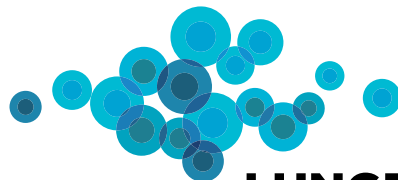


Jahres- bericht 2015



LUNGENKREBS
FORSCHEN FÜRS LEBEN

Kapitel 1

Jahresbericht

des

Präsidenten

1.1. Allgemeines

Unsere Stiftung kann auf ein erfreuliches Jahr 2015 zurückschauen, mit vielen positiven Entwicklungen und neu gestarteten Aktivitäten. Aufgrund der weiter angestiegenen Spendenbeiträge konnten wir die Zuwendungen an die Lungenkrebsforschung am UniversitätsSpital Zürich markant von CHF 252 772 im Vorjahr auf CHF 308 562 im 2015 erhöhen. Damit sind wir unserem Ziel, jedes Jahr nachhaltig gegen eine halbe Million Schweizer Franken an die Lungenkrebsforschung beizusteuern, einen weiteren Schritt nähergekommen.

Der Stiftungsrat hat seine ordentliche Stiftungsratssitzung am 23. Juni 2015 durchgeführt und dort den Jahresbericht 2014 mit der Jahresrechnung sowie dem Bericht unserer Kontrollstelle, KPMG, besprochen und genehmigt. Der Stiftungsrat hat sich anlässlich der ordentlichen Stiftungsratssitzung auch über die laufenden Geschäfte der Stiftung sowie über die Entwicklung der am Zentrum für Lungen- und Thorax-Onkologie am UniversitätsSpital Zürich mitfinanzierten Forschungsprojekte orientieren lassen.

Mit Schreiben vom 22. September 2015 hat die Aufsichtsbehörde (Amt für berufliche Vorsorge und Stiftungen des Kantons Zürich) den Jahresbericht und die Jahresrechnung 2014 genehmigt.

Der Stiftungsrat setzte sich Ende 2015 wie folgt zusammen:

- Dieter A. Enkelmann, Präsident*
CFO der Julius Bär Gruppe
- Dr. Marc Bär, Quästor*
Tierarzt
- Dorothy Dittler-Kohl
Selbständige Marketing & PR Fachfrau
- Francis Hodgskin
Rechtsanwalt

- Dr. Martin Kessler
Präsident des Verwaltungsrates der Kessler & Co AG
- Dr. Hans Rudolf Steiner*
Rechtsanwalt
- Prof. Dr. Walter Weder
Leiter der Klinik für Thoraxchirurgie und ärztlicher Co-Direktor des UniversitätsSpital Zürich

*kollektiv zu zweien zeichnungsberechtigt

Rechtsgrundlage der Stiftung ist die Stiftungsurkunde vom 18.4.2011.

Im Berichtsjahr 2015 hat sich der Stiftungsrat zu zwei weiteren Sitzungen getroffen, um die laufenden Geschäfte zu besprechen sowie die Forschungsbeiträge zu sprechen. Weitere Besprechungen fanden zwischen einzelnen Mitgliedern des Stiftungsrates zu verschiedenen Themen, insbesondere zur Vorbereitung der verschiedenen Anlässe, zur Koordination unserer Aktivitäten zur Gewinnung neuer SpenderInnen sowie zum weiteren Aufbau des CLUB statt. Als wichtigste Veranstaltung des Jahres organisierten wir wiederum ein Minisymposium am UniversitätsSpital Zürich, um unseren Spendern und weiteren interessierten Kreisen von uns unterstützte Forschungsprojekte im Bereich der Lungen- und Thorax-Onkologie zu erläutern.

Spenden und «CLUB - Freunde der Lungenkrebsstiftung»

2015 konnten wir wiederum - dank intensiver Mitarbeit der Stiftungsräte - sowohl die Anzahl der Spender erhöhen, als auch die Gesamtsumme der eingegangenen Spenden auf CHF 323 967 steigern. Der Ende 2014 aus der Taufe gehobene «CLUB - Freunde der Lungenkrebsstiftung» - mit dem Ziel des Zusammenbringens von gleichgesinnten Spendern mit einem längerfristigen Engagement von mindestens CHF 1000 pro Jahr - ist erfreulich gestartet. Bereits nach einem Jahr zählen wir über 40 Mitglieder. Wie angekündigt, kommen die CLUB-Mitglieder jährlich in den Genuss von zwei Veranstaltungen, die für die Stiftung kostenneutral sind, sowie gewisser anderer Vorteile.

Am CLUB-Beitritt interessierte Spender finden auf www.lungenkrebs-stiftung.ch nähere Informationen. Wir würden uns sehr freuen, auch Sie als Leserin/Leser unseres Jahresberichtes 2015 schon bald im CLUB willkommen heissen zu dürfen.

Der Stiftungsrat ist weiterhin bestrebt, eine nachhaltige und breite Stifterbasis zu schaffen und neben dem CLUB weitere Aktivitäten zu lancieren, welche diesem Ziel förderlich sind. Der Stiftungsrat hat sich weiter mit der Gewinnung von Legaten befasst, welche in der Geschichte der Stiftung eine wichtige Rolle gespielt haben. In den letzten Tagen des Geschäftsjahres 2015 erreichte uns dann auch die Meldung, dass wir von einer ehemaligen Patientin von Prof. Walter Weder im Testament mit einem substantiellen Legat bedacht worden seien. Da die gesetzlichen Fristen des Erbrechtes bei Jahresende noch liefen und noch unklar ist, wieviele Mittel die Stiftung erhalten wird, werden wir in unserem Bericht zum Jahre 2016 darüber Rechenschaft ablegen.

Symposium 2015

Am Symposium vom 12. November 2015 im Universitäts-Spital Zürich konnten wir eine grössere Anzahl SpenderInnen und InteressentInnen als im Vorjahr willkommen heissen. An diesem Mini-Symposium wurden zwei medizinische Schlagwörter konkret vorgestellt: Die «personalisierte Medizin» und die «Immuntherapie» im Zusammenhang mit Lungenkrebs.

