

CANSEARCH

FONDATION CONTRE LE CANCER DE L'ENFANT

RAPPORT ANNUEL | 2012



[ **Cancer n.m** : (*latin cancer, crabe*). Ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases; la maladie qui en résulte. ]

[ **Philanthrope n.m** : (*grec philanthrôpos*). Qui s'occupe d'améliorer la condition matérielle et morale des hommes. Qui agit de façon désintéressée. ]

Le mot du Président,  
Robert HENSLER

**« Il aurait tellement voulu être grand... mais la vie ne lui a pas laissé le temps... »\***

Quoi de plus précieux qu'un rêve d'enfant? Quoi de plus intense que ses éclats de rire? Quoi de plus vivifiant que sa présence? Et pourtant... le cancer provoque aujourd'hui encore des douleurs, des larmes, chez ces petits êtres qui ne demandent qu'une chose : « vivre un peu plus longtemps ».

Pour eux, la Fondation CANSEARCH s'est engagée à agir.

CANSEARCH finance la recherche dans le domaine de l'oncologie et de l'hématologie pédiatrique à Genève, avec la volonté claire de tester cliniquement - et quasiment en simultané - toute avancée. Pour des centaines d'enfants atteints de cancer, l'espoir passe par la recherche. Avec la recherche, il y a l'espoir que la vie continue.

Voici un an et demi de travail acharné des chercheurs travaillant au sein de la plateforme d'onco-hématologie pédiatrique, la première à Genève, et des membres de la Fondation, pour qui le seul mot d'ordre est celui de permettre à ces enfants de vivre et mieux.



Pas à pas, nous avançons. Dans un contexte complexe amenant toujours à nous surpasser, nous avons la chance de compter avec le soutien de nos donateurs qui nous permet de poursuivre notre chemin.

Ce rapport présente un aperçu de nos activités en 2012 et constitue un modeste témoignage de reconnaissance envers chacun d'entre vous.

Ensemble, aidons nos enfants malades à remplir à nouveau nos vies de leurs rayonnants sourires.

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Robert Hensler". The signature is fluid and cursive.

**Robert Hensler, Président**

\* Propos d'un parent d'un enfant atteint du cancer

Le mot du Directeur,  
Dr Marc ANSARI

**«Donnons un avenir aux enfants de l'ombre !»**

Ces enfants qui souffrent chaque jour dans notre unité d'oncologie et d'hématologie pédiatrique loin des projecteurs, presque oubliés de notre société et pourtant... ils font partie de cette réalité, cruelle et tellement difficile. Ces enfants atteints de cancer et qui, parfois rechutent et nous quittent, ont besoin de vous, besoin qu'on trouve encore des moyens pour les guérir. Pour les survivants, un besoin urgent persiste également afin de diminuer la toxicité infligée par nos traitements agressifs à court et moyen terme. C'est par la recherche scientifique que viendront ces réponses tellement attendues par nos enfants et leurs familles.

C'est pour eux, atteints de cancer et qui luttent jour après jour pour vaincre cette maladie que CANSEARCH a été fondée. Un rêve que nous avons depuis longtemps et qui finalement devient réalité grâce à VOUS, par amour de l'enfant !

Trop de larmes, trop de souvenirs d'enfants qui rechutent et décèdent... Enfants de l'ombre, CANSEARCH est née pour vous aider dans ce combat pour la vie, pour vivre simplement et vous rendre votre enfance.



A handwritten signature in blue ink, reading "M. Ansari".

**Dr Marc Ansari, Fondateur et Directeur**

# C A N S E A R C H E N B R E F :

## Augmenter

le taux de survie des enfants atteints de cancer et leur offrir une chance de vivre mieux leur maladie, diminuer la toxicité des traitements par une approche thérapeutique transversale et pluridisciplinaire «Bed to Bench & Bench to Bed».

## Financer

la recherche dans le domaine de l'oncologie et de l'hématologie pédiatrique à Genève par une nouvelle philanthropie médicale.

## Rassembler

cliniciens et chercheurs au sein d'une même plateforme de recherche pour la première fois à Genève en hématologie et oncologie pédiatrique (***CANSEARCH research laboratory***) pour élaborer ensemble la meilleure stratégie thérapeutique, tout en bénéficiant des ressources d'un réseau international.

## TABLE DES MATIERES

### RAPPORT DE GESTION

Genèse de la Fondation, ses buts	8
Nos valeurs	9
Affiliations, programmes de recherches scientifiques	10
Partenaires institutionnels et scientifiques	11
Conseil de Fondation	12
Comité Scientifique	13
Comité de Haut Patronage	14
CANSEARCH, les chiffres marquants 2012	15
Etat des lieux des activités en cours	16

### VOLET FINANCIER

Rapport de l'organe de révision	19
Bilan au 31 Décembre 2012	20
Compte d'exploitation de l'exercice 2012	21
Annexe aux comptes de l'exercice 2012	22

### VOLET SCIENTIFIQUE

Projet Pharmaco Oncogénétique	25
Projet de production de cellules mésenchymateuses	27
Projet Oncogénétique, Etude de l'ATM dans le Neuroblastome	29

### PERSPECTIVES 2013

Projet global d'onco-séquençage pour les HUG	35
Etude mondiale sur l'enfant souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë	36
Création du Kids Liver CANSEARCH group	37

### REMERCIEMENTS

### PARTENARIATS

### IMPRESSUM



CANSEARCH est une fondation créée le 23 juin 2011 et déclarée d'utilité publique. Elle est immatriculée auprès du Registre du Commerce de Genève sous le numéro CH-660-1835011-9.

Après accord de l'Autorité de surveillance des Fondations, le présent rapport porte sur la période de juillet 2011 à décembre 2012.

## GENESE DE LA FONDATION, SES BUTS

La Fondation finance des projets de recherche dans le cadre de l'Unité d'Onco-Hématologie Pédiatrique du Département de l'Enfant et de l'Adolescent des Hôpitaux Universitaires de Genève et de la Faculté Universitaire de Médecine de Genève. Notre mission est de réaliser des travaux de recherche dans le but d'améliorer la compréhension et le traitement du cancer ou des maladies du sang chez l'enfant.

Différentes armes thérapeutiques peuvent être utilisées, comme la chimiothérapie, la radiothérapie, et dans certaines indications, la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

Guérir un enfant atteint de cancer était difficilement imaginable il y a 50 ans. Aujourd'hui, nous pouvons guérir plus de 70% des enfants cancéreux, et plus de 80% des enfants atteints de leucémie.

Grâce, notamment, au soutien financier de la Fondation HANS WILSDORF, CANSEARCH a créé la première plateforme de recherche axée spécifiquement sur l'onco-hématologie pédiatrique à Genève, en collaboration avec la Faculté de Médecine de Genève et les Hôpitaux Universitaires de Genève.

**Fin 2012, onze chercheurs** étaient réunis dans cette plateforme: Dr Marc ANSARI, Mary BOUDAL-KHOSHBEEN, Dr Raphaële BUSER-LLINARES, Dr Rao Chakradhara S.UPPUGUNDURI, Dr Fabienne GUMY-PAUSE, Dr Patricia HUEZO-DIAZ CURTIS, Dr Vincent KINDLER, Professeur Maja KRAJINOVIC, Laurence LESNE, Dr Stefano MANDRIOTA, Dr Anuj TYAGI.

Les avancées en oncologie pédiatrique de ces dernières années ont été réalisées grâce à deux axes de recherche: **la recherche en laboratoire**, portant sur l'étude de paramètres biologiques, et la **recherche clinique**, permettant la mise en place de stratégies thérapeutiques nouvelles. Ces deux axes de recherches sont intimement liés, les résultats de l'un faisant avancer l'autre.

CANSEARCH applique ainsi le principe du «bench to bed» et «bed to bench», soit l'application clinique immédiate des recherches en laboratoire et corrélativement, l'analyse en laboratoire des données cliniques recueillies *in situ*.

CANSEARCH participe aussi de la collecte de données biologiques et cliniques tant à Genève (pour l'Europe également), qu'au Canada (CHU Ste Justine pour l'Amérique du Nord).

Tous ces progrès ont également pu être réalisés grâce à des collaborations internationales, au niveau des laboratoires de recherche et des protocoles thérapeutiques.

CANSEARCH s'attache également, via ses projets scientifiques, à **minimiser la toxicité secondaire aux traitements** et améliorer ainsi non seulement l'espérance de vie des patients mais également leur qualité de vie.

L'un de ces domaines de recherche concerne l'«**oncogénétique**», et permet notamment de caractériser de nombreuses tumeurs sur des critères biologiques très particuliers, tels que des anomalies génétiques (mutations, translocations, etc) ou expressions des marqueurs cellulaires spécifiques. Grâce à ces marqueurs, nous pouvons identifier les cas à haut risque qui doivent être traités plus intensivement que des cancers de risque standard, dont le pronostic est plus favorable.

L'analyse de plus en plus détaillée des anomalies génétiques tumorales, nous guide également dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Un autre aspect tout autant crucial est la réponse de chaque enfant et adolescent au traitement proposé: Il existe des **déterminants génétiques** propres à chaque individu qui modifient la réponse aux traitements et ses conséquences à court ou à long terme. En d'autres termes, il s'agit de déterminer la variabilité génétique (polymorphismes) chez les enfants cancéreux afin d'établir la présence d'association entre les génotypes et phénotypes observés.

