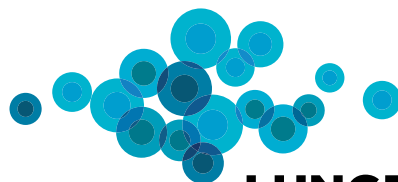


JAHRES- BERICHT 2021



LUNGENKREBS
FORSCHEN FÜRS LEBEN

Inhaltsverzeichnis

Unsere Stiftung im Überblick 2021	3
-----------------------------------	---

Kapitel 1 Jahresbericht des Präsidenten

1.1. Allgemeines	8
1.2. Spenden und «CLUB - Freunde der Lungenkrebsstiftung»	10
1.3. Veranstaltungen	10
1.4. Unterstützte Forschungsprojekte	11
1.5. Dank	11
1.6. Ausblick	12

Kapitel 2 Tätigkeitsbericht 2021

2.1. Allgemeines	14
2.2. Forschungsberichte	15

Kapitel 3 Jahresabschluss per 31. Dezember 2021

3.1. Finanzbericht	36
3.2. Bilanz	39
3.3. Erfolgsrechnung	41
3.4. Anhang zur Jahresrechnung	42

Kapitel 4 Berichte der Kontrollstellen

4.1. Revisionsbericht	46
4.2. Stiftungsaufsicht des Kantons Zürich	46

Unsere Stiftung im Überblick 2021

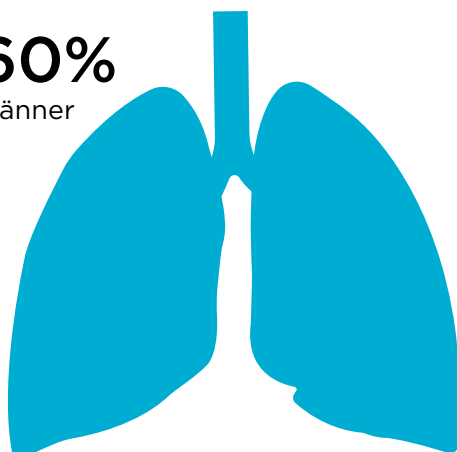
Die Stiftung für angewandte Krebsforschung (SAKF) hat die Mission im Kampf gegen den Lungenkrebs mitzuhelfen. Deshalb unterstützen wir seit 1982 die Forschung um den Lungenkrebs und Mesotheliom am Universitätsspital Zürich («USZ») ideell und finanziell. Denn nur durch die Erweiterung unseres Wissens können wir den Kampf gegen den Krebs gewinnen und neue Behandlungsmethoden und -anwendungen entwickeln.

~4500

neue Lungenkrebsfälle pro Jahr in der Schweiz

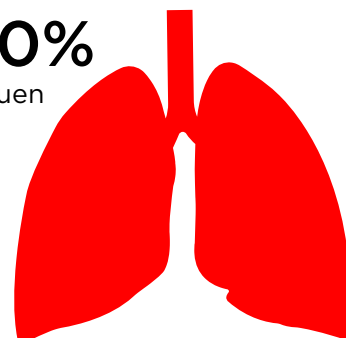
60%

Männer



40%

Frauen

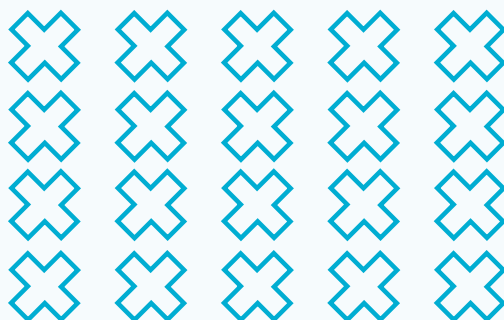


~3200

Lungenkrebs-Todesfälle pro Jahr in der Schweiz

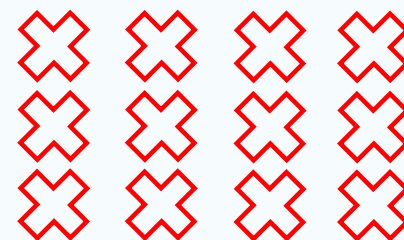
~2000

Männer



~1200

Frauen



Quellenangabe: NKRS, BFS 2013-2017

Wir unterstützen derzeit 15 Forschungsprojekte von 10 Forschern am USZ im Kampf gegen den Lungenkrebs, mit insgesamt 2.25 Millionen.

15

Forschungsprojekte



10

Forschern



2.25

Millionen CHF



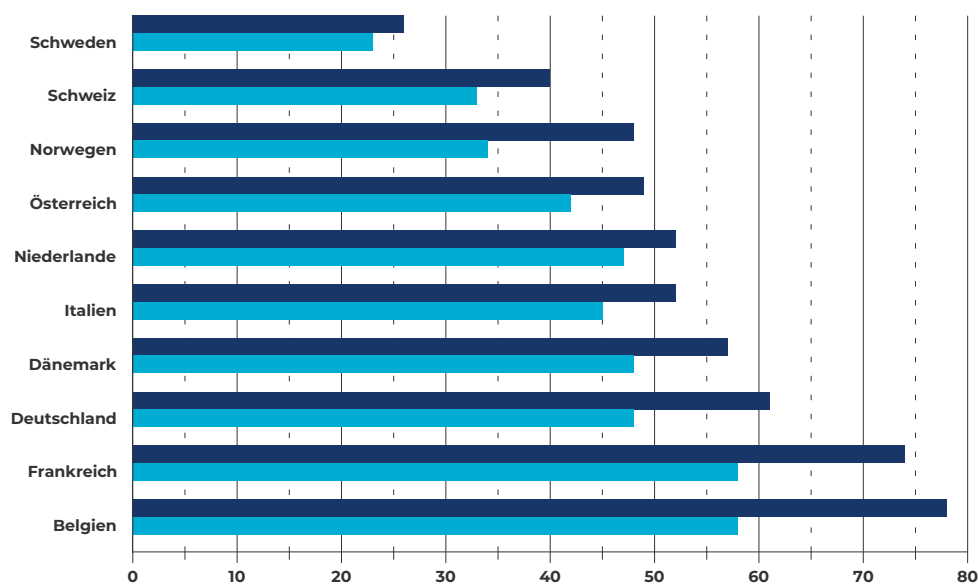
Lungenkrebs - die Schweiz im internationalen Vergleich

Die Schweiz weist im internationalen Vergleich tiefere Erkrankungs- und Sterberaten bei Lungenkrebs auf. Unter den neun europäischen Vergleichsländern verzeichnete bei Männern lediglich Schweden tiefere Neudiagnose- und Sterberaten als die Schweiz.

Lungenkrebs im internationalen Vergleich, 2018

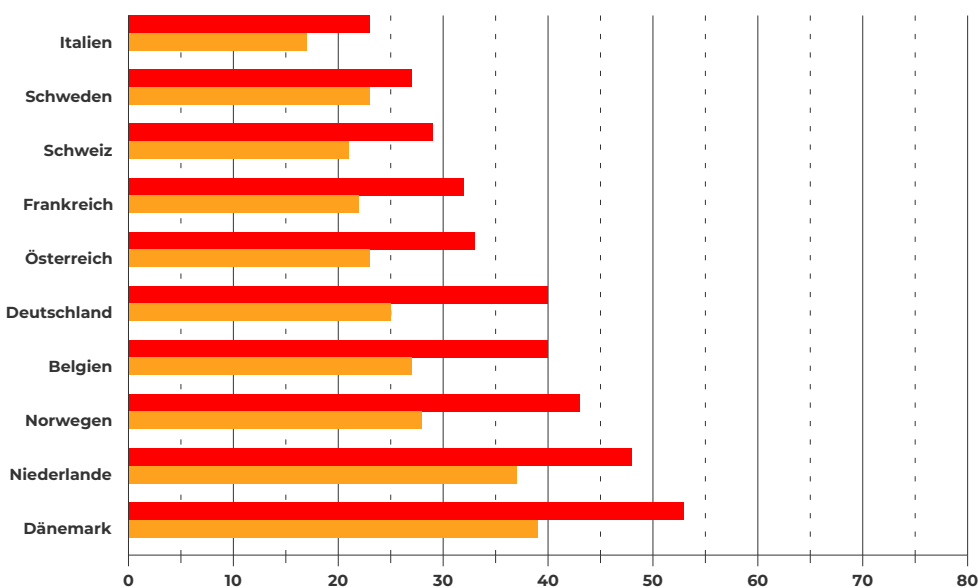
Rate pro 100 000 Einwohner/innen, Europastandard, Männer