Professor Gregor Zünd, Direktor Forschung und Lehre am Universitäts-Spital Zürich, eröffnete das Symposium mit eindrucklichen Zukunftsaussichten und vielen Facts rund um das Universitäts-Spital und seinen weltweiten, ausgezeichneten Ruf. Professor Walter Weder, Klinikdirektor für Thoraxchirurgie, Professor Rolf A. Stahel, Leitender Arzt an der Klinik für Onkologie, sowie Frau Dr. Alessandra Curioni und Frau Professor Dr. Isabelle Schmitt-Opitz und ihre Teams haben eindrucklich den Weg eines Patienten von der Diagnostik bis zur Behandlung aufgezeigt. Ein weiteres Highlight waren sicherlich die äußerst einfühlsamen und höchst interessanten Patienten-Interviews, die von Frau Dr. Curioni geführt wurden. Das Publikum war tief beeindruckt.

Die Themen «personalisierte Therapie» und die «Förderung der Immunabwehr» bei Lungenkrebs wurden anschaulich und publikumsgerecht erläutert, so dass die Teilnehmer einen guten Einblick in die moderne, personalisierte und zunehmend individualisierte Lungenkrebsforschung bekamen. Anhand der Patienten-Interviews wurde eingehend erklärt, wie es heute möglich ist, die Behandlung auf den einzelnen Patienten zuzuschneiden. Und zwar so, dass die Ärzte anhand der Tumor-Ausdehnung und den spezifischen Eigenheiten des Krebsgewebes eine präzise ausgerichtete Therapie definieren können. Besonders spannend war auch die Aufzeichnung, wie dieses professionelle Team am Universitäts-Spital Zürich die modernen Methoden der Chirurgie, Radiotherapie und Onkologie mit der vielversprechenden Immuntherapie verknüpfen, d.h. wie körpereigene Abwehrkräfte für den Kampf gegen Tumore aktiviert werden können.

Das Symposium wurde nochmals grosszügig von den «Helvetia Versicherungen», St. Gallen, als Nachfolgesellschaft der «Nationale Suisse», Basel, unterstützt, was uns wiederum erlaubte, die Veranstaltung kostenneutral durchzuführen. Wie in den Vorjahren generierte das Symposium namhafte Spenden für unsere Stiftung. In der Zwischenzeit konnten wir einen neuen Sponsoring-Vertrag mit der «CSS Versicherung», Luzern, unterschreiben, welche sich freundlicherweise bereit erklärt hat, unser jährliches Symposium in den nächsten drei Jahren finanziell und ideell zu unterstützen. Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit der «CSS Versicherung» und danken ihr für ihr Engagement.

Weitere Veranstaltungen

Wie vor einem Jahr anlässlich der Gründung des «CLUB – Freunde der Lungenkrebsforschung am Universitäts-Spital» – angekündigt, konnten wir die CLUB-Mitglieder bereits auf den 6. Mai 2015 in die Dozentenkantine der ETH Zürich zum jährlichen CLUB-Nachessen mit Professoren, Forschungsteam und Stiftungsratsmitgliedern einladen. Neben der einmaligen Sicht über die Stadt Zürich erlebten die Gäste einen gemütlichen Abend mit einem interessanten Vortrag von Stephan Sigrist von W.I.R.E., einem interdisziplinären Think Tank in Zürich, sowie mit hochstehender musikalischer Begleitung am Flügel durch Dr. Wolfgang Jungraithmayr, Arzt am Thoraxzentrum, USZ. Auch dieser Anlass war – dank einem Sponsoring durch die Firma «Kessler & Co AG», Zürich – für die Stiftung kostenneutral.

Der Rundgang im Forschungslabor des Lungen- und Thorax-Onkologiezentrums des UniversitätsSpitals Zürich mit anschliessendem Lunch in der Kantine am 2. Juli 2015 bot den rund 30 teilnehmenden CLUB-Mitgliedern einen vertieften Einblick in die Tätigkeit der Klinik für Thoraxchirurgie sowie den direkten Dialog mit den Ärzten. Dieser Anlass wird nun jährlich stattfinden.

Am Samstag, 19. September 2015 war es endlich soweit: Lakeside School, Kids und Ärzte des UniversitätsSpitals Zürich rannten für die Lungenkrebsforschung am Greifensee-Lauf 2015! Dank der aufwändigen Vorbereitung durch unsere Stiftungsrätin Dorothy Dittler in Zusammenarbeit mit dem «Parents Club» der Lakeside School, Küsnacht, waren an diesem Tag 35 motivierte Schulkinder «in den Startlöchern» und freuten sich, am Greifensee-Lauf teilzunehmen. Das Wetter machte für einmal auch mit, und so stand einem grandiosen, sportlichen Tag nichts im Wege. Es war eine ganz spannende und freundschaftliche Erfahrung, die wir auf jeden Fall auch 2016 wiederholen wollen. Eltern, Freunde, Bekannte der einzelnen Kids konnten auf unserer Website auf ihre Favoriten tippen und gleichzeitig an unsere Stiftung spenden. So kamen der Lungenkrebsforschung am UniversitätsSpital Zürich dank dieser tollen Aktion fast CHF 10 000 zugute. Die Schüler hatten grosse Freude am Anlass und bekamen fürs Mitmachen ein T-Shirt und eine praktische Getränke-Kühlflasche. Wir bedanken uns sehr herzlich bei den Kindern für ihren wunderbaren Einsatz und natürlich auch bei den Eltern, «Parents Club»-Vertretern und allen Fans und Mitspendenden!

Unterstützte Forschungsprojekte

Die Mission der Stiftung für angewandte Krebsforschung ist die Unterstützung von Forschungsarbeiten zur verbesserten Behandlung von Patienten im Bereich der Thoraxonkologie. Calretinin ist ein diagnostischer Marker für des Pleuramesotheliom. Ein Verlust der Expression ist assoziiert mit einer ungünstigen Prognose. Es gelang uns nachzuweisen, welche Transkriptionsfaktoren die Expression von Calretinin regulieren. Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) und mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) sind Enzyme mit zentraler Bedeutung für das Überleben von Zellen. Wir haben nachgewiesen, dass deren Hemmung bei Zellen des malignen Pleuramesothelioms zum Wachstumsstillstand führt, wobei eine Hemmung der Autophagie als Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht.