Par cet outil, on pourra évaluer la dose exacte nécessaire de médicament pour chaque patient, à la fois efficace par son effet anticancéreux, et avec moins d'effets indésirables. Cette recherche est groupée sous le terme de «**pharmaco-oncogénétique**».

## NOS VALEURS

### VISION

En consacrant plus de 95 % de son budget à la recherche, grâce notamment, à un Conseil de Fondation totalement bénévole, la Fondation CANSEARCH est entièrement dédiée à améliorer le taux de survie des enfants atteints de cancer ou de maladie hématologique.

Adapter la stratégie thérapeutique par une approche personnalisée et pluridisciplinaire pour offrir aux enfants des chances de survie optimales, réduire les rechutes au long cours, tout en minimisant les effets secondaires irréversibles (ex. stérilité etc.).

### MISSION

Financer la recherche dans le domaine de l'oncologie et de l'hématologie pédiatriques à Genève. Offrir une approche pluridisciplinaire collaborative entre cliniciens et chercheurs.

Amener le laboratoire au chevet du patient et transposer, quasi en instantané, les données cliniques du malade pour une meilleure compréhension des mécanismes du cancer. Une synergie systématique intégrant la recherche fondamentale à la pratique clinique et pathologique pour le progrès des traitements.

### OBJECTIF

Rassembler des chercheurs de haut niveau au sein de la plateforme CANSEARCH et intégrer ainsi la recherche fondamentale à la pratique clinique. Faire de CANSEARCH un acteur important dans un réseau international et offrir aux patients genevois, les fruits des recherches et études les plus avancées, pour chaque pathologie.

### GOVERNANCE

Un Conseil de Fondation pluridisciplinaire animé d'un but très ciblé et doté d'une accessibilité immédiate aux équipes de recherches ainsi qu'aux partenaires institutionnels (Hôpitaux Universitaires de Genève, Faculté de Médecine de Genève).

Une transparence absolue pour les donateurs dont les fonds sont investis à Genève.

## AFFILIATIONS, PROGRAMMES DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES



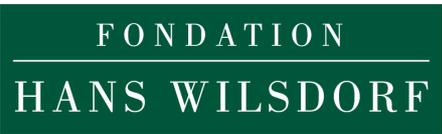
Depuis plus de 30 ans, les oncologues pédiatres travaillent en réseaux internationaux pour réunir leurs forces intellectuelles et financières afin de combattre ces maladies considérées comme « orphelines ». En effet, **les cancers de l'enfant ne représentant que 1% de tous les cancers, les sociétés pharmaceutiques et les ministères de la santé sont peu enclins à ce jour à défendre leurs causes.** Cette réalité n'est pas particulière à la Suisse, mais plutôt un problème universel.

Grâce à nos **collaborations internationales**, nous faisons partie de grands groupes tels que le Children's Oncology Group (COG), la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), et l'European Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT). Nous sommes membres de l'American Society of Hematology, la Société Française du Cancer de l'Enfant (SFCE), la société française de la greffe de moelle ainsi que le réseau francophone en soins palliatifs pédiatriques. Nous venons de rejoindre la nouvelle société européenne de pharmaco-génomique (European Society of Pharmacogenomics and Theranostics (ESPT)).

Au **niveau national**, nous sommes affiliés à la Société Suisse d'Oncologie Pédiatrique (SPOG) ainsi que la Société Suisse de Pédiatrie (SSP).

Des audits sont diligentés régulièrement pour garder le niveau d'excellence que nos standards nous imposent afin de donner la qualité de traitement que nos patients méritent.

## PARTENAIRES INSTITUTIONNELS ET SCIENTIFIQUES

La Fondation Hans WILSDORF	<p>Avec le soutien de la</p> 
Les Hôpitaux Universitaires de Genève	
Le Centre Médical Universitaire de Genève	
La Fondation pour les recherches médicales (la Tulipe)	
La Ligue Genevoise contre le Cancer	
La Fondation Dubois-Ferrière Dinu Lipatti	
L'association Hubert Gouin «Enfance et Cancer»	
Fondation Forni	
Printemps des Enfants	



## CONSEIL DE FONDATION

### PRESIDENT

- **Robert HENSLER, Président, Avocat, ancien Chancelier d'Etat du Canton de Genève, Suisse**

Après avoir exercé durant 16 ans la fonction de Chancelier d'Etat de la République et canton de Genève, Robert Hensler décide, en 2010, de rejoindre la pratique du barreau de Genève. Il exerce actuellement en l'Etude Fontanet & Associés. Il assume également la présidence de Palexpo SA, la société faitière du centre d'exposition genevois, de la société d'exploitation de l'Arena, salle polyvalente de spectacle et participe ou préside plusieurs Conseils d'administration de sociétés suisses et internationales actives notamment dans l'informatique, l'électricité, la grande restauration, la construction, la finance, les technologies de l'information, la santé et l'éducation.

### MEMBRES

- **Céline DENIZOT, Membre fondateur, Vice-Présidente, Avocat, Cheffe d'entreprise, Genève, Suisse**

Avocate de formation, spécialiste de droit bancaire et financier (double cursus Assas Paris II et Université de Genève), Céline Denizot a travaillé durant plusieurs années pour le cabinet d'avocats Clifford Chance, principalement à Paris mais également à Londres et New York. De retour à Genève depuis 2006, elle a codirigé un entreprise comptant près de 200 salariés dans le domaine du luxe.

- **Maurice MACHENBAUM, Membre fondateur, Membre du conseil, Co-fondateur de WISE, Conseiller en philanthropie, Genève, Suisse**

Maurice Machenbaum est un spécialiste du développement social et de la gestion de projets. Il a fondé et dirigé pendant plusieurs années les programmes de Casa Alianza Nicaragua, ONG internationale de défense et de réhabilitation des enfants des rues. Chargé de recherche sur la thématique des enfants soldats au sein du Comité International de la Croix Rouge, puis Directeur régional de Terre des hommes Lausanne pour l'Amérique Latine et les Caraïbes, Maurice Machenbaum a aujourd'hui visité ou collaboré avec plus de 250 projets dans près de 30 pays. Il est aussi membre du Comité Mondial du Mouvement Scout depuis 2007 (trésorier), membre du Comité de Médecins du Monde Suisse depuis 2010 et membre du Comité de Swiss Philanthropy Foundation depuis 2010.

- **Sébastien JOLIAT, Membre fondateur, Trésorier, Responsable Financier, Genève, Suisse**

Sébastien Joliat est responsable financier dans un institut bancaire. Il a débuté sa carrière en 1997 au sein de Ernst & Young Genève où il a exercé le rôle de manager en audit bancaire.

- **Dr Marc ANSARI, Membre fondateur, Directeur, Genève, Suisse**

Marc Ansari est Directeur de la Fondation et Directeur de la plateforme de recherche d'Héματο-Oncologie Pédiatrique. Il est, depuis le 1er janvier 2013 également responsable de l'Hématologie et Oncologie Pédiatrique des HUG et Privat Docent à la Faculté de Médecine de Genève.



## COMITE SCIENTIFIQUE 2012

### PRESIDENT

#### **Professeur André-Pascal SAPPINO**

Oncologue, Genève, Suisse. Professeur ordinaire faculté de médecine de Genève. Ancien chef du Service d'oncologie des HUG.

#### **\* Professeur Jakob PASSWEG (dès juin 2013)**

Hématologue, Bâle, Suisse. Chef du service d'hématologie de l'Hôpital Universitaire de Bâle.

### MEMBRES

#### **Professeur Marina CAVAZZANA-CALVO**

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France. Chef de service, département de biothérapie.

#### **Professeur Martin CHAMPAGNE**

Oncologue-Hématologue Pédiatre, Montréal, Canada.

#### **\* Professeur Urs MEYER (dès juin 2013)**

Professeur Emeriti en Pharmacologie, Biozentrum Pharmazentrum, Bâle, Suisse.

#### **Docteur Jean MICHON**

Oncologue, Paris, France. Institut Curie, Chef de département Oncologie pédiatrique. Président de la Société Française du Cancer de l'Enfant (SFCE).

#### **Professeur Paolo MIGNATTI**

Professeur associé, département de chirurgie cardio-thoracique et biologie cellulaire, Université de New York, Ecole de médecine.

#### **Professeur Marc SCHAPIRA**

Hématologue, Lausanne, Suisse. Professeur ordinaire de l'UNIL, Ancien chef de la Division d'hématologie et du Laboratoire central d'hématologie du CHUV.

## COMITE DE HAUT PATRONAGE

### MEMBRES

**Monsieur Pierre MOTTU**, Président de la Fondation Hans Wilsdorf (Rolex);

**Mme Martha ARGERICH**, Célèbre pianiste argentine;

**Monsieur Guy DEMOLE**, Président d'honneur de la fondation du Grand Théâtre de Genève;

**Monsieur Léonard GIANADDA**, Directeur de la Fondation Pierre Gianadda, Martigny, Suisse;

**Monsieur Romain GROSJEAN**, Pilote automobile;

**Madame Carole HÜBSCHER**, Présidente de Caran d'Ache SA;

**Familles Frédy et Franco KNIE**, du Cirque National Suisse SA;

**Monsieur Raymond LORETAN**, Président du Groupe Genolier Swiss Medical Network;

**Monsieur Stanislas WAWRINKA**, Joueur suisse de tennis professionnel;

**ZEP**, Célèbre dessinateur de bandes dessinées, Genève, Suisse;

**Monsieur Jean ZERMATTEN**, Président du comité des droits des enfants à l'ONU.



*« Aujourd'hui, bien que 70% des cancers de l'enfant puissent être guéris, les séquelles d'une enfance assombrie par des jours, des mois, parfois même des années de traitement, restent à jamais. C'est pour ces enfants qui veulent vivre que la Fondation CANSEARCH a été fondée et se bat, en suivant leur exemple de courage, contre le cancer de l'enfant. Je suis très heureux de pouvoir apporter mon soutien à la Fondation et je vous invite à me rejoindre à ses côtés. C'est maintenant qu'il faut agir! »*

**Léonard GIANADDA**, Fondateur et Directeur de la Fondation Pierre Gianadda, Membre du Comité de Patronage de CANSEARCH.