■ Neuerkrankungen ■ Sterbefälle



Rate pro 100 000 Einwohner/innen, Europastandard, Frauen

■ Neuerkrankungen ■ Sterbefälle



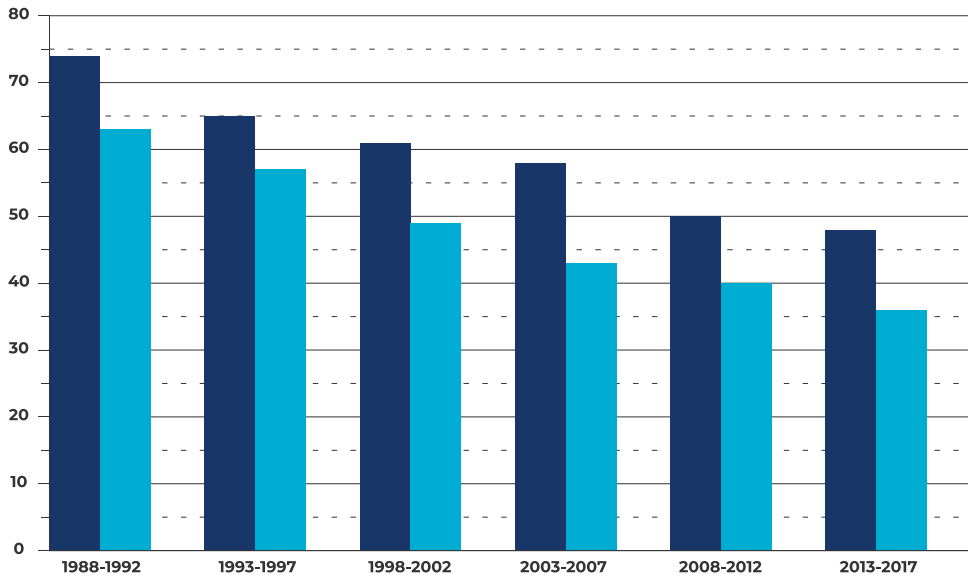
Quelle: Ferlay J. et al. (2018), Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018

Bei Männern war zwischen 1988 und 2017 eine stetige Abnahme der Neuerkrankungs- (-34%) und der Sterberaten (-47%) zu verzeichnen. Bei Frauen hingegen verdoppelte sich zwischen 1988 und 2017 die Neuerkrankungsrate beinahe, von knapp 16 auf 30 Fälle pro 100 000 Einwohnerinnen. Die Sterberate der Frauen stieg im selben Zeitraum ebenfalls stetig an. Es war hier eine Zunahme um 75% gegenüber 1988-1992 zu verzeichnen.

Lungenkrebs: Zeitliche Entwicklung

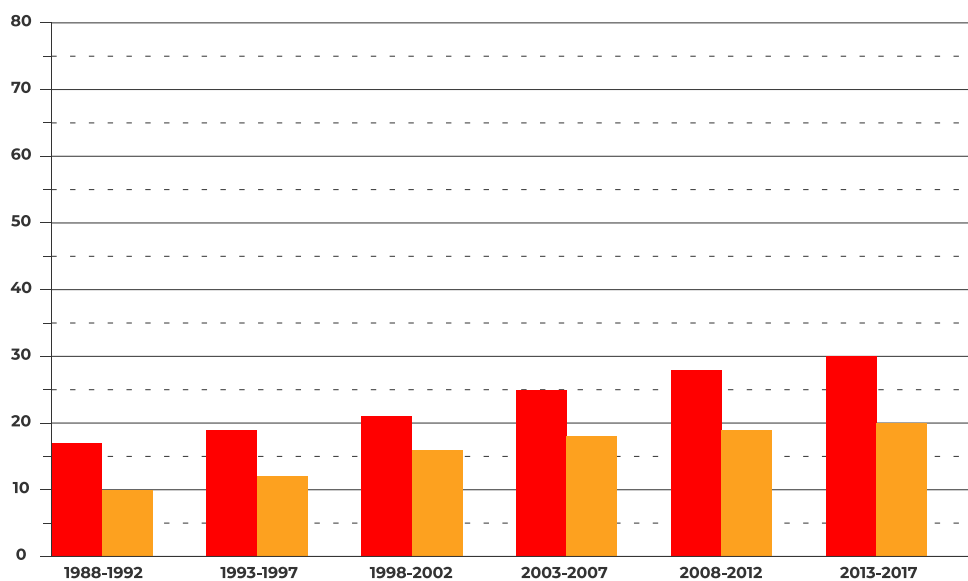
Rate pro 100 000 Einwohner/innen, Europastandard, Männer

■ Neuerkrankungen ■ Sterbefälle



Rate pro 100 000 Einwohner/innen, Europastandard, Frauen

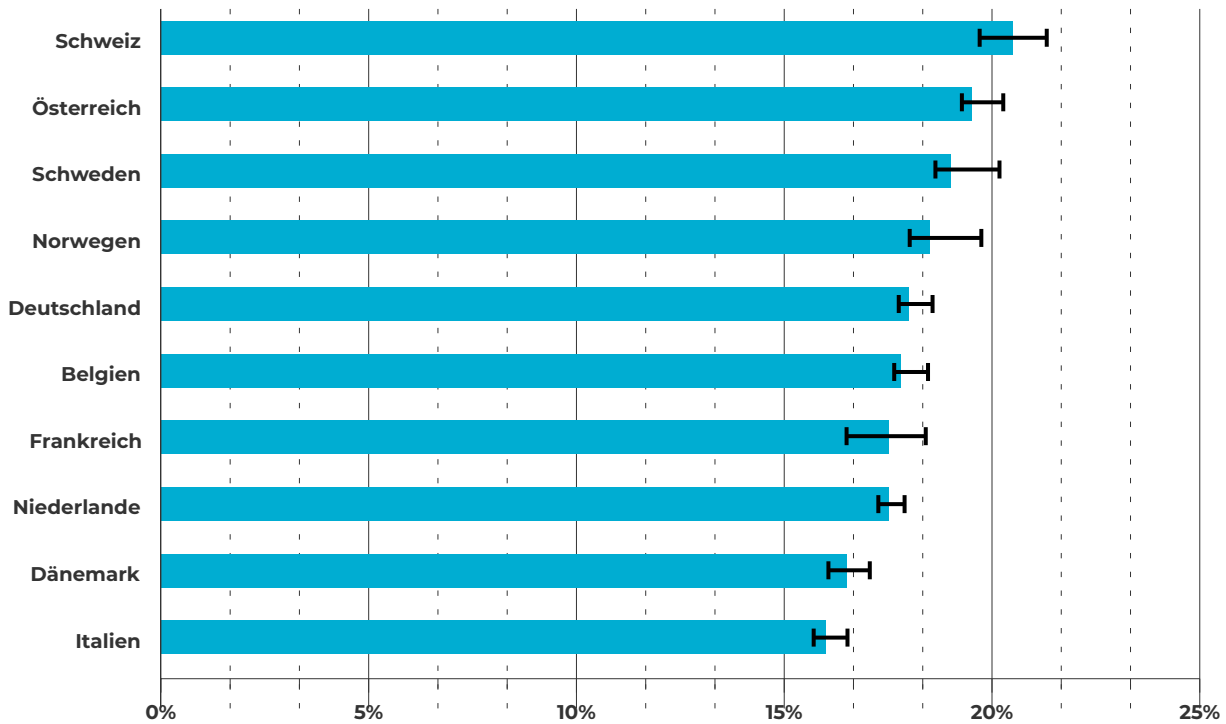
■ Neuerkrankungen ■ Sterbefälle



Quellen: NKRS - Neuerkrankungen; BFS - Sterbefälle

Erfreulich: Beim Vergleich der Ueberlebensraten mit den ausgewählten Ländern Europas lag die Schweiz an der Spitze.

Lungenkrebs: Relative 5-Jahres-Überlebensrate im internationalen Vergleich, 2010-2014



┆ Vertrauensintervall (95%)

Quellen: CON- CORD-3, Zeitraum 2010-2014; NKRS - Neuerkrankungen; BFS - Sterbefälle

Kapitel 1

Jahresbericht des Präsidenten

1.1. Allgemeines

Auch 2021 hatte die Corona-Pandemie die Welt fest im Griff, dies aber vor allem in den ersten Monaten des Jahres. Das globale Ausrollen der Corona-Impfungen ermöglichte ab Mitte Jahr eine gewisse Normalisierung, in der Schweiz zum Glück recht ausgeprägt. Damit konnte unsere Stiftung die Durchführung von Veranstaltungen wieder aufnehmen. Auch die Forschungstätigkeit am Universitätsspital Zürich normalisierte sich mehr und mehr, allerdings immer noch im Rahmen der weiterlaufenden, pandemiebezogenen Einschränkungen des Spitals.

Unsere Stiftung steht weiterhin auf einem soliden Fundament und die Bereitschaft unserer SpenderInnen uns weiterhin die Treue zu halten wird es hoffentlich ermöglichen, dass wir die Forschung im Bereich des Lungenkrebses nachhaltig unterstützen können.

Der Stiftungsrat hat an seiner ordentlichen Stiftungsrats-sitzung vom 24. Juni 2021 den Jahresbericht 2020 mit der Jahresrechnung sowie dem Bericht unserer Kontrollstelle, der KPMG Zürich, besprochen und anschliessend genehmigt. Frau Prof. Isabel Schmitt-Opitz hat über die von uns unterstützten, laufenden Projekte am Zentrum für Lungen- und Thorax-Onkologie des Universitätsspital Zürich informiert. Der Stiftungsrat zeigte sich insgesamt mit den Berichten zu diesen Forschungsprojekten zufrieden. Er besprach weitere laufende Geschäfte, unter anderem liess er sich von den Mitgliedern der Anlagekommission über die angelegten Stiftungsgelder informieren. Die Vorbereitung der beiden im zweiten Halbjahr stattfindenden Veranstaltungen war ebenfalls traktandiert.