Dank

An dieser Stelle möchte ich meinen Kollegen vom Stiftungsrat sowie den involvierten Mitarbeitern des von uns mitunterstützten Labors für Molekulare Onkologie unter der Leitung von Prof. Rolf A. Stahel, Leitender Arzt an der Klinik für Onkologie, sowie Prof. Walter Weder, Klinikdirektor für Thorax-Chirurgie und den involvierten Mitarbeitern des Lungen- und Thorax-Onkologie-Zentrums am UniversitätsSpital Zürich, für die gute Zusammenarbeit sowie die tatkräftige Unterstützung der Anliegen unserer Stiftung danken. Die Stiftung wird durch Claudia Koberg, Mitarbeiterin von Prof. Walter Weder am UniversitätsSpital Zürich, freundlicherweise administrativ unterstützt.

Ausblick

Auch im Jahr 2016 werden wir wieder ein Mini-Symposium im UniversitätsSpital Zürich veranstalten: am Mittwochabend, 23. November. Wir freuen uns schon jetzt auf ein zahlreiches Publikum und die interessanten Vorträge zu ausgewählten Aspekten der von uns mitfinanzierten Forschungsprojekte.

Auch in Zukunft wollen wir Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs und anderen bösartigen Erkrankungen in der Brusthöhle Hoffnung geben. In den nächsten Jahren besteht die Chance, die Überlebenszeit auch beim Lungenkrebs massiv zu verlängern. Dazu braucht es aber Forschung, und diese benötigt finanzielle Unterstützung. Bitte helfen Sie uns, dieses Ziel zu erreichen. Leisten auch Sie einen wertvollen Beitrag, um den Lungenkrebs in die Schranken zu weisen! Wir danken Ihnen.

Zürich, im Juni 2016



Dieter A. Enkelmann,
Präsident des Stiftungsrates

1.2. Tätigkeitsbericht 2015

Krebsforschung der Klinik für Thoraxchirurgie und des Labors für Molekulare Onkologie, Lungen- und Thoraxonkologiezentrum, am Universitätsspital Zürich (Zusammenfassung)

Lungen- und Thoraxonkologiezentrum des UniversitätsSpitals Zürich

Die enge Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten erlaubt, dass Patienten mit Lungenkrebs, Pleuramesotheliom oder anderen bösartigen Tumoren des Brustraumes optimal in unserem Zentrum abgeklärt und behandelt werden. Die klinische Betreuung der Patienten steht im Vordergrund aber gleichzeitig messen wir der Forschung einen sehr hohen Stellenwert bei, damit die neuen Erkenntnisse unmittelbar in die Behandlung der Patienten einfließen können. Unsere Forschungstätigkeit, die international anerkannt ist, ermöglicht uns nicht nur den Kontakt mit vielen Spezialisten in der ganzen Welt, sondern auch den Zugang zu neuen Medikamenten oder Behandlungsmöglichkeiten, bevor sie auf dem Markt etabliert sind. Das Zentrum wird geleitet von Prof. Walter Weder, Direktor der Klinik für Thoraxchirurgie und Prof. Rolf Stahel, Leitender Arzt der Klinik für Onkologie. Im Berichtsjahr konnten verschiedene Projekte, die von der Stiftung freundlicherweise unterstützt wurden, wesentliche Fortschritte erzielen.

Forschungsberichte

Subproject 1

Preclinical malignant pleural mesothelioma models to accelerate clinical research on targeted therapies (Lead: Emanuela Felley-Bosco)

Präklinische Modelle zum malignen Pleuramesotheliom (MPM)

Die Behandlung des malignen Pleuramesothelioms (MPM) wird durch eine hohe Therapieresistenz gegenüber konventioneller Chemo- und Strahlentherapie erschwert. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, neue Therapiemethoden zu entwickeln und zu verstehen, weshalb manche Tumoren resistenter sind als andere.

In diesem Projekt haben wir uns mit den Enzymen (Katalysatoren chemischer Reaktionen im Körper) Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) und mammalian Target Of Rapamycin

(mTOR) beschäftigt, welche eine wichtige Rolle in zellulären Schlüsselfunktionen, wie z.B. Zellwachstum, Zellvermehrung und Zellwanderung spielen. Die Aktivität dieser beiden Enzyme wird durch Wachstumsfaktoren, Veränderung des Energiehaushaltes und Sauerstoffkonzentration der Zelle moduliert. Veränderungen in der Aktivität haben einen dramatischen Effekt auf das Wachstum und die Teilung von Zellen, was die Entstehung von Krebs zur Folge haben kann. Auch im MPM ist die Aktivität dieser beiden Enzyme verändert und es konnte in Zellkultur-Modellen gezeigt werden, dass die Zellen mit höherer Empfindlichkeit auf Inhibitoren der PI3K und mTOR reagieren.

In klinischen Studien gegen Brust-, Prostata- und Kolonkrebs werden zurzeit zwei Medikamente, NVP-BE235 (Novartis) und GDC-0980 (Roche), welche PI3K und mTOR inhibieren, mit vielversprechenden Resultaten eingesetzt.

In unserem Projekt haben wir nun diese beiden Medikamente an einer breiten Palette von Mesotheliom-Zelllinien im Labor getestet. Die Behandlung mit diesen Medikamenten führte in einigen Zelllinien zu einem Stopp der Zellvermehrung, während andere Zelllinien der Behandlung gegenüber resistent waren. In weiteren detaillierten Untersuchungen fanden wir dann heraus, dass die PI3K/mTOR Inhibitoren Autophagie induzieren und dass dieser Mechanismus für die Resistenzentwicklung verantwortlich ist.