**Budget 2011/2012: CHF 880'000**

**Budget 2013: CHF 590'000**

**Participations colloques/congrès :**

European bone and marrow transplantation group,  
Ligue genevoise contre le cancer,  
Société française de greffe de moëlle,  
Formation des médecins internes,  
SPOG Lugano,  
ASH,  
Congrès International de soins palliatifs pédiatriques,  
Advances in neuroblastoma research conference,  
Journée de la recherche clinique des HUG,  
Journée nationale des soins palliatifs,  
Société suisse de pédiatrie,  
International society of paediatric oncology,  
International congress of human genetics,  
American congress of human genetics,  
American society of clinical oncology.

**Nombre de patients sous étude 2011/2012 : 200**

**Nombre d'Abstracts : 26**

**Nombre d'articles publiés : 18**

## ETAT DES LIEUX DES ACTIVITES EN COURS



*Inspirés par tous les enfants souffrant d'un cancer qui luttent pour vaincre la maladie, la Fondation CANSEARCH et ses équipes s'efforcent, sans relâche, à développer sa structure et renforcer la récolte de fonds au profit de la lutte contre le cancer.*

### ▪ Récompenses

Dr Marc Ansari a été récompensé pour ses différents projets de recherche en oncologie pédiatrique notamment par la **Ligue Genevoise contre le Cancer** ainsi que par la **Fondation Dr Henri Dubois-Ferrière Dinu-Lipatti**.

Ses projets ont, par ailleurs, été choisis pour être présentés aux prestigieux congrès internationaux de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation et de l'American Society of Hematology aux Etats-Unis.

Dr Fabienne Gumy-Pause a été également récompensée pour ses projets de recherche par l'**Association Huber Gouin**.

Leurs travaux ont pu être présentés à l'Advances in Neuroblastoma Research au Canada.

### ▪ Constitution du comité de Haut Patronage

Pour soutenir la Fondation grâce à leur renommée et leur implication, 11 personnalités prestigieuses ont rejoint le comité de Haut Patronage de la Fondation. Nous leur témoignons, ici, notre sincère gratitude. La caution qu'ils offrent à la Fondation CANSEARCH est d'une immense valeur, le témoignage d'un engagement pour une cause fondamentale. Une inspiration inestimable pour les enfants, les chercheurs, les bénévoles et nos donateurs.

## ▪ Événements 2011/2012

Les évènements en faveur de CANSEARCH se multiplient. La Fondation a eu la chance de recevoir le soutien d'Eric Grant lors de la course TDS l'été dernier, de Mila et Justine - deux jeunes patientes de l'unité - pour leur anniversaire, d'Angèles lors de son défilé de mode et sa vente de bijoux, de plus de 30 sportifs exceptionnels qui ont couru lors de la course de l'Escalade ainsi que de la course des Ducs. Des groupes d'actions se mobilisent, activent leurs réseaux, participent de la notoriété naissante de la Fondation.

## ▪ **Save the date : soirée de lancement de la Fondation**

L'exercice 2012 aura également été marqué par la mise en projet de la soirée officielle de lancement de la Fondation, laquelle aura lieu le **10 octobre 2013 à l'Arena de Genève**, en présences de nombreux artistes prestigieux. Pour toute information ou inscription, merci de nous contacter : [info@cansearch.ch](mailto:info@cansearch.ch).

## ▪ Levée de fonds

CANSEARCH n'existe que par les donations et ne bénéficie d'aucune subvention étatique. Puissent nos donateurs, trouver ici l'expression de notre gratitude et en retour, être assurés de l'implication du Conseil de Fondation. Nos efforts sont portés par votre générosité.

Parce que donner c'est impacter positivement autrui,  
laisser une marque, le témoignage d'un engagement  
inconditionnel, l'empreinte du dépassement de soi et la  
joie d'un retour pour soi et les siens... MERCI



Les présents comptes audités couvrent, conformément aux directives de l'Autorité de Surveillance des Fondations, un exercice comptable élargi de juin 2011 à décembre 2012.

La Fondation CANSEARCH est exclusivement financée par des dons privés. La totalité des dons récoltés s'élève à CHF 2 millions et a été affectée à hauteur de CHF 880'000 pour des dépenses de recherche et pour l'acquisition de matériel de laboratoire. Les frais de fonctionnement de la fondation se limitent à CHF 44'000 servant principalement à couvrir les droits de propriété intellectuelle, les honoraires de révision et de tenue de la comptabilité ainsi que la rémunération de la secrétaire générale. Le montant des donations non encore utilisé est entièrement destiné à la poursuite des activités de recherche.

**Sébastien JOLIAT, Trésorier**

BfB Audit SA  
Corraterie 26  
CH - 1211 Genève 11

Téléphone 022 318 68 00  
Fax 022 311 45 88  
E-mail [contact@bfbge.ch](mailto:contact@bfbge.ch)  
Web [www.bfb.ch](http://www.bfb.ch)

Rapport de l'organe de révision sur le contrôle restreint  
au conseil de fondation de la

**Fondation CanSearCH**  
**Thônex**

Genève, le 10 juin 2013  
39/sdb/4

**BfB**

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité d'organe de révision, nous avons contrôlé les comptes annuels (bilan, compte de profits et pertes et annexe) de la Fondation CanSearCH pour la période allant du 23 juin 2011, date de constitution de la fondation, au 31 décembre 2012.

La responsabilité de l'établissement des comptes annuels incombe au conseil de fondation alors que notre mission consiste à contrôler ces comptes. Nous attestons que nous remplissons les exigences légales d'agrément et d'indépendance.

Notre contrôle a été effectué selon la Norme suisse relative au contrôle restreint. Cette norme requiert de planifier et de réaliser le contrôle de manière telle que des anomalies significatives dans les comptes annuels puissent être constatées. Un contrôle restreint englobe principalement des auditions, des opérations de contrôle analytiques ainsi que des vérifications détaillées appropriées des documents disponibles dans l'entreprise contrôlée. En revanche, des vérifications des flux d'exploitation et du système de contrôle interne ainsi que des auditions et d'autres opérations de contrôle destinées à détecter des fraudes ne font pas partie de ce contrôle.

Lors de notre contrôle, nous n'avons pas constaté d'élément nous permettant de conclure que les comptes annuels ne sont pas conformes à la loi et aux statuts.

**BfB Audit SA**



Jean-Paul TRIBOULET  
Expert-réviseur agréé  
Réviseur responsable



Corinne BANDELIER  
Experte-réviseur agréée

**BILAN AU 31 DECEMBRE 2012**

(premier exercice du 4 juillet 2011 au 31 décembre 2012)

	<b>31.12.2012</b>
	<b>CHF</b>
<b><u>ACTIF</u></b>	
<b>Actifs circulants</b>	<b>1'194'306.61</b>
<i>Liquidités</i>	574'406.85
<i>Créances pour poste de recherche</i>	617'988.56
<i>Actifs transitoires</i>	1'911.20
<b>Actifs immobilisés</b>	<b>106'564.55</b>
<i>Matériels de laboratoire</i>	105'552.80
<i>Matériels d'informatique</i>	1'011.75
<b><u>TOTAL DE L'ACTIF</u></b>	<b><u>1'300'871.16</u></b>
<b><u>PASSIF</u></b>	
<b>Fonds étrangers</b>	<b>1'200'871.16</b>
<i>Passifs transitoires</i>	11'269.05
<i>Dons privés affectés à la recherche</i>	210'714.86
<i>Fondation Hans Wilsdorf, fonds affectés à la recherche</i>	872'322.70
<i>Provision pour immobilisations à amortir</i>	106'564.55
<b>Fonds propres</b>	<b>100'000.00</b>
<i>Capital de dotation</i>	100'000.00
<i>Résultat de l'exercice</i>	0.00
<b><u>TOTAL DU PASSIF</u></b>	<b><u>1'300'871.16</u></b>

## COMPTE D'EXPLOITATION DE L'EXERCICE 2012

(premier exercice du 4 juillet 2011 au 31 décembre 2012)