Wie bereits im letztjährigen Jahresbericht erwähnt, hat der Stiftungsrat in dieser Sitzung zwei neue Stiftungsräte gewählt, die Herren Dr. Peter Baltensperger, Jona, sowie Raphael Selig, Basel. Peter Baltensperger ist als ehemaliger Consultant beim Unternehmensberater Egon Zehnder Zürich, bestens vernetzt und hatte in der Vergangenheit auch Mandate für Non-Profit Organisationen durchgeführt. Raphael Selig als Geschäftsführer seit 2016 der Antiquité Ségal & Selig in Basel, ist nicht nur ein erfahrener Kenner alter Kunst, sondern auch ein versierter Investor an den Kapitalmärkten und wird deshalb zusätzlich die Anlagekommission unserer Stiftung verstärken.

In der zweiten Sitzung vom 16. Dezember 2021 befasste sich der Stiftungsrat, wie jedes Jahr mit dem Haupttraktandum «Forschungsbeiträge für das Jahr 2022».

Aufgrund der weiterhin guten Vermögenslage unserer Stiftung, dem bis dann ansehnlichen Anlageergebnis sowie ei-

nem ansprechenden Spendeneingang im abgelaufenen Jahr, bewilligte der Stiftungsrat an dieser Sitzung Forschungsbeiträge von Fr. 614'103.- an neu vorgelegte und/oder bereits früher besprochene Projekte. Einige dieser Forschungsprojekte sind wiederum mehrjährig und werden über das Jahr 2022 hinaus weiterlaufen und finanziert werden. Wie schon in den Vorjahren wird der Stiftungsrat in seiner zweiten Sitzung im Jahr 2022 die entsprechenden Zwischenberichte prüfen und gegebenenfalls die noch ausstehenden, bereits im Berichtsjahr bewilligten Beiträge zu Beginn 2023 an die entsprechenden Forscher am USZ auszahlen.

Wiederum hat der Stiftungsrat einem Lungenkrebsbezogenen Forschungsprojekt die Unterstützung zugesprochen, welches ausserhalb des Zentrums für Lungen- und Thorax-Onkologie am Universitätsspital Zürich durchgeführt wird. Es handelt sich dabei um ein Projekt, welches von Prof. Michael Weller, dem Direktor der Klinik für Neurologie am Universitätsspital Zürich initiiert und geleitet wird. «STRIKE - Immunotherapy or targeted therapy without or with stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from melanoma or non-small cell lung cancer» wird auch von ETOP sowie von einigen weiteren Stiftungen unterstützt. Im Grundsatz unterstützen wir normalerweise nur Projekte, bei denen wir der Haupt- oder einer von wenigen Nebensponsoren sind. Der Stiftungsrat war hier aber der Meinung, dass dieses Thema eine Ausnahme rechtfertigt, da die Bedeutung dieses Forschungsprojektes für das gesamte Universitätsspital Zürich hoch ist und ein direkter Bezug zu unserem Kernthema, der Bekämpfung des Lungenkrebses, steht.

Zusätzliche Besprechungen fanden auch dieses Jahr zwischen einzelnen Mitgliedern des Stiftungsrates statt, so zum Beispiel zur Vorbereitung der beiden Anlässe sowie zur Verbesserung und Standardisierung der Forschungsberichte im vorliegenden Jahresbericht.

Eine Untergruppe des Stiftungsrates hatte zudem die Gelegenheit, 2 Berater von McKinsey & Co zu treffen, die ausschliesslich Non-profit Organisationen beraten. Besprochen wurden Themen rund um die Ausrichtung, den Vergabungsprozess, die Ergebnismessung sowie den öffentlichen Auftritt unserer Stiftung. Durch Beispiele ähnlicher, zwar grösserer Non-Profit Organisationen, konnten Gedankenanstösse für mögliche Änderungen (z.B. im Auftritt oder der Kommunikation) gegeben werden. Der Stiftungsrat wurde in seiner Dezember-Sitzung darüber orientiert und entschied einige Vorschläge und Ideen in Untergruppen weiter zu evaluieren und Ergebnisse im Juni 2022 dem gesamten Stiftungsrat vorzulegen.

Die Anlagekommission tagte im Jahr 2021 zwei Mal. Der beauftragte Vermögensverwalter der Bank Julius Bär AG informierte über die Entwicklung an den Kapitalmärkten und das Wertschriftenmandat „Schweiz“. Das Mandat hatte trotz den aufkommenden Schwierigkeiten an den Märkten auch im 2021 eine gute Performance. Die Anlagekommission nahm wiederum kleine Anpassungen am Mandat vor. Auch dieses Jahr waren für unsere vollvermietete Mietliegenschaft in Zürich keine Beschlüsse notwendig.

Der Stiftungsrat setzte sich per Ende Dezember 2021 wie folgt zusammen:

Dieter Enkelmann, *Präsident**¹⁾

CFO der Julius Bär Gruppe, Zürich

Dr. Marc Bär, *Quästor**¹⁾

Tierarzt

Dorothy Kohl*, *Club und Marketing*

Selbständige Marketing & PR Fachfrau

Dr. Martin Kessler, *Sponsoring*

Kessler & Co AG, Zürich

Dr. Hans Rudolf Steiner*¹⁾

Rechtsanwalt

Prof. Dr. Walter Weder

Thoraxchirurgie, Klinik Bethanien, Zürich

Vormals langjähriger Direktor der Klinik für Thoraxchirurgie und Leiter des Lungen-Thoraxonkologie-Zentrums, Universitätsspital Zürich

Prof. Dr. Rolf Stahel

President ETOP IBCSG Partner Foundation

Vormals langjähriger Leiter des Comprehensive Cancer Centers Zürich, Universitätsspital Zürich

Dr. Peter Baltensperger, MBA (Insead) (neu ab Juni 2021)

Unternehmensberater

Raphael Selig¹⁾ (neu ab Juni 2021)

Galerist für alte Kunst

Rechtsgrundlage der Stiftung ist die Stiftungsurkunde vom 18. April 2011.

*kollektiv zu zweien zeichnungsberechtigt

¹⁾Mitglieder der Anlagekommission

1.2. Spenden und «CLUB - Freunde der Lungenkrebsstiftung»

Im Kalenderjahr 2021 war der brutto Spendenertrag erfreulicherweise mit CHF 341'374.- gegenüber dem Vorjahr leicht höher. Im 3. Teil «Finanzbericht» von unserem Quästor Marc Bär, finden sich wie immer mehr Details dazu.

Erfreulicherweise kamen auch im Jahr 2021 neue CLUB-Mitglieder hinzu. Der „CLUB - Freunde der Lungenkrebsstiftung“ hat das Ziel des Zusammenbringens von gleichgesinnten Spendern mit einem längerfristigen Engagement von jährlich mindestens CHF 1000.-. Alle Mitglieder kommen jedes Jahr in den Genuss von zwei exklusiv für sie organisierten Veranstaltungen, sowie gewisser anderer Vorteile.

Die Kosten dieser Veranstaltungen, wie auch das Mini-Symposium, werden im Übrigen vollständig durch externe Sponsoren gedeckt. Weitere neue Mitglieder sind selbstverständlich herzlich willkommen. Der CLUB steht seit seiner Gründung unter der umsichtigen Leitung von Frau Stiftungsrätin Dory Kohl.

Informationen zum CLUB finden sich auf unserer Homepage www.lungenkrebsstiftung.ch.

1.3. Veranstaltungen

Im Jahr 2021 konnten wir zwei unserer traditionellen Veranstaltungen wieder durchführen: das CLUB-Dinner am 22. September 2021 sowie das Mini-Symposium am 3. November 2021.

Den dritten Event, den jährlichen Labor-Besuch eines der Forschungslabore, musste im Jahr 2021 in einer anderen Form abgehalten werden, da die damaligen Covid-19 Bestimmungen des USZ einen solchen Besuch nicht zuliesse. Anstelle dessen konnten die CLUB-Mitglieder vor dem CLUB-Dinner vom 22. September 2021 das neu eröffnete ambulante *Gesundheitszentrum USZ Flughafen* im «Circle» am Flughafen Zürich besichtigen. Dort bietet das Universitätsspital Zürich seinen Patientinnen und Patienten «universitäre Kompetenz und medizinische Hightech-Geräte der jüngsten Generation an einem bestens erreichbaren Ort». Anschliessend fand das gemütliche CLUB-Nachessen im Circle statt und bot den anwesenden CLUB-Mitgliedern Gelegenheit, sich mit den anwesenden Forschern, Ärzten und Stiftungsratsmitgliedern auszutauschen.