Autophagie ist ein Prozess mittels dem die Zellen eigene Bestandteile abbauen und recyceln, um gerade in Zeiten von Nährstoffmangel oder Stress, z.B. durch die Behandlung mit Medikamenten ausgelöst, neue Energie zu gewinnen und zu überleben. Wir konnten in unseren Versuchen zeigen, dass es möglich war resistente Mesotheliomzellen wieder empfindlicher für die Behandlung mit den PI3K/mTOR-Inhibitoren zu machen, wenn gleichzeitig auch der Prozess der Autophagie und damit dieser Überlebensmechanismus unterdrückt werden.

Dieses vielversprechende Ergebnis zeigt, dass Autophagie eine wichtige Rolle in der Therapieresistenz spielen kann und, dass weitere Untersuchungen dieses Mechanismus notwendig und gerechtfertigt sind, um in Zukunft eventuell in der Lage zu sein auch resistente Tumoren erfolgreicher zu behandeln.

Literatur:

Echeverry E, Ziltener G, Barbone D, Weder W, Stahel RA, Courtney Broaddus V, Felley-Bosco E. Inhibition of autophagy sensitizes malignant pleural mesothelioma cells to dual PI3K/mTOR inhibitors. *Cell Death and Disease, Cell Death Dis.* 2015 May 7;6:e1757. doi:10.1038/cddis.2015.124. PubMed PMID: 25950487.

Barbone D, Follo C, Echeverry N, Gerbaudo VH, Klabatsa A, Bueno R, Felley-Bosco E, Broaddus VC. Autophagy Correlates with the Therapeutic Responsiveness of Malignant Pleural Mesothelioma in 3D Models. *PLoS One.* 2015 Aug 18;10(8):e0134825. doi: 10.1371/journal.pone.0134825. PMID: 26284517; PMCID: PMC4540424

Subproject 2

Investigate the regulation of calretinin expression in MPM
(Lead: Emanuela Felley-Bosco)

Untersuchung der Calretinin Expression bei MPM

Calretinin ist ein kalziumbindendes Protein, welches in Mesotheliomen überexprimiert ist. Es wird seit langem als Biomarker für die Bestimmung von Mesotheliomen benutzt. Calretinin ist auch ein prognostisch günstiger Faktor.

Unser Ziel war es herauszufinden, wie Calretinin exprimiert wird, um zu verstehen, warum die Prognose schlechter ist, wenn es nicht exprimiert wird. Durch die Steuerung des Transkriptionsstartes wird die generelle Entscheidung gefällt, ob das Gen exprimiert wird oder nicht, und zum Teil auch schon, wie viele mRNA-Moleküle entstehen sollen. Diese Entscheidung wird an den regulatorischen Sequenzen gefällt. Es handelt sich um Bereiche der DNA, die in unmittelbarer Nähe des Gens oder auch weiter weg liegen können (Promotor), die jedoch selbst nicht transkribiert werden. An diese regulatorischen Sequenzen können Proteine (Transkriptionsfaktoren) binden, welche es der Zelle ermöglichen Gene durch einen grundlegenden Mechanismus an- oder abzuschalten. Ein Transkriptionsfaktor welcher die Bindung der RNA-Polymerase fördert wird als Aktivator bezeichnet.

Wir haben die Transkriptionsfaktoren NRF-1 und E2F2 als Aktivatoren für Calretinin identifiziert und haben zudem untersucht, ob die Calretinin-Expression zellzyklusabhängig ist. Unsere Ergebnisse werden dazu beitragen zu verstehen warum die Prognose schlechter ist, wenn Calretinin nicht exprimiert ist.

Literatur:

Kresoja-Rakic J, Kapaklikaya E, Ziltener G, Dalcher D, Santoro R, Christensen BC, Johnson KC, Schwaller B, Weder W, Stahel RA, Felley-Bosco E Identification of cis- and trans-acting elements regulating calretinin expression in mesothelioma cells. *Oncotarget*, in press, DOI: 10.18632/oncotarget.7114

Subproject 3

Biomarkers with enzymatic activities for improved risk stratification of lung cancer patients
(Lead: Sven Hillinger, Stephan Arni)

Biomarker mit enzymatischen Aktivitäten für eine verbesserte Risikostratifizierung von Patienten mit Lungenkrebs

Im Rahmen unseres langfristigen Forschungszieles, Biomarker (spezifische Oberflächenmerkmale zur Erkennung von Tumorzellen) im Gewebe eines Tumorpatienten zu finden, ist es uns in einer Entdeckungsphase mit 40 Tumorproben mittels massenspektrometrischer (MS) Protein-Analyse gelungen, zwei vielversprechende Biomarkerkandidaten in der Familie der Serin-Hydrolasen zu bestimmen, welche eine signifikant bessere Vorhersage der biologischen Aggressivität des Tumors bei gleichem TNM-Stadium zulassen. Zur Validierung dieser beiden und Untersuchung weiterer 90 Enzymkandidaten unter Verwendung von je 100 Tumorgewebeproben im frühen und späten Stadium des Lungenkrebs, entwickelten wir zunächst in Zusammenarbeit mit der ETH unter der Leitung von Prof. Ruedi Aebersold eine neue massenspektrometrische Methode (SWATH-MS), zur Enzymaktivitätsanalyse. Im Rahmen einer Pilotstudie haben wir dieses Enzymaktivität-SWATH-MS für Serin-Hydrolasen durchgeführt und die Protokollimplementierung getestet. Die Analyse des geplanten Probensets steht unmittelbar bevor. Die detektierten Unterschiede in den Enzymaktivitäten erschliessen neue Möglichkeiten in der Identifikation neuer therapeutischer Ziele in der Lungenkrebsbehandlung. Eine Korrelation der erhaltenen Biomarker-Daten mit detaillierten Follow-up Daten der Patienten, wird uns erlauben ein bisher einheitliches Patientenkollektiv in Gruppen mit unterschiedlichem Risiko in Bezug auf Behandlungsansprechen und Überleben einzuteilen.