	<b>2012</b>
	<b>CHF</b>
<b><u>PRODUITS</u></b>	
<i>Dons Fondation Hans Wilsdorf</i>	1'760'000.00
<i>Autres dons</i>	240'570.57
<i>Conférence</i>	4'450.00
<b><u>TOTAL DES PRODUITS</u></b>	<b><u>2'005'020.57</u></b>
<b><u>CHARGES</u></b>	
<b>FRAIS DE RECHERCHE</b>	<b>771'906.50</b>
<i>Achats produits de laboratoire</i>	147'235.03
<i>Frais de recherche</i>	571'557.80
<i>Amortissements du matériel</i>	53'113.67
<b>FRAIS GÉNÉRAUX</b>	<b>43'511.96</b>
<i>Charges de personnel</i>	13'656.25
<i>Droits &amp; taxes</i>	12'386.25
<i>Honoraires</i>	12'000.00
<i>Fournitures de bureau</i>	1'493.80
<i>Frais de téléphone et d'Internet</i>	513.95
<i>Frais d'affranchissement</i>	2'613.15
<i>Cotisations diverses</i>	725.70
<i>Charges financières</i>	88.82
<i>Pertes de change</i>	34.04
<b><u>TOTAL DES CHARGES</u></b>	<b><u>815'418.46</u></b>
<b><u>RÉSULTAT AVANT ATTRIBUTION</u></b>	<b><u>1'189'602.11</u></b>
<i>Attribution à la provision pour immobilisations à amortir</i>	-106'564.55
<i>Attribution aux dons privés affectés à la recherche</i>	-210'714.86
<i>Attribution Fondation Hans Wilsdorf, fonds affectés à la recherche</i>	-872'322.70
<b><u>RÉSULTAT</u></b>	<b><u>0.00</u></b>

## ANNEXE AUX COMPTES DE L'EXERCICE 2012

(premier exercice du 4 juillet 2011 au 31 décembre 2012)

### I. Organisation de la Fondation

Adresse de correspondance:

Fondation CANSEARCH; chemin du Pont-Perrin 6; CH-1226 Thônex

Statuts du 23 juin 2011

Aucun règlement n'a été rédigé ni modifié.

But : poursuivre des buts exclusivement d'intérêt général dans les domaines de l'oncologie et hématologie pédiatriques, principalement à Genève mais sans exclusion du reste de la Suisse ou de l'étranger.

Le capital de la Fondation est de 100'000.-

### II. Liste des membres et signatures

Selon l'article 8 des statuts le Conseil de Fondation est composé de trois membres au minimum.

Liste des membres du Conseil de Fondation:

HENSLER Robert	Membre, Président
DENIZOT Céline	Membre, Vice-présidente
JOLIAT Sébastien	Membre, Trésorier
MACHENBAUM Maurice	Membre

Signature collective à deux.

Aucune rémunération n'a été versée aux membres du Conseil de Fondation.

Selon l'article 7 des statuts, il existe un comité scientifique. Au 31 décembre 2012, celui-ci est composé de :

Professeur André-Pascal SAPPINO	Membre, Président
Professeur Marina CAVAZZANA-CALVO	Membre
Professeur Martin CHAMPAGNE	Membre
Docteur Jean MICHON	Membre
Professeur Paolo MIGNATTI	Membre
Professeur Marc SCHAPIRA	Membre

### III. Organe de révision

La fiduciaire BfB Audit SA, à Genève est organe de révision.



#### **IV. Principes comptables appliqués**

La comptabilité de la Fondation est tenue selon les principes du Code des Obligations.

La répartition des recettes et des dépenses des projets a été comptabilisée sur la base des décomptes reçus de l'Université de Genève.

#### **V. Employés de la Fondation**

Au 31 décembre 2012, la Fondation emploie une secrétaire générale à temps partiel.

#### **VI. Autres informations**

Valeur d'assurance incendie: CHF 152193.00

#### **VI. Exonération fiscale**

La Fondation est exonérée de l'impôt cantonal et communal sur le capital et le bénéfice à dater de la période fiscale 2011 et pour une durée de dix ans et de l'impôt fédéral direct sur le capital et sur le bénéfice pour une durée indéterminée.



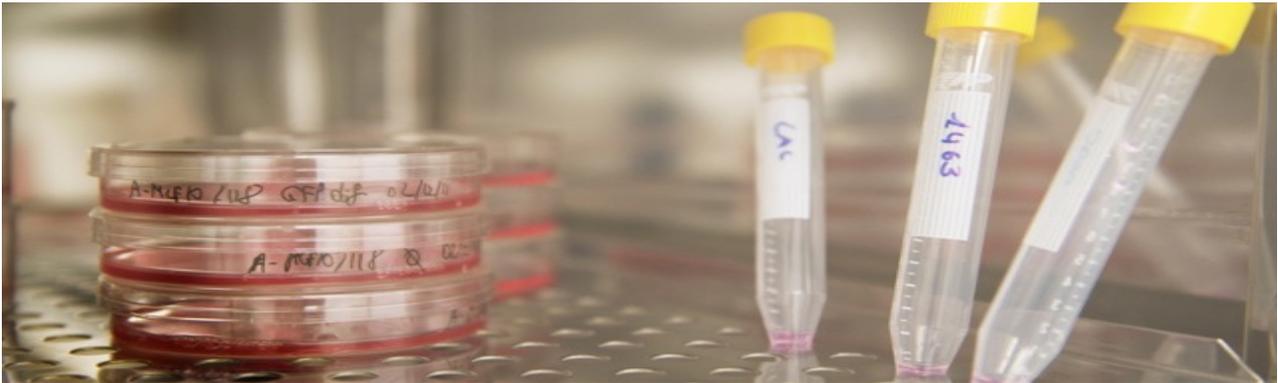
La plateforme de recherche travaille, depuis son ouverture, principalement dans deux domaines: la pharmaco oncogénétique et l'oncogénétique.

Depuis sa création, nos chercheurs ont publié déjà plus de 18 articles scientifiques de qualité et présenté plus de 26 abstracts, dans des congrès scientifiques nationaux et internationaux.

Ci-après, une présentation de nos activités de recherche scientifique jusqu'à fin 2012.

**Dr Marc Ansari, Privat Doctent.  
Responsable de l'Hématologie et Oncologie Pédiatrique des HUG.  
Directeur de la plateforme d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique**

## PROJET DE PHARMACO ONCOGENETIQUE



### EN BREF:

- Etudier les liens entre la dose d'un médicament chimiothérapeutiques et sa réponse chez l'enfant pour augmenter la survie et diminuer sa toxicité.
- Elaborer, élargir et recentrer sur Genève une base de données biologique et clinique de patients recevant une transplantation de cellules souches
- Lancement et direction, par le Dr Ansari, d'une étude multicentrique prospective à l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) comptant 11 centres participants, sponsorisée par le groupe suisse d'oncologie pédiatrique (SPOG) et acceptée comme étude EBMT.

Les avancées dans le domaine de la recherche du traitement du cancer de l'enfant ont un impact important sur les essais cliniques thérapeutiques.

La **réponse individuelle au traitement anti cancéreux** proposé peut être un élément crucial.

Dans le traitement chimio-thérapeutique, il existe des **déterminants génétiques propres à chaque individu** qui modifient la réponse et ses conséquences à court et à long terme. En d'autres termes, dans un futur prochain, il sera possible de diminuer la toxicité de ces médicaments et d'améliorer la survie des patients en choisissant une dose effective minimale sur la base de la variabilité génétique (polymorphismes) des gènes métabolisant ces médicaments.

Cette nouvelle approche, la pharmacogénétique, permettra de déterminer le patient le plus à risque des effets secondaires avant de commencer le traitement.

Dans ce contexte, et après avoir étudié le Méthotrexate, nous avons voulu étudier la pharmacogénétique du Busulfan, un agent alkylant important dans le régime de

conditionnement des transplantations de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) notamment pour les leucémies myéloïdes.

Le Busulfan possède un index thérapeutique étroit; à faible concentration il expose le patient à un risque de rejet, rechute alors qu'à haute concentration le risque de toxicité est important (maladie véno-occlusive, maladie du greffon contre l'hôte).

Le Busulfan étant métabolisé par les Glutathion-S-Transférase (GSTA, GSTM, GSTT, GSTP), nous avons décidé d'étudier l'impact des polymorphismes des gènes du GST sur le Busulfan. Pour ce faire, **nous avons créé une base de données** au Canada (Hôpital St Justine) des patients recevant une HSCT avec un conditionnement à base de Busulfan et **ouvert une étude multicentrique prospective à l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)** dont le Dr Ansari est le PI (*principal investigator*).

11 centres participent à cette **étude sponsorisée par le groupe suisse d'oncologie pédiatrique (SPOG)**.

C'est la première fois qu'une étude d'héματο-oncologie pédiatrique suisse est sponsorisée par la SPOG et acceptée comme étude EBMT. Nous venons de faire une analyse intermédiaire et celle-ci montre un lien étroit entre la pharmacogénétique et la pharmacocinétique.

Ces résultats qui semblent prometteurs, confirment nos études publiées dans le journal Bone and Marrow Transplantation, étude rétrospective sur la pharmacogénétique du Busulfan et dans Pharmacogenomic Journal<sup>1</sup>.

De plus, nous avons pu **mettre en évidence le lien entre la pharmacocinétique du Busulfan et la toxicité ainsi que la survie de nos patients pédiatriques.**

Ne sachant pas si le Busulfan lui-même est toxique ou ses métabolites (sulfolane et THT), nous avons établi pour la première fois, la technique mettant en évidence le sulfolane<sup>2</sup>. Cette étude va nous permettre de doser le sulfolane dans notre cohorte de patient et de voir si une relation existe entre ce métabolite et la toxicité post Busulfan.

La monitoring thérapeutique du Busulfan se faisant grâce à de multiples prises de sang sur l'accès veineux central des enfants, retirant souvent de grands volumes. Nous avons également développé pour ce projet la possibilité de faire une pharmacocinétique (PK) du Busulfan par prise capillaire sur du papier buvard, permettant une analyse de la PK plus rapide, donc un ajustement de dose plus rapide ainsi que l'utilisation de volume sanguin très faible<sup>3</sup>.