Am 3. November 2021 war es endlich so weit. Nach einer (zu) langen kontaktlosen Zeit fand das allseits beliebte Mini-Symposium wieder statt und viele interessierte Leute folgten unserer Einladung. Dieses Mal mit dem komplexen Thema „*Hirnmetastasen bei Lungenkrebspatienten - Herausforderung und Hoffnung*“. Leider ist es so, dass bis zu zwei Drittel der

Lungenkrebs-Patienten Hirnmetastasen entwickeln, besonders betroffen sind jüngere Patienten und Frauen. Dies ist umso mehr eine schwierige Situation für Betroffene, da in der Behandlung von Lungenkrebs bedeutende Fortschritte erzielt wurden, Hirnmetastasen hingegen noch immer mit einer ungünstigen Prognose und eingeschränkter Lebensqualität verbunden sind. Ein hochspannendes Thema, welches weltweit diskutiert und erforscht wird und mit neuen Therapieansätzen durchaus Erfolge verzeichnen kann. Das USZ ist hier aktiv und an vorderster Front dabei.

Das Symposiums-Programm beinhaltete ein Potpourri an spannenden, laienverständlichen Vorträgen, Behandlungsstrategien und Patientengesprächen und unsere SpenderInnen konnten sich erneut ein anschauliches Bild darüber machen, dass sie mit ihrem Beitrag innovative Forschung zum Wohle des Patienten unterstützen.

Der anschließende Apéro bot wie immer eine willkommene Gelegenheit, sich in angenehmer Atmosphäre auszutauschen.

1.4. Unterstützte Forschungsprojekte

(siehe Sektion 2.)

Wie im Teil «1.1. Allgemeines» erwähnt, wurden der Stiftung wieder mehrere neue unterstützungswürdige Projekte von den Forschern am USZ vorgelegt. Der Stiftungsrat hat nach eingehender Debatte in seiner Dezember Sitzung wiederum verschiedene Forschungsprojekte für eine vollständige oder teilweise finanzielle Unterstützung ausgewählt. Mit Ausnahme des im ersten Teil erwähnten Projekt von Prof. Michael Weller werden alle am Zentrum für Lungen- und Thorax-Onkologie durchgeführt werden. Dank der von uns geförderten Forschung kann die Verbesserung der individuellen Behandlung von Patientinnen und Patienten im Bereich der Thorax-Onkologie weiter vorangetrieben werden. Beispielhaft sei das

Projekt von Frau PD Dr. Alessandra Curioni erwähnt, wo wir bei einer klinischen Studie mit Chemo-Immunotherapie bei Lungenkrebs- und Mesotheliom Patienten, die in der ganzen Schweiz durchgeführt wird, den Forschungsteil unterstützen.

Wir unterstützen auch ein Forschungsprojekt, das der besseren Erkennung von Lungenkrebs in einer definierten Risikogruppe dient. Die frühere Erkennung von Lungenkrebs ist ein Gebiet, dem die Stiftung in der Zukunft etwas mehr Aufmerksamkeit schenken möchte, denn je früher entdeckt, desto besser kann ein Lungenkrebs auch behandelt werden.

1.5. Dank

Sie, liebe Spenderinnen und Spender sowie liebe Clubmitglieder, sind der «Motor» unserer Stiftung, ohne Ihnen hätte unsere Stiftung keine Daseinsberechtigung!

Deshalb geht unser Dank zuerst an Sie alle, die uns mit Ihren kleineren und grösseren Spenden unterstützen und damit gemeinsam das Erreichen unseres Stiftungszweckes ermöglichen, der Erforschung einer besseren Behandlung des Lungenkrebses!

Wiederum möchte ich dann meinen Kolleginnen vom Stiftungsrat danken, die unentgeltlich und mit viel Enthusiasmus für die Stiftung arbeiten und ihre ganz verschiede-

nen Erfahrungen einbringen. So können wir sicherstellen, dass wir effizient und sparsam mit den Stiftungsmittel umgehen und möglichst viel der Spendenbeiträge der Lungenkrebs-Forschung zugutekommt.

Der Dank geht auch an Prof. Schmitt-Opitz, den involvierten Mitarbeitern des Lungen- und Thorax-Onkologie-Zentrums sowie allen von uns unterstützten Forschern am Universitätsspital Zürich für die fortgesetzte gute Zusammenarbeit.

1.6. Ausblick

Nach zwei sehr speziellen Jahren mit vielen Einschränkungen für unser aller Leben aber auch für die Stiftung, sind wir optimistisch, dass - wenigstens von der Pandemie her - wieder Normalität vorherrschen wird. Wir planen dieses Jahr alle unsere Veranstaltungen durchzuführen und hoffen auf eine rege Teilnahme. Die entsprechenden «Save-the-date» bzw. Einladungen sind unterwegs oder werden zeitgerecht an Sie versandt werden.

Im April 2022 informierte uns PD Dr. med. Alessandra Curioni, Oberärztin Onkologie Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie sowie Stv. Leiterin Lungen- und Thoraxonkologiezentrum, über ihre Absicht, das Universitätsspital Zürich zu verlassen und eine interessante Stelle als Ordentliche Professorin für Onkologie der Universität Fribourg und Klinikdirektorin für Onkologie am Spital Fribourg anzunehmen. So sehr wir uns für Frau Curioni über diese Karriereentwicklung freuen, so werden wir Alessandra Curioni - zusammen mit Ihren PatientInnen - auch vermissen. Ich möchte Frau Curioni im Namen des Stiftungsrates und aller SpenderInnen und CLUB-Mitglieder für ihr tolles Engagement am Universitätsspital für Ihre PatientInnen und für die Forschung danken. Die Zusammenarbeit mit ihr war nicht nur immer hochprofessionell und interessant, sondern auch geprägt von ihrer Empathie und mitreissenden Persönlichkeit.

Herzlichen Dank für Ihre Treue zu unserer Stiftung und zu unserem Engagement, der Erforschung besserer und effizienterer Behandlungsmethoden gegen Lungenkrebs und anderen bösartigen Erkrankungen in der Brusthöhle. Damit können wir mithelfen den betroffenen Patientinnen und Patienten in ihrem Kampf gegen Krebs etwas mehr Hoffnung zu geben.

Wir danken Ihnen herzlich!

Zürich, im Juni 2022

Der Präsident



Dieter Enkelmann

Kapitel 2

Tätigkeitsbericht 2021

2.1. Allgemeines

Seit Jahrzehnten unterstützen wir das Lungen- und Thorax-Onkologiezentrum und die Lungenkrebsforschung am Universitätsspital Zürich ideell und finanziell.

Jedes Jahr wollen wir mindestens CHF 500'000 an verschiedene Forschungsprojekte am Universitätsspital Zürich rund um die frühere Erkennung und bessere Behandlung des Lungenkrebses und des Mesotheliom beisteuern.

Drei der hier beschriebenen Forschungsprojekte befassen sich mit verschiedenen Aspekten von Hirnmetastasen beim Lungenkrebs. Glücklicherweise leben viele Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs heute deutlich länger dank Fortschritten in der personalisierten Onkologie und der Immuntherapie. Da die meisten Medikamente wegen der Bluthirnschranke bei Hirnmetastasen weniger erreichen, sind Hirnmetastasen zunehmend bedeutsam bezüglich Lebensqualität und Lebensdauer. Dies betrifft neben Patienten mit Lungenkrebs, insbesondere auch Patient mit Melanom und Brustkrebs. Aus diesem Grund hat das Comprehensive Cancer Center Zürich entschieden, Hirnmetastasen zu einem fächerübergreifenden Schwerpunkt zu machen.

2.2. Forschungsberichte

Prof. Dr. Isabelle Schmitt-Opitz, Dr. Mayura Meerang, Dr. Michaela Kirschner

Multi-omics Profiling zur Identifizierung zirkulierender Biomarker im malignen Pleuramesotheliom (*Multi-omics profiling for identification of novel circulating biomarkers for malignant pleural mesothelioma and Non-Small Cell Lung Cancer // 01.01.2017 - voraussichtliches Projektende 01.03.2023*)

Hintergrund:

Krebszellen geben aktiv RNA/mikroRNA ab, die in extrazellulären Vesikeln (EVs, zB. Exosomen, Mikrovesikel) eingeschlossen und dadurch vor natürlichem Abbau in der Blutlaufbahn geschützt sind. Diese vesikulären RNA/mikroRNA sind ideal geeignet, um als Biomarker zu fungieren.

Ziel des Projektes:

Ziel unseres Projektes ist es, unter Verwendung primärer Zelllinien und Organoid- Zellkulturen, RNA-basierte zirkulierende tumorspezifische Biomarker für das maligne Pleuramesotheliom (MPMs) und den Nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) zu identifizieren.