Subproject 4

Next Generation Sequencing of Malignant Pleural Mesothelioma for Therapy Response Prediction
(Lead: Isabelle Schmitt-Opitz)

«Next Generation Sequencing» ist eine Technik der DNA Sequenzierung, um ein Therapieansprechen beim Malignen Pleuramesotheliom zu bestimmen.

Das Maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein aggressiver Tumor, welcher vor allem durch Asbest ausgelöst wird und nach einer Latenzzeit von ca. 40 Jahren innerhalb kurzer Zeit nach der Diagnose zum Tod führt. Die Lebenszeit der Patienten kann durch eine Chemotherapie mit anschließender Operation verlängert werden, allerdings zeigt die chemotherapeutische Behandlung nur bei ca. 30-40% der Patienten eine Wirkung. Daher ist es das Ziel dieses Projektes, auf genomischer Basis nach Markern zu suchen, welche prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed sind.

Hierzu wurden retrospektiv Patienten des USZ ausgewählt, welche nach der Diagnose am USZ mit Cisplatin (Cis) und Pemetrexed (Pem) behandelt und anschliessend operiert wurden. Es erfolgte eine zufällige Einteilung in eine Testkohorte und eine Validierungskohorte. Von den Patienten liegt sowohl normales Gewebe als Kontrolle, sowie Tumorgewebe aus der Diagnose (chemonaiv, genannt «Phase 1») und aus der Operation (nach Behandlung mit Cis/Pem, «Phase 2») vor. Bei einigen Patienten konnte zudem ein Rezidiv festgestellt werden («Phase 3»). Alle Gewebe wurden mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet (FFPE-Gewebe).

Durch Literatur- und Datenbankrecherche (COSMIC database) trugen wir die 30 am häufigsten mutierten Gene im MPM zusammen. Anschliessend erstellten wir mit Hilfe der Life Technologies Software ein Sequenzierpanel, dessen Amplikons über 93% der kodierenden Regionen dieser 30 Gene abdeckt («MPM Panel», siehe Abbildung 1).

Aus dem FFPE-Gewebe wurden Stenzen entnommen, DNA isoliert und mit dem MPM-Panel Amplikon-Bibliotheken erstellt. Diese wurden anschliessend unter Einsatz der neuesten «Hi-Q»-Technologie auf der Ion Proton Plattform (Life Technologies) sequenziert. Die nötige Tiefe der Amplikon-Abdeckung wurde durch Vorversuche auf über 5000x festgelegt. Detektierte somatische Mutationen wurden bei einer Allelfrequenz von über 10% mit Sanger-Sequenzierung verifiziert.

Bislang konnten 22 Patienten erfolgreich sequenziert werden. Die häufigsten somatischen Mutationen wurden in den Genen NF2 (10/22 Patienten) und BAP1 (5/22) festgestellt (siehe Abbildung 2). In den meisten Fällen waren diese Mutationen in allen Phasen vorhanden und zeigten eine hohe Allelfrequenz. Dies deutet auf eine tumorevolutionär frühe und damit wichtige Rolle dieser Mutationen hin. Weniger häufig konnten Mutationen in EGFR (1/22), FBXW7 (2/22), REV3L (1/22), LATS2 (1/22), TERT (1/22) und TP53 (2/22) detektiert werden.

Im nächsten Schritt planen wir, diese gefundenen Genveränderungen nun mit den klinischen Daten der Patienten zu verknüpfen und so Marker zu finden, die signifikant mit dem Ansprechen auf die Chemotherapie korrelieren.

Eingereichte Zusammenfassung für einen Vortrag bei der 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP)

Tracking the Clonal Origin and Genetic Heterogeneity of Malignant Pleural Mesothelioma K. Oehl1, B. Vrugt1, U. Wagner1, A.J. Christiansen1, M. Rechsteiner1, Q. Zhong1, M. Mee-rang2, M.B. Kirschner2, W. Weder2, I. Opitz2, P.J. Wild1 1. University Hospital Zurich, Institute of Surgical Pathology, Zurich, Switzerland, 2. University Hospital Zurich, Division of Thoracic Surgery, Zurich, Switzerland

Background

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is a rare but aggressive neoplasm with a median life expectancy is around 12 months, despite widely used multimodal treatment efforts including chemotherapy followed by surgery. In addition, no effective second-line treatment could be established so far for patients with MPM. To investigate the underlying mechanisms of MPM development leading to treatment resistance, the objective of this study was to track the clonal origin and to investigate the intra-tumor heterogeneity of MPM at different time points during treatment.

Methods

A cohort of MPM patients undergoing treatment with Cisplatin and Pemetrexed followed by surgery were chosen for analysis. DNA was isolated from FFPE samples which were taken at the initial treatment-naïve biopsy (referred to as phase 1), at extrapleural pneumonectomy after combined induction chemotherapy (phase 2) and at relapse (phase 3), followed by ultra-deep targeted amplicon sequencing. For this purpose, based on a systematic literature review, a custom-designed MPM-specific sequencing panel was established, targeting the coding sequence of the 30 most frequently mutated genes in MPM. Analysis was conducted following internally established guidelines for diagnostic sequencing.

Results

Sequencing revealed high intra-tumor heterogeneity between and even within the three different phases. In some samples, an accumulation of private mutations occurred in phase 2. Only very few mutations could be found in every phase analyzed. One of them is a possible driver mutation in exon 8 of NF2 that leads to an amino acid change as well as to a truncation of the protein.

Conclusions

Our results indicate a very high heterogeneity within the same tumor tissue and between the samples taken at different time points during the course of disease. This is especially evident in the surgical samples taken after chemotherapy, which could be explained by the high selective pressure in favor of chemo-resistant tumor cell populations. Altogether the high heterogeneity could explain the relatively poor response rates to chemotherapy in MPM patients and probably limits the efficacy of future targeted therapies. However, targeting the possible driver mutations, for example in NF2, could be a promising approach for the personalized treatment of MPM.

Forschungszusammenarbeiten international

- European Thoracic Oncology Platform (ETOP):

Prof. Stahel ist Präsident und Prof. Weder Mitglied des Stiftungsrates dieser Stiftung mit Sitz in Bern mit dem Ziel des wissenschaftlichen Austausches und der Forschungsförderung auf dem Gebiet des Lungenkrebses und anderer Thoraxmalignome. Das Sekretariat der Stiftung befindet sich im Labor für Molekulare Onkologie. Die Stiftung umfasst über 50 Forschungsgruppen und Institute aus 18 Ländern. Gemeinsame Forschungsprojekte sind das Projekt «Lungscape», eine Datenbank zur Korrelation von molekularpathologischen Befunden mit klinischen Daten von 2400 operierten Lungenkarzinomen aus 16 zumeist europäischen Zentren, und eigene europäische klinische Studien.

- Spanish Lung Cancer Study Group, Barcelona:

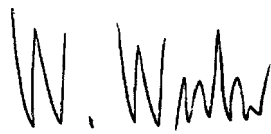
Prof. Rafael Rosell

- Division of Thoracic Surgery, Toronto General Hospital:

Marc de Perrot



Prof. Dr. med. R.A. Stahel
Weder



Prof. Dr. med. Walter
Weder

Zuwendungen der Stiftung für angewandte Krebsforschung

Die hiervor umschriebenen Forschungsprojekte konnten dank der Stiftung für angewandte Krebsforschung durchgeführt werden. Die aufgeführten Mitarbeiter wurden teilweise ebenfalls durch unsere Stiftung unterstützt.

Details zu den Beitragsleistungen der Stiftung für angewandte Krebsforschung sind in der Jahresrechnung ersichtlich.

Kapitel 2

Jahres-

abschluss

per 31.

Dezember

2015

2.1. Allgemeine Bemerkungen

Im Berichtsjahr überwiesen wir einen Forschungsbeitrag von CHF 358 562 (Vorjahr CHF 252 772) an das Zentrum für Thoraxchirurgie sowie das Labor für Molekulare Onkologie, unserem Partner am Universitätsspital Zürich (USZ). Der Spendeneingang war 2015 um rund CHF 110 000 höher als im Vorjahr (CHF 323 967 vs. 213 328), ebenfalls war der realisierte Kurserfolg auf unseren Anlagen im Betrag von CHF 14 841 leicht höher als 2014. Bei gleichzeitig beinahe unveränderten Kosten für Verwaltung und Werbung (CHF 27 632 vs. CHF 27 348) sind nun unsere Unkosten mit 8.5% unter unserer Zielmarke von 10% der Spendeneingänge. Dies vergleicht sich vorteilhaft mit den Angaben der ZEWO, wonach eine durchschnittliche Stiftung/ein Hilfswerk Unkosten von 21% aufweist (13% Administration plus 8% für Mittelbeschaffung).

Bei Betrachtung der Spendeneingänge fällt neben der äusserst grosszügigen Zuwendung der Polianthes Foundation (CHF 150 000) die ausgewogene Verteilung der Erträge auf:

- CHF 41 071 Spende der Regula-Stiftung und Sponsoring
des Symposiums im November durch die
Helvetia Versicherungen
- CHF 36 727 Spenden aus Todesfällen
- CHF 35 771 allgemeine Spenden
- CHF 60 397 Beiträge Clubmitglieder

Damit ist unsere Spendenbasis breit abgestützt. Die Entwicklung der Clubmitgliedschaften ist äusserst erfreulich. Die 46 Clubmitglieder per 31.12.2015 sind mehrheitlich bereit, uns mittel- bis längerfristig zu unterstützen und sind damit ein wichtiger Faktor für die nachhaltige Finanzierung unserer Stiftung.

Unsere einzige Depotposition, Anteile des DWS Fonds Aktien Schweiz, verkauften wir im ersten Halbjahr 2015. Aufgrund des tiefen Zinsumfeldes und der hohen Aktienbewertungen halten wir per 31.12.2015 eine Liquiditätsquote von 100%, was gemäss unseren Anlagerichtlinien zulässig ist. Die Nettorendite auf dem Kapital entspricht 0.16%.

Im Dezember 2015 erreichte uns die Nachricht, dass Anita Holliger, eine Patientin von Prof. Walter Weder, verstorben sei und uns ein grosszügiges Vermächtnis hinterlassen werde. Genauere Zahlen werden wir 2016 erfahren. Der Trauerfamilie sprechen wir auch an dieser Stelle unsere tiefe Anteilnahme aus.

Es sei an dieser Stelle allen Spenderinnen und Spendern, Gönnerinnen und Gönnern sowie allen Clubmitgliedern für jeden Beitrag ganz herzlich gedankt.

Zürich, im Juni 2016

Dr. Marc Bär,
Quästor des Stiftungsrates

Kantonales Steueramt Zürich
Bestätigung der Steuerbefreiung

Unter Bezugnahme auf Ihre telefonische Anfrage vom 27. Juni 2000 bestätigen wir Ihnen, dass die Stiftung für angewandte Krebsforschung mit Sitz in Zürich mit Verfügung der Finanzdirektion vom 23. März 1983 wegen Verfolgung von gemeinnützigen Zwecken gestützt auf § 16 lit. d aStG von der Steuerpflicht befreit wurde (AFD 83/10 119). Die Befreiung ist nach wie vor in Rechtskraft und stützt sich heute auf § 61 lit. f des per 1. Januar 1999 revidierten Steuergesetzes.

Im Kanton Zürich steuerpflichtige natürliche und juristische Personen können gemäss § 32 lit. b bzw. 65 lit. c StG freiwillige Geldleistungen an die Stiftung bis zu insgesamt 20% der um die Aufwendungen verminderten steuerbaren Einkünfte bzw. bis zu 20% des Reingewinns in Abzug bringen.

Kantonales Steueramt Zürich
Abteilung Rechtsdienst
Der juristische Sekretär
Dr. F. Erb
27. Juli 2000

2.2. Bilanz

per 31. Dezember 2015

Bilanz per 31. Dezember	2015	2015	2014
	in %	CHF	CHF
AKTIVEN			
Umlaufvermögen			
Flüssige Mittel			
- Postcheckguthaben	41%	84 663.00	77 654.40
- Bank Julius Bär & Co. AG	59%	119 818.67	93 428.62
Wertschriften	0%	0.00	31 464.00
Total AKTIVEN	100%	204 481.67	202 547.02
PASSIVEN			
Kurzfristiges Fremdkapital			
Passive Rechnungsabgrenzungen		6 340.00	6'300.00
Total kurzfristiges Fremdkapital		6 340.00	6 300.00
Zweckgebundene Stiftungsmittel		50 000.00	130 000.00
Total langfristiges Fremdkapital		50 000.00	130 000.00
Eigenkapital			
Stiftungskapital per 1.1.		66 247.02	66 247.02
Auflösung/Zuweisung zweckgebundene Stiftungsmittel		130 000.00	(130 000.00)
Jahresgewinn/verlust		(48 105.35)	(55 833.30)
Total Eigenkapital per 31.12.		148 141.67	66 247.02
Total PASSIVEN		204 481.67	202 547.02

2.3. Betriebsrechnung

vom 1. Januar bis 31. Dezember 2015

Betriebsrechnung vom 1. Januar bis 31. Dezember	Details im Anhang	2015	2014
		CHF	CHF
ERTRAG			
Ertrag aus Spenden			
Spenden allgemein	Ziff. 1	60 771.35	115 917.30
Spenden in memoriam	Ziff. 2	36 726.80	5 460.00
Spenden CLUB Mitgliedschaften	Ziff. 3	60 397.45	0.00
Spende Polianthes Foundation		150 000.00	0.00
Spende Regula-Stiftung, Niederhasli		16 071.00	16 950.40
Spende Research Support Foundation		0.00	25 000.00
Spende Georg + Bertha Schwyzer Winiker Stiftung		0.00	50 000.00
Total Ertrag aus Spenden		323 966.60	213 327.70
AUFWAND			
Forschungsbeiträge	Ziff. 4	(358 562.00)	(252 772.35)
Verwaltungsaufwand allgemein	Ziff. 5	(23 780.60)	(27 348.30)
Sponsoring und Werbung		(3 850.94)	0.00
Total AUFWAND		(386 193.54)	(280 120.65)
Ertrag aus Vermögenswerten			
Zinsertrag aus Flüssigen Mitteln		0.00	5.90
Zinsertrag aus Wertschriften		0.00	12.58
Realisierter Kurserfolg aus Wertschriften		14 841.00	13 313.30
Bank- und Postspesen		(140.60)	(140.10)
Aufwand für Handelsgebühren		(578.81)	(2 232.03)
Total Ertrag aus Vermögenswerten		14 121.59	10 959.65
Jahresgewinn/verlust		(48 105.35)	(55 833.30)

2.4. Details zur Jahresrechnung

per 31. Dezember 2015

I. Stiftungszweck

Die Stiftung bezweckt die Förderung der Krebsforschung, insbesondere im Bereich der Thorax-Onkologie am Universitätsspital Zürich. Die Stiftung beschäftigt keine Mitarbeiter.

II. Angaben über die in der Jahresrechnung angewandten Grundsätze

Die vorliegende Jahresrechnung wurde gemäss den Vorschriften des Schweizer Gesetzes, insbesondere der Artikel über die kaufmännische Buchführung und Rechnungslegung des Obligationenrechts (Art. 957 bis 963b) erstellt.

Anhang zur Jahresrechnung	2015	2014
	CHF	CHF
1. Details zu Spenden allgemein		
Helvetia Versicherungen, St. Gallen	25 000.00	25 000.00
Hans Meili, lic.oec., Niederlenz	8 000.00	8 000.00
Übrige	27 771.80	82 917.30
Total Spenden allgemein	60 771.80	115 917.30
2. Details zu Spenden in memoriam		
In memoriam Catherine Deucher	36 376.80	0.00
In memoriam Elsbeth Meyer-Bär	200.00	0.00
In memoriam Dr. Peter Blöchlinger	100.00	0.00
Übrige	50.00	5 460.00
Total Spenden in memoriam	36 726.80	5 460.00

Anhang zur Jahresrechnung	2015	2014
	CHF	CHF
3. Details zu CLUB Mitgliedschaften		
Diverse Spendeneingänge	60 397.45	0.00
Total Spenden aus CLUB Mitgliedschaften	60 397.45	0.00

Clubmitglieder 2015:

Familie Auerbach, Zürich	Francis Hodgskin, Zürich	Dr. Hans Rudolf Steiner, Küsnacht
Marc und Lotte Bär, Zürich	Hans Imholz Stiftung, Zollikon	Stiftung P. + A. Guggenheim
Martin Bisang, Küsnacht	Klaus Jakob, Rüschtikon	Ascarelli, Zürich
Bea Blum, Hinteregg	Dr. Martin Kessler, Zumikon	Stiftung Fredy und Hanna
Hans und Christine Bodmer, Rüschtikon	Monika Kessler, Zumikon	Neuburger-Lande, Zürich
René und Susanne Braginsky Stiftung, Zürich	Robert Philip Kessler, Zumikon	Brigit Stokar, Zürich
Cataldo Castagna, Brüttsellen	Walter B. Kielholz Foundation, Zürich	Ulrich Stüssi, Herrliberg
Konrad A. Deucher, Rapperswil	Balthasar Meier, Erlenbach	Ines Syz, Zollikon
Dittler Consulting, Forch	Andreas Messerli jun., Stäfa	Chris Tanner, Horgen
Fritz Enkelmann, Zürich	Modekeller AG, Zürich	Dr. Alfred Troesch, Zollikon
Fabienne Constance Stiftung, Zürich	Silvia und Bruno Moor, Dübendorf	Franziska Troesch-Schnyder, Zollikon
Silvia Freimüller-Hadorn, Hirzel	Michael Müller, Brugg	Dr. Jean-Claude Wenger, Zürich
Katharina Friedli, Stäfa	Enrico Rapetti, Erlenbach	Dorothe Züger-Knecht, Küsnacht
Claudia Giorgetti, Glattbrugg	Gerd Schepers, Küsnacht	
Christine Haeringer, Küsnacht	Jean-Marc Schnider, Luzern	Wir danken den Clubmitglieder für Ihre Bereitschaft, unsere Stiftung und damit die Lungenkrebsforschung am Universitätsspital Zürich nach- haltig zu unterstützen.
Stephan Haeringer, Küsnacht	Dr. Kurt Sieger, Küsnacht	
Gerald Herz, Zürich	Elizabeth Specogna, Horgen	
	Carine Stadelhofer, Zürich	

Anhang zur Jahresrechnung	2015	2014
	CHF	CHF
4. Details zu Forschungsbeiträgen		
Universitätsspital Zürich, Klinik für Onkologie: Finanzierung Anschaffung «Dispergiergerät»	0.00	2 772.35
Labor für molekulare Onkologie	308 562.00	250 000.00
Labor für molekulare Onkologie, zweckgebunden	50 000.00	0.00
Total Forschungsbeiträge	358 562.00	252 772.35

Anhang zur Jahresrechnung	2015	2014
	CHF	CHF
5. Details Verwaltungsaufwand allgemein		
Buchführung	5 477.75	4 743.35
Revision	580.00	500.00
Sekretariatsführung	2 275.00	9 275.00
Verdankungswesen	0.00	525.00
Drucksachen	6 290.50	3 892.35
Porti	2 267.80	1 680.20
Staatsgebühr für Berichterstattung	416.00	421.00
Diverse Ausgaben	6 473.55	6 311.40
Total Verwaltungsaufwand	23 780.60	27 348.30

6. Zweckgebundene Spenden

Im Geschäftsjahr 2012 ist eine zweckgebundene Spende von CHF 320 000, und im Geschäftsjahr 2014 eine zweckgebundene Spende von CHF 50 000 eingegangen. Die Spendenempfängerin, das Universitätsspital Zürich, Klinik für Onkologie, legt periodisch Rechenschaft ab über den Stand und Fortschritt der mit diesen Spenden finanzierten Projekte.

Im Jahr 2015 sind die zweckgebundenen Stiftungsmittel für die entsprechenden Projekte verwendet worden.

Im Geschäftsjahr 2015 ist eine zweckgebundene Spende von CHF 150 000 eingegangen. Von dieser Spende sind CHF 50 000 für das Jahr 2016 zweckgebunden zurückgestellt.

Die Helvetia Versicherung Schweiz unterstützt das jährlich stattfindende Symposium Lungenkrebs 2015 mit CHF 25 000.

7. Wesentliche Ereignisse nach dem Bilanzstichtag

Es bestehen keine wesentlichen Ereignisse nach dem Bilanzstichtag, die Einfluss auf die Buchwerte der ausgewiesenen Aktiven oder Verbindlichkeiten haben oder an dieser Stelle offengelegt werden müssen.

Kapitel 3

Berichte

der Kontroll-

stellen.

3.1. Revisionsbericht

Bericht der Revisionsstelle zur eingeschränkten Revision an den Stiftungsrat der Stiftung für angewandte Krebsforschung, Zürich

Als Revisionsstelle haben wir die Jahresrechnung (Bilanz, Erfolgsrechnung und Anhang) der Stiftung für angewandte Krebsforschung für das am 31. Dezember 2015 abgeschlossene Geschäftsjahr geprüft.

Für die Jahresrechnung ist der Stiftungsrat verantwortlich, während unsere Aufgabe darin besteht, die Jahresrechnung zu prüfen. Wir bestätigen, dass wir die gesetzlichen Anforderungen hinsichtlich Zulassung und Unabhängigkeit erfüllen.

Unsere Revision erfolgte nach dem Schweizer Standard zur Eingeschränkten Revision. Danach ist diese Revision so zu planen und durchzuführen, dass wesentliche Fehlaussagen in der Jahresrechnung erkannt werden. Eine eingeschränkte Revision umfasst hauptsächlich Befragungen und analytische Prüfungshandlungen sowie den Umständen angemessene Detailprüfungen der bei der geprüften Einheit vorhandenen Unterlagen. Dagegen sind Prüfungen der betrieblichen Abläufe und des internen Kontrollsystems sowie Befragungen und weitere Prüfungshandlungen zur Aufdeckung deliktischer Handlungen oder anderer Gesetzesverstösse nicht Bestandteil dieser Revision.

Bei unserer Revision sind wir nicht auf Sachverhalte gestossen, aus denen wir schliessen müssten, dass die Jahresrechnung nicht Gesetz und Stiftungsurkunde entspricht.

Philipp Rickert
Zugelassener Revisionsexperte
Leitender Revisor

Robert Ledermann
Zugelassener Revisionsexperte

KPMG AG
Audit Financial Services
Badenerstrasse 172
8004 Zürich

Zürich, 18. Mai 2016

3.2. Stiftungsaufsicht des Kantons Zürich

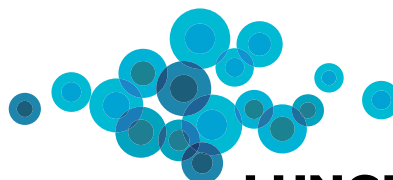
Der Jahresbericht 2015 wird am 27. Juni 2016 der Stiftungsaufsicht des Kantons Zürich (Amt für berufliche Vorsorge und Stiftungen des Kantons Zürich) zur Genehmigung eingereicht.

Zürich, 20. Juni 2016

**Stiftung für angewandte
Krebsforschung**

CH-8000 Zürich
Telefon 044 255 88 04
info@lungenkrebsstiftung.ch
www.lungenkrebsstiftung.ch

Postkonto 80-1280-6
Bank Julius Bär & Co. AG, Zürich
IBAN CH51 0851 5701 4940 2200 2



LUNGENKREBS
FORSCHEN FÜRS LEBEN