Enfin, nous étudions la voie «homologous recombination pathway», le Busulfan étant un agent alkylant. Ce projet a débuté dans courant 2012. De plus, la cohorte que nous avons ayant principalement reçu du Cyclophosphamide en plus du Busulfan, nous nous proposons d'étudier certains gènes impliqués dans la métabolisation de cette drogue (exemple: Cytochromes, APEX1, ADDH etc..).

Grâce à cette **base de données au Canada, maintenant partiellement transférée à Genève**, nous avons pu, avec le Dr Jean Villard, initier une étude sur l'impact de la présence des anticorps anti HLA dans le sang de cordon. Nous avons des résultats très intéressants objectivant un pronostic sombre en cas de présence, chez le receveur, d'anticorps anti HLA contre le donneur.

Malheureusement, cette cohorte est trop petite et nous aimerions l'élargir en incluant, en plus des patients de l'Hôpital St Justine, ceux du Sick Kids de Toronto et ceux de Genève. En 2012 nous avons élargi notre base de données au Canada, à tous les patients pédiatriques qui reçoivent une HSCT, pas uniquement ceux recevant du Busulfan dans le conditionnement.

A noter que toutes ces études ont été préalablement acceptées par les comités d'éthiques des différents centres participant.

**Le projet de pharmaco-oncogénétique, dirigé directement, par le Dr Ansari est composé depuis plus d'une année du Dr Rao Uppugunduri, PhD pharmacogénétique et pharmacien ), du Dr Anuj Tyagi PhD immuno-infectiologie depuis novembre 2011. Nous avons engagé en février 2012, Dr Patricia Huevo-Diaz, PhD pharmacogénétique.**

Nous avons pu publier certaines études, notamment en 2011, grâce à nos collaborations étroites avec le Professeur Maja Krajinovic, Le Professeur Eddy Roosnek, Dr Jean Villard, Dr Vincent Kindler, Dr Youssef Daali, et Dr Yves Chalandon au sein des HUG.

<sup>1</sup> Ansari et al, Influence of GST gene polymorphisme on busulfan pharmacokinetics in children. BMT.2010 Feb, Ansari et al GST gene polymorphisme can predict de dose of busulfan in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pharmacogenomic Journal, 2009 Editorial, November.

<sup>2</sup> A novel method for quantification of sulfolane (a metabolite of busulfan) in plasma by gas chromatography-tandem mass spectrometry. Versace F, Uppugunduri CR, Krajinovic M, Théorêt Y, Gumy-Pause F, Mangin P, Staub C, Ansari M. Anal Bioanal Chem. 2012 Oct; 404(6-7): 1831-8.

<sup>3</sup> A simplified method for busulfan monitoring using dried blood spot in combination with liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Ansari M, Uppugunduri CR, Déglon J, Théorêt Y, Versace F, Gumy-Pause F, Ozsahin H, Dayer P, Desmules J, Daali Y. Rapid Commun Mass Spectrom. 2012 Jun 30; 26(12):1437-46.

## PROJET PRODUCTION DE CELLULES MESENCHYMATEUSES

### NOTA BENE

- Fin novembre 2012, il a été constaté que la production de MSC entraînait des surcoûts très importants, suite à de nouvelles demandes de Swissmedic. Sur préavis positif du Comité Scientifique, le Conseil de Fondation a donc décidé de stopper immédiatement ledit projet et de réaffecter les budgets.
- A ce titre, la grande réactivité de la Fondation a été démontrée, évitant toute poursuite de recherche à fonds perdus. Un gage pour nos donateurs dans une totale transparence.

### **Activité scientifique du 1er novembre 2011 au 20 janvier 2012 concernant la production de cellules souches mésenchymateuses à but thérapeutique:**

Rappel: Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) représentent un grand potentiel thérapeutique car elles sont capables d'inhiber l'activation des lymphocytes T présents dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques, et cela avec une plus grande efficacité que des immunosuppresseurs chimiques.

Pour cette raison, la médecine de transplantation s'intéresse à ces cellules, lesquelles pourraient jouer un rôle important dans la prévention de la maladie du greffon contre hôte se produisant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

But du projet: Produire dans un environnement type « good manufacturing practice » (GMP) des MSC qui soient utilisables pour de la thérapie cellulaire. La production de MSC thérapeutiques nécessite un contrôle minutieux du processus d'isolation d'amplification et de fonctionnalité avant d'être libérées en tant que cellules thérapeutiques. La totalité des processus doit être reconnu par le comité d'éthique des HUG et en accord avec la législation en vigueur en Suisse, représentée par l'organisation Swissmedic.

Dans cette perspective, les activités du Dr. José Maria Rincon Garriz, se sont concentrées sur les points suivants: (1) rédaction de procédures d'opération standard (POS) décrivant la production de MSC au sein du laboratoire de thérapie cellulaire

(LTC), (2) mise en place et la validation technique d'un test de bactériologie garantissant la stérilité biologique du produit en fin de manufacture, (3) production de MSC en quantités proches de celles requises lors de la production thérapeutique (1/4 du volume opérationnel) pour mettre le doigt sur les problèmes liés à certaines étapes du processus.

Résumé du travail entrepris:

(1). Rédaction de SOP en rapport avec l'environnement GMP requis pour le projet

L'autorité accréditante Swissmedic instaure au niveau national un suivi des activités scientifiques à but thérapeutique afin de contrôler tous les paramètres pouvant compromettre la qualité du produit final. Dans ce sens il exige une marche à suivre claire et précise, documentée avec des POS pour chaque étape de transformation d'un produit destiné à de la thérapie cellulaire.

Le laboratoire de recherche et développement doit documenter les différents procédés depuis la sélection d'un donneur de MSC jusqu'à la libération ou le déclassement du lot de cellules thérapeutiques et fournir un tel recueil à Swissmedic.

Les efforts se sont concentrés sur la rédaction d'une trentaine de POS décrivant l'isolation, la mise en culture et la libération de cellules souches mésenchymateuses à but thérapeutique. Ces protocoles doivent encore être discutés avec le responsable du centre de recherche clinique des HUG, et validés par le responsable de qualité du service d'hématologie avant d'être soumis au comité



d'éthique des HUG compétent.

(2). Mise en place et validation d'un test de bactériologie en accord avec Swissmedic

La production des MSC thérapeutiques se fera en absence d'antibiotique et l'état sanitaire des cellules sera évalué par analyse bactériologique en fin d'amplification.

Swissmedic demande de valider les tests pratiqués actuellement au laboratoire de bactériologie car ils ne sont pas conçus à l'origine pour tester du surnageant de culture. Il faut donc valider que de tels surnageants n'inhibent pas une éventuelle prolifération bactérienne en les ensemençant avec diverses souches de microorganismes.

En accord avec le Dr. Studer, responsable du laboratoire de bactériologie des HUG nous avons mis en place une stratégie qui puisse satisfaire la demande de Swissmedic sur ce point. Le milieu d'une culture à grande échelle, démontré comme étant stérile, seraensemencé avec diverses souches de bactéries afin de démontrer qu'il n'inhibe pas la prolifération bactérienne et que les tests tels qu'ils sont pratiqués actuellement sont valides.

D'autre part, nous devons résoudre un problème technique lié aux tests microbiologiques qui est apparu lors de nos premières expériences à grande échelle. Les tests mycosiques ont montré «la présence d'un globule gélatineux ovoïde qui déclenche une alarme mais sans qu'il contienne d'organismes visibles à la coloration GRAM ou à l'acridine orange, ni que quelque chose pousse après mise en culture du milieu». Les milieux de culture contiennent 10% de plasma, 5% de lysat de plaquettes humaines. Pour éviter la coagulation du plasma, de l'héparine est ajoutée dans le milieu. Cette dernière est peut-être diluée trop fortement dans les conditions utilisées lors des tests bactériens, ce qui pourrait induire une coagulation partielle du milieu de culture microbiologique. Cette éventualité est en cours d'investigation et a donné lieu à la mise en culture fin décembre 2011 d'une grande quantité de MSC hors du contexte de la salle blanche car cette dernière était fermée durant cette période. Le travail entrepris s'est révélé infructueux car la culture s'est contaminée et n'a pas été menée

à terme. Le processus sera remis en route au plus vite afin de pouvoir valider ce test.

Perspective à court terme

Production de cellules thérapeutiques: avancer dans la réalisation du projet: terminer la rédaction des POS, soumettre le dossier à Swissmedic et au comité d'éthique compétent. Entreprendre une amplification en grandeur nature dans le but d'obtenir 6E8- 1E9 cellules thérapeutiques.

Recherche et développement: en fonction du temps restant décortiquer au niveau moléculaire les processus responsables de l'inhibition des lymphocytes T par les MSC. Cette étude se fera en collaboration avec le groupe du Pr. Werner Schlegel.

**La recherche sur les MSC est dirigé par le Dr Vincent Kindler et est composé du Dr. José Maria Rincon Garriz.**

## PROJET ONCOGENETIQUE, ETUDE DE L'ATM DANS LE NEUROBLASTOME

### EN BREF:

Le neuroblastome (NB) est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez le jeune enfant. Elle se développe à partir du système nerveux sympathique et représente environ 8% des tumeurs pédiatriques avec un pronostic très variable.