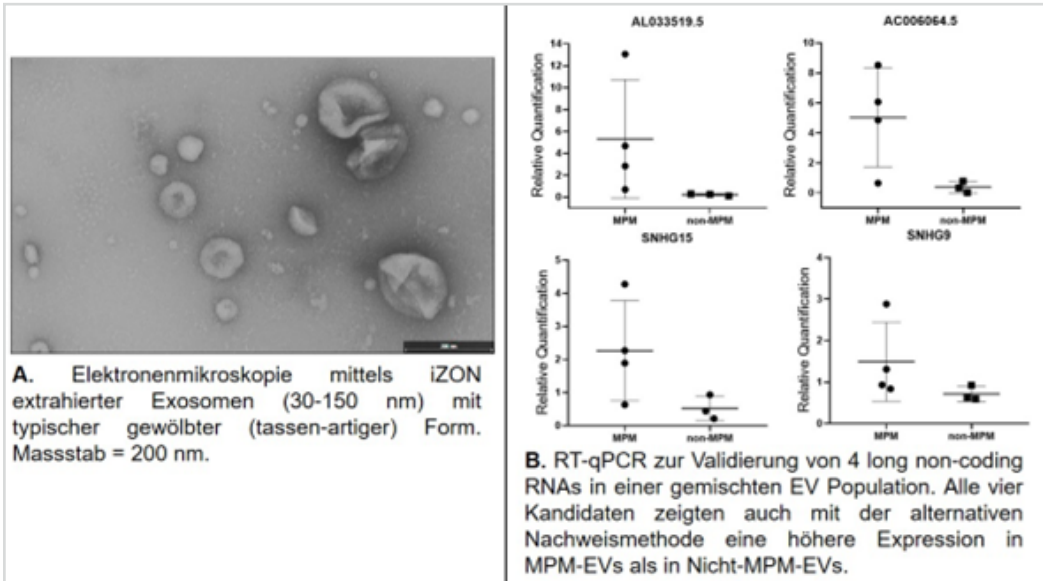
Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Im Berichtsjahr konnten weitere 5 MPM und 7 Nicht-MPM Zelllinien mittels Copy Number Variation Analyse bestätigt werden. Obwohl wir basierend auf ersten Resultaten bereits 46 mögliche Biomarker- Kandidaten in EVs identifizieren konnten, basieren diese Ergebnisse auf einer gemischten Population an EVs, die nicht nur aus den besonders wünschenswerten Exosomen, sondern auch aus grösseren Vesikeln bestehen. Nach Umstellung auf eine neue Extraktionsmethode (iZON) können wir nun eine grössere Anzahl reiner Exosomen aus den Proben gewinnen (Abb. 1A). Da wir zudem die von uns bereits zuvor mittels PCR bestätigten neuen Biomarker-Kandidaten aus der ersten Sequenzierung auch in iZON extrahierten Exosomen nachweisen können (Abb. 1B), werden alle weiteren Versuche hiermit durchgeführt.

Da jedoch auch die Gesamtpopulation an EVs von grossem Interesse ist, haben wir detailliertere bioinformatische Analysen durchgeführt. Hier konnten wir zeigen, dass 2085 der von uns insgesamt 12543 identifizierten Protein-codierenden RNAs bereits in vorherigen Studien in EVs anderer Krebserkrankungen nachgewiesen werden konnten. Zudem haben wir die am stärksten in MPM EVs exprimierte RNAs in den MPM Tumorgewebe Daten des The Cancer Genome Atlas (TCGA) untersucht und konnten zeigen, dass eine erhöhte Expression des Transkriptionsfaktor ZFH3, der auch in den EVs vorkommt, mit einem schlechteren Überleben korreliert.

Schlussfolgerung

Wir haben die Methode zur Extraktion reiner Exosomen erfolgreich optimiert. Nun stehen uns 9 MPM und 10 Nicht-MPM Zelllinien für eine neue Sequenzieranalyse zur Verfügung. Daneben haben bioinformatische Analysen gezeigt, dass ein von uns in einer gemischten EV Population gefundener Transkriptionsfaktor in MPM Gewebe der TCGA Datenbank mit dem Überleben verbunden ist. Dies verdeutlicht, dass der von uns gewählte Ansatz grosses Potential hat, relevante Biomarker zu identifizieren.



Ausblick:

Wir planen den Abschluss der Sequenzierungen bis Ende Q2 2022. Zudem werden wir die bisher identifizierten Kandidaten in den zusätzlichen Zelllinien validieren und die iZON Methode für Plasmaproben optimieren. Daneben werden wir die iZON Methode auch für die Extraktion von Exosomen aus NSCLC Organoiden verwenden.

Publikationen

Geplant sind mindestens 2 Publikationen am Ende des Projektes.

Poster:

“Screening for extracellular vesicle-derived biomarkers for early detection of malignant pleural mesothelioma”

Kraft A., Meerang M., Kirschner M., Boeva V., Opitz I.

20th Day of Clinical Research, University Hospital Zurich

Dr. Emanuela Felley-Bosco

RNA Mutationen im Mesotheliom (RNA editing in mesothelioma // 01.01.2019 – voraussichtliches Projektende 31.01.2023)

Hintergrund:

Die Ribonukleinsäure (RNA) ist eine Art Arbeitskopie der DNA (Genom). RNA-Editierung ist ein biologisches Phänomen, bei dem die RNA-Sequenz der Zelle verändert wird (Mutation). Wir haben eine vermehrte Editierung der RNA in präkanzerösen Zellen sowie im Mesotheliom bei Asbest-exponierten Mäusen beobachtet. Wir vermuten, dass dieses Phänomen zum Wachstum von Tumoren beiträgt.

Ziel des Projektes:

Unser Ziel ist zu untersuchen, inwiefern die RNA Mutationen eine Rolle im Wachstum des Tumors spielen.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Die Mutationen in RNA sind das Produkt von den Enzymen ADAR1 und ADAR2 («Adenosine Deaminase Acting on RNA 1 und 2»), welche das Nukleosid Adenosin in das Nukleosid Inosin umwandeln. Bei der Proteinbiosynthese wird Inosin als Guanosin gelesen. Aus einem A in der DNA wird somit ein G in der RNA. So lassen sich neue Start- oder Stopp-Codons erzeugen, das Splicing verändern oder die Struktur des Proteinprodukts beeinflussen.

In einem experimentellen Mesotheliom Model konnten wir eine erhöhte Mutationsrate in der messenger-RNA (mRNA) von RNA binding motif protein 8A (RBM8A) feststellen. RBM8A spielt eine wichtige Rolle während der mRNA Verarbeitung. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Mesotheliom Zellen sensitiver auf den Verlust von RBM8A reagieren als gesunde mesotheliale Zellen. Krebszellen sind auf ein hohes RBM8A Protein Level angewiesen und stellen dies durch Mutation der mRNA sicher. Dieser Prozess destabilisiert die doppelsträngige RNA (dsRNA) Struktur und verhindert eine Interaktion mit dem Translation Inhibitor Musashi-2.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse bestätigten den positiven Effekt von RNA Mutationen auf das Überleben von Mesotheliom.

Ausblick:

Wir planen, durch den Einsatz verschiedener Modelle zu erforschen, welche Auswirkungen RNA Mutationen auf die Interaktion zwischen Tumorzellen und der «Tumor-Mikroumgebung» sowie den Erfolg von Anti-Tumor Therapien haben.

Publikationen im Berichtsjahr:

1. Suna Sun, Francesca Frontini, Weihong Qi, Ananya Hariharan, Manuel Ronner, Martin Wipplinger, Christophe Blanquart, Hubert Rehrauer, Jean-François Fonteneau and **Emanuela Felley-Bosco**. Endogenous Retrovirus expression activates type-I interferon signaling in an experimental mouse model of mesothelioma development. *Cancer Lett.* 2021 Jun 1;507:26-38. doi: 10.1016/j.canlet.2021.03.004.
2. Kathrin Oehl, Bart Vrugt, Ulrich Wagner, Michaela Kirschner, Mayura Meerang, Walter Weder, **Emanuela Felley-Bosco**, Bernd Wollscheid, Katrin Bankov, Melanie Demes, Isabelle Opitz, and Peter Wild. Alterations in BAP1 are Associated with Cisplatin Resistance Through Inhibition of Apoptosis in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *Clin Cancer Res.* 2021 Apr 15;27(8):2277-2291. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4037

3. Asra Abukar, Martin Wipplinger, Ananya Hariharan, Suna Sun, Manuel Ronner, Marika Sculco, Agata Okonska, Jelena Kresoja-Rakic, Hubert Rehrauer, Weihong Qi, Victor W. van Beusechem and **Emanuela Felley-Bosco**. Double-Stranded RNA Structural Elements Holding the Key to Translational Regulation in Cancer: The Case of Editing in RNA-Binding Motif Protein 8A. Cells 2021, 10, 3543. <https://doi.org/10.3390/cells10123543>
4. **E Felley-Bosco** “Non-coding RNA regulatory networks in mesothelioma: a narrative review of their implication in innate immune signaling pathways” Precis Cancer Med 2021 | <http://dx.doi.org/10.21037/pcm-21-4>

Konferenzpräsentationen im Berichtsjahr:

Vorträge:

- 18.2.2021 “Next generation sequencing in mesothelioma” Virtual meeting WHY DO WE NEED INDEPENDENT RESEARCH IN ONCOLOGY? The “Mesothelioma Model” February 18-19, 2021
- 31.10.2021 Turkish Respiratory Society 43rd Annual Congress with international participation “Genetic heritage vs gene-environment interaction in mesothelioma”
- 15.12.2021 “Mesothelioma: driver genes and therapeutic challenges”, Cancer Center Lausanne

Poster:

- 21.01.2021, RNA Binding Motif Protein 8A: a novel RNA editing target in mesothelioma, 2nd International Conference on Base Editing and Enzymes
- 15.04.2021, Endogenous Retrovirus expression activates type-I interferon signaling in an experimental mouse model of mesothelioma development, 20th Day of Clinical Research
- 15.04.2021, Oncogenic effect of RNA editing enzyme Adar2 in mesothelioma, 20th Day of Clinical Research
- 07.05.2021, RNA editing, Endogenous Retrovirus (ERV) and Type I Interferon in Malignant pleural Mesothelioma, IMIG2021 (International Mesothelioma Interest Group)

PD Dr. med Alessandra Curioni-Fontecedro

Analyse von Immunzellen im Tumor und im Blut von Lungenkrebs- und Mesotheliom-Patienten, welche in der Phase II klinischen Studie (ORIGIN) mit Chemo-Immuntherapien behandelt wurden (*The impact of circulating and tumor-infiltrating immune-cell populations in patients undergoing chemo-immunotherapy: the translational research project of the ORIGIN, a phase II clinical trials for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and mesothelioma // Juli 2020 – voraussichtliches Projektende Juni 2024*)

Hintergrund:

Durch Immuntherapien wurde die Behandlung von Personen mit Lungenkrebs und Mesotheliom revolutioniert: Die Überlebenserwartung dieser Patienten wurde verlängert, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Trotz der guten Ergebnisse sprechen jedoch einige Patienten nicht auf diese Therapie an oder entwickeln unter der Behandlung eine Resistenz. Basierend auf unseren präklinischen Studien haben wir eine «Phase-II-klinische-Studie» aufgebaut für vortherapierte Patienten mit Lungenkrebs oder Mesotheliom. In dieser Studie (SAKK 17/18, ORIGIN) behandeln wir mit einer neuen Kombinationstherapie 67 Patienten von 8 Zentren in der Schweiz mit der Hoffnung, einer Überwindung der Resistenz auf Immuntherapie zu erreichen.

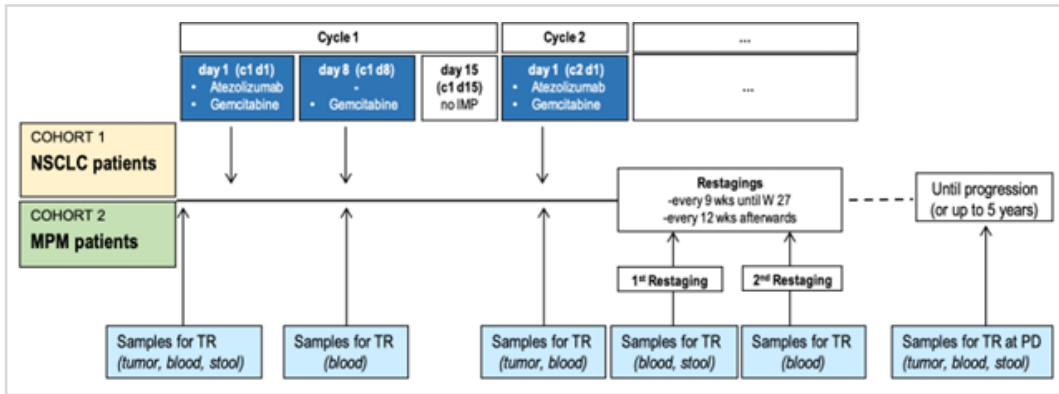
Ziel des Projektes:

Wir möchten durch dieses Projekt folgendes verstehen:

- i. Die Veränderungen des Immunsystems während der obengenannten Therapie
- ii. Ob Marker im Blut und im Tumor das Ansprechen auf die Therapie im Voraus erlauben können
- iii. Welche zellulären Mechanismen (z.B. Immunsignaturen) verantwortlich sind für das Ansprechen auf die Therapie.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Der erste Patient der Phase II Studie hat im März 2021 teilgenommen, seither haben bereits 66 der 67 geplanten Patienten aus acht Zentren in der ganzen Schweiz teilgenommen. Von jedem Patienten wurden während der Studie an verschiedenen Zeitpunkten Blut-, Stuhl- und Tumorproben gesammelt, in unserem Labor verarbeitet und in unserer Biobank gelagert. Bis jetzt haben wir insgesamt 66 Tumorproben und 270 Blutproben gesammelt. Zurzeit etablieren wir die Färbung von Blutzellen mithilfe von Multiparameter-Durchflusszytometrie (Spectral Analyzer Cytex Aurora) und optimieren die Färbung für 50 verschiedene Immunmarker und die bioinformatische Analyse dieses Datensatzes.



Schlussfolgerung

Nach einem Jahr konnten wir 66 von 67 geplanten Patienten in die Studie einschliessen und eine Biobank aufbauen. Die Biomarker-Analyse des Blutes wird uns weitere prädiktive Immun-signaturen für ein Ansprechen zeigen.

Ausblick:

Unsere Resultate werden die Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs und einem Mesotheliom verbessern und ermöglichen das Erforschen von spezifischen Markern. Dieses Projekt wird von der Stiftung für weitere zwei Jahre unterstützt.

Professor Dr. med. Michael Weller, Dr. med. Dr. sc. nat. Tobias Weiss

Ein neuartiger integrativer Ansatz zur Charakterisierung und therapeutischen Nutzung des Proteoms beim metastasierten Lungenkarzinom (*A novel integrative approach to characterize and exploit the proteomic landscape in metastatic lung cancer // 01.07.2020 – voraussichtliches Ende 30.06.2022*)

Hintergrund:

Hirnmetastasen sind eine therapeutische Herausforderung bei Lungenkrebspatienten und gehen mit einer schlechten Prognose einher. Deshalb besteht ein dringender Bedarf für neue effektivere Therapien. Die Zielstrukturen der meisten Medikamente sind Proteine. Jedoch ist die Gesamtheit aller Proteine, das sogenannte „Proteom“ beim metastasierten Lungenkarzinom weitgehend unbekannt.

Ziel des Projektes:

- i. Die Charakterisierung des Proteoms in gepaarten Patientenproben von Lungenkrebs-Hirnmetastasen und den jeweils zugehörigen extrakraniellen Lungentumoren.
- ii. Mikroskopie-basierte pharmakologische Screenings an ex vivo Einzelzellsuspensionen von Lungenkrebs-Hirnmetastasen.
- iii. Validierung ausgewählter Therapieansätze in experimentellen Lungenkrebs-Hirnmetastasen-Mausmodellen.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Wir haben das Proteom von 50 gepaarten Lungenkrebs-Hirnmetastasen und zugehörigen extrakraniellen Lungentumoren (insgesamt 100 Proben) mit Hilfe von modernster Massenspektrometrie gemessen. Dabei haben wir ca. 4500 Proteine detektieren und über alle Proben quantifizieren können. Genauere Analysen, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Proteome zu identifizieren, sind Gegenstand der aktuellen Arbeit. Im Weiteren haben wir bei der Etablierung und Anwendung organotypischer Lungenkrebskulturen für Medikamentenscreens mitgewirkt. Dafür wurden Lungenkrebszellen in Maushirne injiziert und anschliessend dicke Gewebeschnitte hergestellt, die ex vivo weiterkultiviert und mit verschiedenen Medikamenten behandelt wurden. DEBIO 0932, ein Inhibitor für das Hitzeschockprotein-90, zeigte vielversprechende Aktivität gegen Lungenkrebs-Metastasen-Zellen (Zhu et al., EMBO Molecular Medicine 2022). Als immuntherapeutischen Ansatz haben wir Antikörper-Zytokin-Fusionsproteine in orthotopen, immunkompetenten Lungenkrebs-Hirnmetastasen-Mausmodellen getestet. Der verwendete Antikörper bindet tumorspezifische extrazelluläre Matrixproteine und ermöglicht die zielgerichtete Akkumulation von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-12 oder Tumornekrosefaktor Alpha im Bereich der Hirnmetastase. Damit konnten wir das Überleben von Mäusen mit orthotopen Lungenkrebs-Hirnmetastasen gegenüber der Kontrollbehandlung signifikant verbessern.

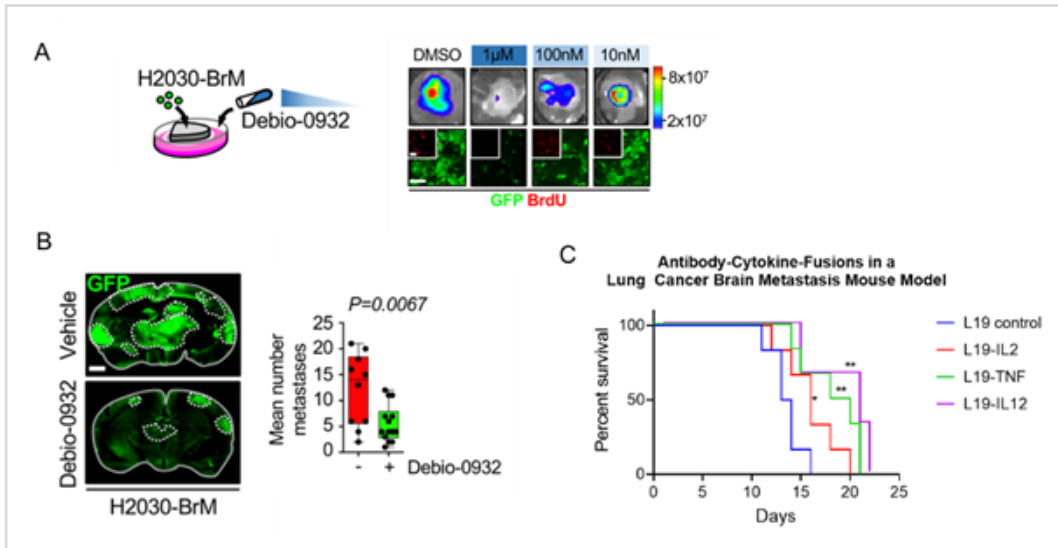


Abbildung 1. Neue Therapieansätze zur Behandlung von Lungenkrebs-Hirnmetastasen. A. Schematische Darstellung (links) der organotypischen Lungenkrebskulturen und deren Behandlung mit dem Hitzechockprotein-90 Inhibitor Debio-0932 und die Reduktion von grün-leuchtenden Tumorzellen innerhalb der Gewebeschnitte 3 Tage nach Applikation von 1 µM, 100 nM oder 10 nM Debio-0932 im Vergleich zur Kontrolle mit DMSO (rechts). B. Grün-leuchtende H2030-BrM Lungenkrebszellen wurden intrakardial in Mäuse injiziert und diese anschließend alle 2 Tage mit 1 µM Debio-0932 intraperitoneal behandelt. Die Hirne wurden 14 Tage nach Tumorzellinjektion isoliert und repräsentative Schnitte (links) sowie die Quantifizierung von 10 Mäusen pro Gruppe zeigen eine geringere Hirnmetastasenzahl nach Behandlung mit Debio-0932 C. Murine Lungenkrebszellen wurden orthotop intrakranial in immunkompetente Mäuse implantiert und die Mäuse an Tag 5 und 10 nach Tumorumplantation intravenös mit verschiedenen Antikörper-Zytokin-Fusionsproteinen oder dem Antikörper allein als Kontrolle behandelt. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen das Überleben der verschiedenen Gruppen. * p < 0.05 im Vergleich zur Kontrolle, ** p < 0.01 im Vergleich zur Kontrolle.

Schlussfolgerung

Das Screening von Medikamenten in organotypischen Lungenkrebskulturen ist eine vielversprechende Plattform für zukünftige personalisierte Lungenkrebsbehandlungen. Zusätzlich bilden die präklinischen Resultate mit Antikörper-Zytokin-Fusionsproteinen die Rationale diesen Ansatz zur Behandlung von Lungenkrebs-Hirnmetastasen weiterzuentwickeln.

Ausblick:

Im nächsten Schritt erfolgt die detaillierte Proteom-Analyse der gepaarten Lungenkrebs-Hirnmetastasen und zugehörigen extrakraniellen Lungentumoren. Hinsichtlich der Immuntherapie mit Antikörper-Zytokin-Fusionsproteinen werden wir im orthotopen Lungenkrebs-Mausmodell verschiedene Kombinationen z. B. mit Immuncheckpoint-Inhibitoren untersuchen.

Präsentation der Ergebnisse:

- Publikation: Zhu L, Retana D, García-Gómez P, Álvaro-Espinosa L, Priego N, Masmudi-Martín M, Yebra N, Miarka L, Hernández-Encinas E, Blanco-Aparicio C, Martínez S, Sobrino C, Ajenjo N, Artiga MJ, Ortega-Paino E, Torres-Ruiz R, Rodríguez-Perales S; RENACER, Soffietti R, Berteiro L, Cassoni P, Weiss T, Muñoz J, Sepúlveda JM, González-León P, Jiménez-Roldán L, Moreno LM, Esteban O, Pérez-Núñez Á, Hernández-Laín A, Toldos O, Ruano Y, Alcázar L, Blasco G, Fernández-Alén J, Caleiras E, Lafarga M, Megías D, Graña-Castro O, Nör C, Taylor MD, Young LS, Varešlija D, Cosgrove N, Couch FJ, Cussó L, Desco M, Mouron S, Quintela-Fandino M, Weller M, Pastor J, Valiente M. A clinically compatible drug-screening platform based on organotypic cultures identifies vulnerabilities to prevent and treat brain metastasis. *EMBO Mol Med.* 2022 Mar 7;14(3):e14552. doi: 10.15252/emmm.202114552. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35174975; PMCID: PMC8899920.

Prof. Dr. med. Isabelle Schmitt-Opitz, Prof. Dr. med. Alex Soltermann

Bestimmung der Immunantwort gegen Primärtumor und Fernmetastasen bei Patienten mit oligo- metastatischem Lungenkrebs: Bedeutung für Prognose und Immuntherapie (*Immune cell profiling of oligo-metastatic non-small cell lung cancer patients: Comparison of primary tumor with different sites of metastasis for impact on prognosis and immunotherapy // 01.01.2020 bis voraussichtliches Ende 31.12.2022*)

Hintergrund:

Etwa 70 % aller Patienten mit Lungenkrebs entwickeln in ihrem Krankheitsverlauf Metastasen. Hirnmetastasen kommen hierbei am häufigsten vor. Im Falle von nur wenigen lokalisierten Metastasen profitieren Patienten von einem radikalen Vorgehen mit Resektion des Primärtumors und der Metastasen sowie anschließender systemischer Therapie. Leider sind bis anhin lediglich wenige molekulare und immunologische Prädiktoren bekannt, die den Erfolg einer radikalen Therapie voraussagen können.

Ziel des Projektes:

Ziel dieses Projektes ist es, ein molekulares, immunologisches und topografisches Profil des Primärtumors und der Hirnmetastasen von Patienten mit oligometastatischem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs zu erstellen. Hierfür wurden 51 Patienten identifiziert, bei welchen repräsentative Gewebeproben des Primärtumors und der Hirnmetastasen vorliegen. An den Gewebeproben werden eine gezielte Gen-Sequenzierung und ein mRNA-basierter Immun-Assay durchgeführt. Die topografische Verteilung von immun-relevanten Markern wird mit Hilfe von Immunfluoreszenz untersucht. Ein solches „Digital Spatial Profiling“ soll für jeden Patienten eine personalisierte „Landkarte“ von Immunmarkern generieren.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

- **Oncomine Focus Assay (Universitätsspital Zürich):** Eine genomische Tumoranalyse (Gewebe-proben von Primärtumoren und Hirnmetastasen) erfolgte durch die Klinik für Pathologie am Universitätsspital Zürich. Die Sequenzierung war bei 48 Patienten erfolgreich. Bei 32 Patienten mit Tumor-aktivierender, onkogener Mutation im Primärtumor lag dieselbe Mutation auch in der Hirnmetastase vor. Die häufigsten Driver-Mutationen waren KRAS-Mutationen und EGFR-Mutationen. Bei 9 Patienten lagen in der Hirnmetastase neue, bisher unbekannte Mutationen vor.
- **PanCancer Immune Panel (Nanostring, Hessen):** Die Nanostring-Einheit in Hessen führt zurzeit das Immunprofiling an 51 gepaarten Proben durch. Pandemie-bedingt war es hierbei zu Verzögerungen bei den Analyseverfahren gekommen. Die Resultate werden im Verlauf vom Jahr 2022 erwartet.
- **Tissue Microarray und Digital Spatial Profiling (Lunaphore, Lausanne):** Ein Tissue Microarray von 51 Patienten mit jeweils 2 Stanzten der Primärtumore und 2 Stanzten der Hirnmetastasen wurde am Universitätsspital Zürich erstellt. An einem Test-Array wurde im vergangenen Jahr die Multiplex- Immunfluoreszenz ausgetestet und validiert.

Schlussfolgerung:

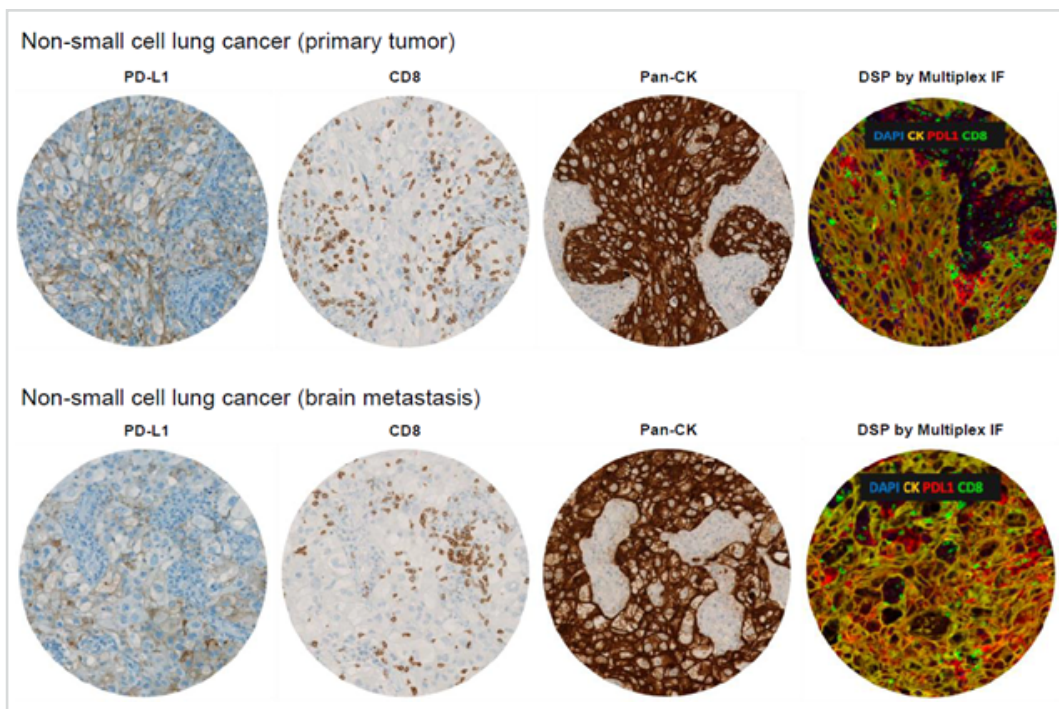
Wir konnten erfolgreich eine Sequenzierung des Primärtumors und der Hirnmetastasen von 48 Patienten mit oligometastatischem Lungenkrebs durchführen. Die Sequenzierung zeigt, dass die onkogenen Mutationen im Primärtumor in den meisten Fällen auch in der Hirnmeta-stasen erhalten bleiben. Die Voraussetzungen für eine digitale topografische Analyse von unserer Patientenkohorte sind erfüllt und mithilfe des Teams von Lunaphore planen wir die Analyse am gesamten Patientenkollektiv.

Ausblick:

Nach Erhalt der Resultate des PanCancer Immune Panels werden wir relevante immunologische Marker weiter untersuchen. Mittels Immunfluoreszenz erfolgt eine topografische Darstellung der Immunmarker innerhalb des Tumors. Diese Patienten-spezifische „Landkarte“ von Immunmarkern soll in Zukunft Aufschluss über die Therapie und Prognose von Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs geben.

Darstellung:

Immunhistologische Färbung (3xlinks) und multiple Immunfluoreszenz (rechts) von PD-L1, CD8 und Pan- Cytokeratin auf Gewebe von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Der Primärtumor ist in der oberen Reihe, die dazugehörige Hirnmetastase in der unteren Reihe dargestellt.



Publikationen im Berichtsjahr:

keine

Prof. Dr. med. Isabelle Schmitt-Opitz, Prof. Dr. med. Thomas Frauenfelder

Lungenkrebs-Screening - Innovation bei der Behandlung von kleinen Lungenrundherden (*Lung Cancer Screening – Innovation in the management of small pulmonary nodules // 01.05.2020 bis voraussichtliches Ende 04.2022*)

Hintergrund:

Es ist bekannt, dass Lungenkrebs behandelbar und heilbar ist, vorausgesetzt, dass dieser frühzeitig diagnostiziert wird. Die meisten Lungenkrebsfälle werden jedoch erst in einem späten Stadium entdeckt, was oft die Heilchancen deutlich senkt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Lungenkrebs Screening Programme die frühzeitige Entdeckung von Lungenkrebs ermöglichen und somit die Heilungschancen erhöhen.

Ziel des Projektes:

Mit dem Ziel, Lungenkrebsfälle frühzeitig zu diagnostizieren und gegebenenfalls erfolgreich zu behandeln, untersuchen wir in einem Pilotprojekt, ob durch ein CT Screening von der Lunge eine Früherkennung von Lungenkrebs möglich ist. In verschiedenen Ländern wurden bereits Screening Programms für Lungenkrebs implementiert.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Im 2021 wurden insgesamt 61 Teilnehmer gescreent. 2 Personen davon wurden mit einem Adenocarcinoma diagnostiziert (IB, IIIA), ein weiterer Teilnehmer wurde wegen suspekter Malignität für weitere Abklärungen zugewiesen. Bei 11 weiteren Teilnehmer sind für Follow-up Abklärungen im Jahr 2022 geplant.

Schlussfolgerung:

Seit Start des Projektes sind 113 Teilnehmer untersucht worden. (120 gescreent, 7 screen failure; 38 Teilnehmer hatten aufgrund des CT Befundes einen Follow-up CT). Bei 5 Teilnehmern wurde ein Lungenkrebs diagnostiziert und stadiengerecht behandelt. Zusätzlich wurde bei einem Teilnehmer eine Lungenfibrose diagnostiziert. Dieser wurde ebenfalls für eine Behandlung zugewiesen.

Anhand der bisher erzielten Resultate können wir schlussfolgern, dass wir aktuell mit einer hohen Rate Lungenkrebs-Fälle identifizieren und rechtzeitig behandeln können.

Ausblick:

Das Projekt wird mit Unterstützung weiterer Drittmittel fortgeführt. Darüber hinaus ist gegenwärtig eine Erweiterung des Protokolls in Vorbereitung, um anhand von einem Fragebogen zu untersuchen, wie belastend sich das Screening psychisch für die Patienten auswirkt. Zusätzlich werden anhand von einer Blutprobe Biomarker untersucht, die auf einen Lungenkrebs hindeuten können. Des Weiteren ist geplant, dass das CHUV Lausanne basierend auf unseren Protokollen ebenfalls ein Screening Pilot implementiert.

Poster:

11.9.2021, «Swiss pilot low-dose computed tomography lung cancer screening study» IASLC WCLC, Poster ESTS 2021, „#224 - SWISS PILOT LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY LUNG CANCER SCREENING STUDY

Emilie Le Rhun, MD, PhD

«Liquid biopsy» und ex vivo Pharmakosensitivitätstestung bei Patienten mit Hirnmetastasen bei Lungenkarzinom (*Liquid biopsy and ex vivo drug sensitivity profiling in patients with brain metastases from lung cancer // 01.01.2021 bis voraussichtliches Ende 31.12.2022*)

Hintergrund:

Hirnmetastasen betreffen 25-30 % der Patienten mit metastasierten Krebserkrankungen und sind insbesondere auch bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs häufig und oft sogar schon bei der Diagnose nachweisbar. Die Therapeutische Optionen umfassen die neurochirurgische Entfernung, verschiedene Ansätze der Strahlentherapie sowie pharmakologische Therapie: klassische Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie. Metastasen unterscheiden sich im molekularen Profil oft von den Primärtumoren und können deshalb auf medikamentöse Therapie unterschiedlich ansprechen. Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit Hirnmetastasen. Deshalb kann ein erneutes «molekulares Profiling» des chirurgisch entfernten Gewebes bei neuen Metastasen sinnvoll sein. Als »liquid biopsies« bezeichnet man die Entnahme von Flüssigkeiten wie Blut, Liquor oder Urin, um aus deren Untersuchung Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Tumorerkrankung ziehen zu können. Solche liquid biopsies könnten erneute Operationen zum Teil überflüssig machen. Das Hauptziel des vorliegenden Projekts ist die Untersuchung des klinischen Potenzials solcher liquid biopsies bei Patienten mit Hirnmetastasen von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Im zweiten Teil wollen wir vergleichend untersuchen, welchen Beitrag molekulares Profiling und die Pharmakoskopie, eine neue Screening-Methode zur Identifizierung spezifisch wirksamer Medikamente, zur Verbesserung der Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen leisten können. Wir hoffen sehr, mit diesem Forschungsprojekt zur Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiestrategien für Patienten mit Lungenkrebs beitragen zu können.

Ziel des Projektes:

Ziele des Projekts sind Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität von «liquid biopsies» (flüssige Biopsien) bei Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen. Solche flüssigen Biopsien (Blut, Nervenwasser) sollen auch in Bezug auf ihre Eignung als Messparameter für die Beurteilung des Behandlungserfolges und eventuelle Therapieresistenz untersucht werden.

Schliesslich sind pharmakologische Testungen von frisch entnommenen Tumorzellen geplant, um neue therapeutische Optionen für Patienten mit Lungenkarzinom zu entdecken.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Die Kooperation und Abstimmung zwischen den beteiligten Labors wurde etabliert und die ersten 4 Patienten mit ihren Erkrankungen konnten in das Projekt aufgenommen werden. Ein Flussdiagramm für die Nachsorge der Patienten wurde erstellt, um die Entnahme der Proben zu verschiedenen Zeitpunkten zu organisieren: Operation und Nachsorgebesuche bei den Onkologen.

Bei 4 Patienten wurde zu Studienbeginn eine extrazelluläre Vesikelanalyse durchgeführt. Die Pharmakoskopie war bei den 4 ersten Patienten erfolgreich. Die anfänglichen technischen Probleme (Wahl des Färbepanels zur Definition der Tumorzellen) wurden nach Diskussion der Ergebnisse der ersten Patienten gelöst. Unter den getesteten Medikamenten wurden die vielversprechendsten Ergebnisse mit einem Anti-BLC2- und einem Serotonin-modulierenden Antidepressivum beobachtet. Das bewertete Arzneimittelpanel wird überarbeitet, indem einige

Arzneimittel ohne Wirksamkeit (neutrale Wirkung) ausgeschlossen werden. