / DuBois Invest LLC, Sierre / Edouard Dubied & Cie, Neuchâtel / M. Jean D. / M. Albert D., Vevey / M. Armand D., Penhalaz / Ebauches SA, Neuchâtel / Ecole Hôtelière de Lausanne / Mme Marie E., Vevey / M. Roger E., Vevey / Municipalité d'Epalinges / Etablissement cantonal d'assurances, Pully / Fabrique d'Assortiments Réunis, Le Locle / Fabrique de Câbles de Brugg / Mme Francisca F., Lausanne / M. Ruedi F., Gümligen / M. Pierre F., Romont / M. Jules F., Payerne / FPH (Fondation pour le Progrès de l'homme), Lausanne / Mme Janine F., Yverdon / Galenica SA, Berne / Mme Genifer G., La Tour-de-Peilz / M. Mario G., Stäfa / Mlle Germaine Marie G., La Tour-de-Peilz / M. Patrice G., St-Sulpice / 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 Helfferich, Lausanne / M. Gustav H.-M., Schaffhouse / Sources Minérales Henniez / Mme Violette H., La Tour-de-Peilz / Mlle Marguerite H., Lausanne / Mme Yvette H., Lausanne / M. Ernst H., Bienne / Mme Marylène P., Lausanne / 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-Céligny / Kodak SA, Lausanne / La Bâloise Assurances, Bâle / La Boutique d'Occasions, Lausanne / La Genevoise Assurances, Genève / M. Charles-Edouard L., Glion / 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., Bournens / Mme Connie E.F. L., Zurich / Ligue genevoise contre le cancer, Genève / Ligue tessinoise contre le cancer, Locarno / Lo-Holding Lausanne-Ouchy SA, Lausanne / Mme Marcelle L.-H., Montreux / Mme Emilie L.-M., Lausanne / Mme Jane L., Lausanne / M. Hans L.-B., Hasle b. Burgdorf / Mme Patricia M., Bâle / 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, Penhalaz / 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., Orens-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., Mettmenstetten / Montres Rolex SA, Genève / Rotary Club, Lausanne / Rütli Stiftung, Lucerne / Sagrave SA, Lausanne / M. et Mme David & Barbara S., Genève / Sandoz SA, Bâle / Mme Jeanne S., La Conversion-sur-Lutry / M. Carlo S., Montreux / M. G.A. S., Lausanne / Scheuchzer SA, Lausanne / M. Robert Charles S., Laupen / M. Paul-R. S., Lausanne / Mme Lucie S., Lausanne / Mme Clémence S., Lausanne / Mme Béatrice S., Pully / Mme Marguerite S., Lausanne / M. Olivier S., Rolle / Sicipa SA, Prilly / Siemens-Albis AG, Zurich / Skilift Parsenn-Furka Klosters AG, Davos Platz / Fondation Sobrate, Lausanne / Société de couture, Savigny / Société de Réassurances, Zurich / Société des Chaux & Ciments de la Suisse Romande, Lausanne / Société Romande d'électricité, Clarens / Soroptimist International – Union Suisse, Grandvaux / M. et Mme Joseph S.-G., Laufen / Mme Marie S. / Commune de St-Sulpice / Mme Cécile S., St-Prex / Supra (SVRSM), 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 / Miles 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., Givirns / Verrière de St-Prex SA / 24 Heures Presse, Lausanne / Mme Paulette V., Auvornier / Mme Nelly-Henriette V., Villeneuve / Mme Andrea V.D., Monthey / Wander SA, Berne / Mme Emmy W., St-Sulpice / Mme Lyana Elizabeth W., Montreux / M. Jacques W., Lausanne / Winterthur Assurances, Zurich / Zellinvest SA, Genève / 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, secrétaire générale, à Madame Claudine Ravussin, responsable communication, à Madame Virginie Porret, assistante, 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.

Yves J. Paternot, Président et Francis-Luc Perret, Directeur

> Edition publication : Claudine Ravussin / Virginie Porret

> Crédits photos © : Pp. couverture, 6, 9, 11, 21, 23, 25 EPFL SV ISREC / Pp 4, 5 Fondation ISREC / Pp. 13, 14, 15, 17, 27, 30, 31, 35, 37 UNIL/CHUV / P. 29 HUG / Droits réservés



Fondation ISREC

Rue du Bugnon 27 / CH-1005 Lausanne

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

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