### BUT DU PROJET:

- Etablir le rôle de la perte fonctionnelle d'ATM dans la progression du NB, en étudiant ATM directement.
- Etudier le mécanisme par lequel la perte fonctionnelle d'ATM produit un avantage prolifératif dans les cellules de NB humain.
- Meilleure compréhension des mécanismes par lesquels le NB acquiert un pronostic défavorable. Stratégies thérapeutiques pour les cas de NB caractérisés par une perte génétique ou fonctionnelle d'ATM.

Le neuroblastome (NB) est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez le jeune enfant. Elle se développe à partir du système nerveux sympathique et représente environ 8% des tumeurs pédiatriques.

Le NB a un pronostic très variable, qui va de la régression spontanée à une croissance agressive au décours clinique fatal. D'un point de vue cytogénétique, les cas de NB proches de la condition triploïde (c'est-à-dire portant trois copies de chaque chromosome), avec des gains ou des pertes de chromosomes entiers, ont souvent un pronostic favorable. Par contre, les cas diploïdes ou tétraploïdes, caractérisés par la perte ou la duplication de fragments de chromosomes (en particulier, la perte des chromosomes 1p ou 11q, le gain du 17q ou l'amplification de l'oncogène MYCN) ont un pronostic défavorable et souvent fatal.

La perte du chromosome 11q a été mise en évidence dans 40% des tumeurs primaires et représente un marqueur de mauvais pronostic dans le NB. Ceci suggère que le chromosome 11, et en particulier la région 11q23, pourrait contenir un gène suppresseur de tumeur important dans la biologie du neuroblastome<sup>2</sup>.

La région chromosomique 11q23 contient ATM, le gène muté dans le syndrome héréditaire connu sous le nom d'ataxie-télangiectasie (AT). L'AT est un syndrome familial récessif caractérisé par une dégénérescence neuronale, des télangiectasies oculaires, un déficit immunitaire, une stérilité, une sensibilité marquée aux radiations et une forte prédisposition au cancer, surtout des lymphomes et des leucémies, qui se manifestent à un âge précoce. Les porteurs de l'AT (individus hétérozygotes) ne sont pas affectés par la maladie, mais ont un risque accru de développer d'autres cancers (en particulier le cancer du sein). Le gène ATM produit une kinase homonyme qui, en réponse à des cassures double brin de l'ADN, déclenche une cascade de phosphorylations qui bloque la prolifération cellulaire et induit la réparation de l'ADN, ou la mort cellulaire programmée (apoptose) ou un arrêt de prolifération permanent (sénescence) si l'ADN ne peut pas être réparé. ATM est donc un gène essentiel pour la prévention de la transformation maligne.

Malgré cette notion bien établie, le rôle de la perte fonctionnelle d'ATM dans la progression du NB reste à être démontré, ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la région 11q23 contient d'autres gènes suppresseurs de tumeur. D'autre part, les gènes suppresseurs de tumeur ont des fonctions qui dépendent du type cellulaire, certains types



cellulaires étant insensibles à leur perte, malgré leur importance dans la prévention de la transformation maligne dans d'autres types de cellules. Le fait que l'amplification de l'oncogène MYCN inactive ATM par un mécanisme épigénétique représente un indice supplémentaire de l'implication d'ATM dans le NB. Toutefois, ce genre de mécanisme d'inactivation affecte plusieurs gènes ayant des fragments d'ADN très similaires.

Le but de ce projet est d'établir le rôle de la perte fonctionnelle d'ATM dans la progression du NB, en étudiant ATM directement. Notre projet comprend les étapes suivantes :

### **I. Etude du phénotype de cellules de NB humain suite à la perte fonctionnelle d'ATM**

Nous utilisons des lignées de NB ayant à l'origine un ATM fonctionnel, dans lesquelles nous réduisons son expression ou activité par une technique de biologie cellulaire connue sous le nom de RNA interférence que nous avons mise au point dans différents types cellulaires humains, et qui porte à une diminution d'expression (silencing) spécifique et stable du gène ciblé, ou par voie pharmacologique grâce à un inhibiteur très spécifique de l'activité kinase d'ATM, le KU- 559336. Nos données montrent que les cellules de NB SK-N-SH transfectées de manière stable avec les plasmides pour RNA interférence d'ATM ont un niveau d'expression d'ATM réduit d'environ 50% (plasmide 1463) ou d'environ 80% (plasmide 4351) par rapport aux mêmes cellules transfectées avec un plasmide de contrôle (plasmide LacZ). Par contre, les cellules SK-N-SH transfectées avec le plasmide 3650 montrent une inhibition complète de l'expression d'ATM, ATM n'étant pas détectable dans les analyses effectuées au niveau de la protéine. Ces cellules nous permettent d'étudier le phénotype d'une perte fonctionnelle d'ATM dans les cellules SK-N-SH, en fonction du niveau d'inhibition de son expression.

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié la capacité de proliférer de ces cellules dans le soft agar assay, la méthode standard mesurant le potentiel prolifératif de cellules transformées in vitro. Dans ces expériences, nous avons observé que les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM, une

vingtaine de passages en culture après transfection, ont un potentiel de croissance plus marqué que les cellules de contrôle, qui ont un niveau d'expression d'ATM normal (Fig. 2A, B). L'effet prolifératif le plus marqué a été observé dans les cellules SK-N-SH transfectées avec le plasmide 3650, qui ont un niveau d'expression d'ATM indétectable, alors que les cellules SK-N-SH transfectées avec le plasmide 4351, qui ont un niveau d'expression d'ATM réduit d'environ 80%, ont une capacité proliférative dans l'agar légèrement inférieure (Fig. 1, 2). Les cellules SK-N-SH transfectées avec le plasmide 1463, caractérisées par un niveau d'expression d'ATM réduit de 50%, ont une capacité proliférative dans l'agar comparable au contrôle LacZ. Toutefois, des résultats préliminaires plus récents suggèrent que, après 10 passages additionnels en culture, le potentiel prolifératif des cellules SK-N-SH transfectées avec le plasmide 1463 augmente et devient plus important que celui des cellules contrôle (LacZ).

Dans une autre série d'expériences, les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM ont été testées pour leur capacité à proliférer dans les conditions de culture typiques des cellules souches normales et cancéreuses. Ces expériences sont basées sur la notion que la croissance de beaucoup de types de tumeurs dépend de la présence d'une sous-population de cellules tumorales avec potentiel prolifératif très marqué, les cellules souches cancéreuses. Dans ces expériences, actuellement en cours, nous avons observé que les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM ont une capacité de prolifération plus marquée que les cellules SK-N-SH de contrôle (LacZ) dans les conditions de culture typique des cellules souches. Ces expériences sont en cours de quantification.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent qu'une perte fonctionnelle stable d'ATM dans les cellules SK-N-SH a comme conséquence une capacité de prolifération plus marquée que celle observée dans la même lignée ayant un niveau d'expression d'ATM normal. Ces résultats représentent la première évidence expérimentale du fait que la perte fonctionnelle d'ATM favorise la prolifération du NB.



Malgré le fait qu'ATM joue, en général, un rôle d'importance primordial dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la réparation de l'ADN, comme tout autre gène suppresseur de tumeur, la perte de sa fonction favorise la carcinogenèse dans un nombre restreint de tissus. Comme nous l'avons décrit récemment concernant des cellules en culture, la perte fonctionnelle d'ATM par les mêmes approches décrites ci-dessus pour les cellules SK-N-SH donne lieu à une transformation cellulaire dans l'épithélium mammaire humain, mais pas dans les kératinocytes, ni dans les cellules épithéliales du tube rénal proximal ou dans les fibroblastes. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse qu'une perte fonctionnelle d'ATM favorise la progression tumorale dans les cellules de NB et la transformation maligne dans l'épithélium mammaire humain, mais pas dans les kératinocytes, ni dans l'épithélium du tube rénal proximal ou dans les fibroblastes, tissus dans lesquels la perte d'ATM n'est pas connue pour entraîner une transformation maligne chez l'homme. Nos résultats sur le phénotype des cellules épithéliales mammaires et de NB avec silencing stable d'ATM sont donc cohérents avec les données épidémiologiques sur la prédisposition au cancer causée par la mutation d'ATM, et nous offrent des modèles utiles pour étudier en culture les mécanismes de progression/transformation maligne causée par la perte fonctionnelle de ce gène.

Pour les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM, nous avons prévu les expériences de caractérisation supplémentaires suivantes :

I.a) Etude des aberrations génomiques. En tant que kinase jouant un rôle très important dans la réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire, ATM est une kinase essentielle pour le maintien de la stabilité génomique. Le constat que les cellules de patients AT portent souvent des aberrations chromosomiques a contribué à l'établissement de cette notion. Nous étudions la condition du génome dans les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM par la méthode de comparative genomic hybridization (CGH) array. En plus de donner des informations sur l'importance d'ATM dans le maintien de la stabilité génomique dans ces cellules, ces expériences pourraient également définir des réarrangements génomiques importants

pour la progression du NB, qui ouvriraient la voie à des explorations successives sur les régions chromosomiques impliquées. Ces analyses ont commencé récemment en collaboration avec la Dr F. Béna (Service de Médecine Génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève).

I.b) Etude de la croissance des cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM dans des modèles de tumorigenèse chez la souris. Dans ces expériences, les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM seront injectées chez des souris immunodéficientes (Swiss nude) pour étudier leur capacité proliférative in vivo, par rapport aux cellules de contrôle. Nous avons déjà effectué ces expériences sur d'autres types cellulaires<sup>5</sup>. Ces expériences seront faites en collaboration avec l'équipe de la Dr. N. Gross (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne) qui est spécialisée dans le NB, et qui en plus des modèles de cellules tumorales humaines chez la souris en sous cutané (xenogreffes), utilise aussi des modèles orthotopiques (injections des cellules de NB dans la surrénale, un site naturel pour ce type de tumeur). Ces expériences sont un complément nécessaire aux résultats obtenus avec le soft agar assay et le test de formation des sphères dans les conditions de culture typiques des cellules souches, car elles nous diront si une perte fonctionnelle d'ATM entraîne une progression de la tumorigenèse in vivo dans ces cellules, dans des modèles animaux bien caractérisés.

I.c) Etablissement de lignées de NB additionnelles avec silencing stable d'ATM. Les résultats obtenus avec les cellules SK-N-SH in vitro et in vivo nécessiteront confirmation dans au moins une autre lignée de NB. Pour ces expériences, nous avons plusieurs lignées de NB additionnelles, qui ont été fournies par le Prof. J. Maris (Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA). L'établissement de ces cellules avec silencing stable d'ATM est en cours.

## **II. Etude du mécanisme par lequel la perte fonctionnelle d'ATM produit un avantage prolifératif dans les cellules de NB humain**

Comme mentionné plus haut, parmi les types cellulaires humains étudiés dans nos modèles, les



cellules d'épithélium mammaire et les cellules de NB sont les seules cellules cultivées dans lesquelles une perte fonctionnelle d'ATM produit un avantage prolifératif, voir transformant. Ces types cellulaires étant les premiers dans lesquels une perte fonctionnelle d'ATM porte à une transformation maligne, ou à son accentuation, ils représentent des outils appropriés pour étudier en culture la transformation cellulaire due à la perte d'ATM. Puisque notre unité de recherche est consacrée à l'étude du NB, nous concentrerons nos efforts sur l'étude du mécanisme par lequel la perte fonctionnelle d'ATM confère un avantage prolifératif à ce type de tumeur.

Il est bien établi qu'ATM joue un rôle primordial dans la réponse transcriptionnelle à des cassures double brin de l'ADN, dues à des agents externes (radiations ou autre agent mutagène) ou à des causes endogènes (dynamique de la chromatine). Cette réponse a pour but d'arrêter la prolifération cellulaire, de permettre la réparation de l'ADN et donc la survie de la cellule, ou de provoquer la mort cellulaire ou un arrêt de prolifération permanent, par voie d'apoptose ou de sénescence. Cette activité d'ATM, due principalement à l'action de ses deux médiateurs p53 et NF- $\kappa$ B, représente un frein bien établi à la transformation maligne. Cependant, il est très probable que la réponse transcriptionnelle induite par ATM présente des caractéristiques spécifiques au type cellulaire étudié. Au vu du phénotype présenté par les cellules SK-N-SH avec silencing stable d'ATM, il paraît très intéressant d'étudier la réponse transcriptionnelle à des cassures double brin de l'ADN régulée par ATM dans ces cellules, et par la suite dans les autres cellules de NB en cours d'étude, afin d'identifier les gènes qui sont importants pour la prévention de la progression tumorale contrôlée par ATM dans ces cellules. Sur la base d'un cDNA microarray fait précédemment sur les cellules épithéliales mammaires, nous avons identifié CEACAM1, une molécule d'adhésion qui se comporte comme gène suppresseur de tumeurs dans de nombreux modèles expérimentaux, et dont l'expression est fréquemment perdue dans de nombreux types de tumeurs humaines<sup>7</sup>, comme étant un nouveau gène régulé par ATM et p53<sup>8</sup>. Dans nos expériences, CEACAM1 est nécessaire pour l'induction de la sénescence cellulaire en

réponse à des cassures double brin de l'ADN dans plusieurs types de cellules humaines cultivées<sup>8</sup>. Ces résultats ont identifié CEACAM1 en tant que premier gène suppresseur de tumeur nécessaire pour l'induction de la sénescence par la voie ATM/p53, et suggèrent que CEACAM1 est un médiateur de l'effet suppresseur de tumeur de ces deux protéines.

Une analyse quantitative de trois lignées de NB ayant une voie ATM/p53 fonctionnelle (KCNR, IM32 et SK-N-SH) a montré que CEACAM1 est fortement augmenté dans ces cellules en réponse à des agents inducteurs de cassures double brin de l'ADN, ou, en l'absence d'agents mutagènes, par un activateur très spécifique de p53, nutlin-39.

Au vu de l'importance potentielle de CEACAM1 en tant que médiateur de l'effet suppresseur de tumeur de la voie de signalisation ATM/p53, nous avons prévu d'étudier les points suivants :

II.a) La présence de mutations de CEACAM1 dans le NB. Très peu ou pas de données existent sur la possibilité que CEACAM1 soit muté dans le cancer humain. Nous avons commencé le séquençage de CEACAM1 dans 16 lignées de NB bien caractérisées et prévoyons d'étendre ces analyses à des échantillons tumoraux. Ces études sont réalisées en collaboration avec le Dr. J.-L. Blouin (Service de Médecine Génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève). Si ces analyses portent à l'identification de mutations de CEACAM1 dans le NB, par la suite nous étudierons les défauts fonctionnels de ces mutants en les exprimant dans des cellules dépourvues d'expression endogène de CEACAM1;

II.b) Le rôle de CEACAM1 dans l'induction de la sénescence dans les cellules de NB, suite à un traitement avec des agents mutagènes. Ces expériences utiliseront des cellules de NB transfectées de manière stable avec des plasmides pour le silencing de CEACAM1, ou inversement, avec des plasmides surexprimant CEACAM1 de manière inductible;

II.c) Le mécanisme par lequel CEACAM1 induit la sénescence cellulaire. Ces expériences utiliseront un plasmide pour l'expression inductible de CEACAM1 déjà disponible dans notre laboratoire, et des cDNA



microarrays qui identifieront les gènes régulés par une augmentation d'expression de CEACAM1, et qui pourront être testés individuellement dans le même modèle par la suite.

Comme mentionné plus haut, CEACAM1 a été mis en évidence en tant que gène régulé par ATM et p53 dans des cellules épithéliales mammaires, et par la suite confirmé être régulé par cette voie de signalisation dans d'autres types cellulaires, y inclus les cellules de NB. Pour étudier la réponse transcriptionnelle régulée par ATM dans les cellules de NB plus en détail, nous avons planifié une analyse cDNA microarray dans ces cellules, afin d'identifier les gènes régulés par ATM dans ce type cellulaire. Ces expériences sont actuellement en cours, en collaboration avec la plateforme génomique de notre Faculté.

**Perspectives :**

Ce projet conduira à une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels le NB acquiert un pronostic défavorable. Il pourrait également offrir des cibles thérapeutiques pour les cas de NB caractérisés par une perte génétique ou fonctionnelle d'ATM.

**Le projet oncogénétique dirigé par le Dr Fabienne Gumy-Pause est composé depuis plus d'une année de Mary Boudal-Khoshbeen, Dr Raphaële Buser-Linares, Laurence Lesne et du Dr Stefano Mandriota.**

# PERSPECTIVES 2013



## PROJET GLOBAL D'ONCO-SEQUENCAGE POUR LES HUG

### EN BREF:

- Mise en évidence d'un lien entre la pharmacocinétique (dose du médicament) et la pharmacogénétique (variabilité génétique individuelle) permettant de mieux définir la dose d'un médicament contre le cancer, en tenant compte de la génétique individuelle des patients dans les cas de leucémie.
- Intégration des recherches spécifiques de « pharmaco-oncogénétique pédiatrique » dans le projet global d'onco-séquencage pour les HUG dont le Dr Marc Ansari est le leader.
- Collaboration et synergies des services de pédiatrie et de l'adulte des HUG.

La réponse de chaque enfant et adolescent au traitement proposé est un aspect crucial dans la recherche contre le cancer de l'enfant : il existe des déterminants génétiques propres à chaque individu qui modifient la réponse aux traitements et ses conséquences à court ou à long terme. Il s'agit donc de **déterminer la variabilité génétique** (polymorphismes) **chez les enfants cancéreux** afin d'établir la présence d'association entre les génotypes et phénotypes observés. Par cet outil, nous pourrions évaluer précisément la dose nécessaire de médicament pour chaque patient, qui combinerait l'efficacité par son effet anticancéreux et le moins d'effets indésirables possibles.

Nous venons de mettre en évidence un lien entre la **pharmacocinétique (dose du médicament) et la pharmacogénétique (variabilité génétique individuelle)** permettant de **mieux définir la dose d'un médicament contre le cancer en prenant en compte la génétique individuelle des patients** dans les cas de leucémie.

Nous aimerions maintenant étudier plus de gènes en même temps et de définir les interactions gène-gènes chez un même individu, lesquels pourraient nous permettre de mieux comprendre la variabilité inter-individuelle dans la réponse à la chimiothérapie pour diminuer la toxicité tout en améliorant le taux de survie.

Pour ce faire, nous devons séquencer les génomes complets des patients pas seulement un gène par patient. Or, cette nouvelle technique reste, à ce jour, extrêmement onéreuse en raison, non seulement du matériel technique hautement spécialisé, mais également par l'intervention de bio-informaticiens et data managers pour l'analyse des différents séquençages.

Nous mettons en place un projet global d'onco-séquencage pour les HUG dont le Dr Marc Ansari est le leader. Ce projet spécifique international de « pharmaco-oncogénétique pédiatrique » pourrait ainsi faire partie d'un projet global aux HUG.

## ETUDE MONDIALE SUR L'ENFANT SOUFFRANT D'UNE LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË

### EN BREF:

- Lancement d'une étude à grande échelle chez les enfants recevant une transplantation de cellules souches, dans le traitement de leucémies lymphoblastiques aiguës.
- Etablissement d'une base de données internationales, avec CANSEARCH comme pivot central pour la Direction de l'étude.

L'EBMT lance une nouvelle étude internationale afin d'essayer de démontrer que nous pourrions supprimer la radiothérapie comme traitement de la leucémie au bénéfice d'une chimiothérapie moins toxique. Cette étude se nomme : «FORUM 2012 ALL SCTped: Allogreffe de cellules souches chez les enfants et les adolescents atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique» et débutera en 2013.

Grâce à cette étude nous allons pouvoir, avec une cohorte homogène et internationalement large, démontrer les liens entre la dose de médicaments et la survie/toxicité chez l'enfant avec une leucémie lymphoblastique aiguë, nécessitant une transplantation de cellules souches au niveau mondial. Une large base de donnée sera établie permettant de multiples études scientifiques.

Ce projet représente la plus grande étude en oncologie et hématologie chez des enfants recevant une transplantation de cellules souches dans le monde à ce jour. La Fondation CANSEARCH joue un rôle primordial dans cette étude.

## CREATION DU KIDS LIVER CANSEARCH GROUP

### EN BREF:

Création du *Kids Liver CANSEARCH Group*, lequel a pour objectif d'apporter des conseils transversaux dans tous les domaines liés au cancer du foie en Suisse.

En 2013, il est prévu de créer le **Kids Liver CANSEARCH Group**. Un groupe intégré au sein des HUG dont l'objectif est de traiter les enfants suisses ayant un cancer du foie.

Le groupe est multidisciplinaire incluant des oncologues renommés (leaders du groupe: PD Ansari (SIOPEL) et Dr Gumy-Pause), Dr Rougemont (Hématologue), le Professeur Wildhaber (chirurgien pédiatre), le PD McLin (gastroentérologue pédiatre), Dr Anooshiravani (radiologue pédiatre) et Dr Maibach, statisticien du groupe Européen des tumeurs du foie (SIOPLE).

Ce groupe naît d'une collaboration avec le centre suisse des maladies du foie sous la Direction du Professeur B. Wildhaber.

Les objectifs du groupe sont :

1. Centraliser la gestion des tumeurs du foie en Suisse;
2. Développement des réseaux (SIOPEL, COG etc...);
3. Recherches clinique et en laboratoire (au sein de *CANSEARCH research laboratory* et des laboratoires de chirurgie pédiatrique à la Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Genève) ;
4. Augmenter les participations dans les études internationales;
5. Augmenter par une approche multidisciplinaire, la qualité de la prise en charge des enfants atteints.

## REMERCIEMENTS

Un grand merci :

- **à vous donateurs, qui avez contribué au développement de la Fondation et à ses projets de recherche durant cette année.**

ALANNA & ERMITAGE, Monsieur et Madame Cynthia et Ivan ANDERSON SHOUKER, Monsieur Pedro ANTONINI, Monsieur et Madame Luc et Emmanuelle ARGAND, AS DU CARREAU, Madame Katia AUTIER, Monsieur Ivo BARBOSA, Monsieur Bénédicte FATIO, Madame Denise BERNASCONI, Famille Frédéric BINDER, Monsieur et Madame Hans et Barbara BOELSTERLI, Monsieur Tassel BOUET, BRIDGEWATER ASSOCIATES, CARGILL, Monsieur et Madame Tamara et Florian CARREL, Famille CASTRO-GARIN, Monsieur Pierre CHARLES, CHOCOLATS FAVERGER, Monsieur Pierre CLOUX, Monsieur et Madame Yves COHEN, Commune de MONTREUX, Monsieur Christophe CORTHAY, Madame Cathy DE LAME, Monsieur et Madame Daniel DEBONNEVILLE, Monsieur Jacques DIETRICH, Monsieur et Madame Romain et Stephanie DU GARDIER, Monsieur Eric FAVRE, Famille FEIGNEZ, Monsieur Nikolaos FRANGIDIS, Monsieur Peter CONRAD GAGE, Monsieur Florian GAUTIER, Monsieur George GELY, Famille Caroline GIRARDIN, Famille GOLAZ, Monsieur et Madame Albert GOWEN, Monsieur et Madame Lorenzo et Sabrina GRABAU, Monsieur Eric GRANT, Madame Annette GRANT, HAPPY HOUSE SARL, Madame Claire Dominique HAUSSMANN, Monsieur Harri IHRING, Monsieur Olivier JORDAN, Famille KALMAN-SARKIS, Monsieur et Madame Stefen KUSTER, Monsieur Laurent KYD, Madame Anne-Marie LABARINAS, Madame Audrey LE BARBIER, Monsieur Benoît LELIEUR, Madame Stéphane LORENZINI, LOTERIE ROMANDE, Madame Maria MARQUES, Madame Milvia MASSOCO, Madame Zuzana MAUS, Madame MERCANTONE, Monsieur et Madame Stephane et Annick MONNIER-RIVKINE, Monsieur Michel OLTRAMARE, PAROISSE TERRE SAINTE, Monsieur et Madame Marceline et Wilhelm PFORTNER, Famille PONSIGNON-CANTELE, Madame Rosario PRINCIPE, Madame Emmanuelle REICHENBACH, Monsieur von ROTEN, Madame Sophie Jouin RUMPF, Madame Marie-Rose SECCHI, Madame Agneta SEGESTRALE, Monsieur et Madame SELVATICO, Madame Noelle AUBERT SEREX, Familles SHERIDAN-OSTAN, Monsieur et Madame Jacques SIMONETTA, Monsieur et Madame Jacques STAEMPFLI, Madame Christiane STECK, Madame Anita STUCKELBERGER, Monsieur Andreas TOGGWYLER, Madame Mafalda TRABUCO, Monsieur von TSCHARNER, Monsieur Guy VAN EVEN, Madame Arielle WAGNER, Monsieur Patrick Michael WEHRLI, Monsieur Bruno WEIHS, Monsieur Ingegard WIKLUND, Monsieur et Madame Laurent WINKELMANN, Famille ZAHEDI, Monsieur Cédric ZUFFEREY.

- **à vous collaborateurs et bénévoles.**

Mme Stéphanie ANSARI, M. Etienne D'ARENBERG, M. Pierre BERNHEIM, M. Anthony BURELL, M. et Mme Ian CROMPTON, M. et Mme Gerald CROMPTON, M. Etienne EICHENBERGER, M. Thomas GOOSENS, Mme Sima JOLIAT, M. Abbas MASSIHA, Mme Valérie STECK, M. Marc STECK, M. Frédéric TOURNIER et David.

- **à toutes les associations, fondations et professionnels qui nous accompagnent.**

Action Sabrina, Courir...ensemble, Association Suisse romande des greffés de la moelle osseuse, ARFEC, Hôpiclowns, Happy Kids, Kiwanis club de Genève, Make-A-Wish, ARA, Les Pinceaux Magiques, As'tram, Etoile Filante.

- **à tous les parents des enfants de l'unité, aux médecins, infirmiers(ères) ainsi qu'à tous les collaborateurs de l'unité d'oncologie et hématologie pédiatrique des HUG.**

## **PARTENARIATS**

### **BANQUE**

Banque MIRABAUD & Cie,  
29, Boulevard Gorges-Favon,  
1204 Genève, Suisse

N° compte : 508397  
Swift : MIRACHGGXXX  
IBAN : CH10 0877 0000 0005 0839 7

### **SITE INTERNET**

NETOXYGEN (Jonathan ERNST)

### **CONSEILS POUR SITE INTERNET ET COMMUNICATION**

Benedetto URIO

### **LOGO**

Cyril CHAPUISAT

### **IMPRESSION MATERIEL DE COMMUNICATION**

BARBOSA Sarl (Xavier BARBOSA)

### **ENREGISTREMENT DE LA MARQUE**

INTELTECH SA

### **CASQUETTES**

COACHINFOGOLF, Pablo Della Santa

### **PHOTOGRAPHIES**

Karine BAUZIN

### **FILM**

POINTPROD

### **Groupe d'action EVENEMENTS ET SPONSORING**

Laurence BAGNOUD-ROTH, Caroline LEVY-PUDER

### **Groupe d'action RUN4CANSEARCH**

Monica FERNANDEZ, Bénédicte KUSTER et Christine SANDSTROM

### **Groupe d'action ARTGROUP**

Stéphanie ANSARI

### **Groupe d'action COMMUNICATION**

Lucie et David RIHS

### **Groupes d'action FRANCE ET GRANDE BRETAGNE**

Ian CROMPTON et Anthony BURREL



CANSEARCH contact et informations pratiques:  
6, Chemin Pont-Perrin, 1226 Genève - Tel: +41(0) 76 649 4563  
[info@cansearch.ch](mailto:info@cansearch.ch) - [www.cansearch.ch](http://www.cansearch.ch)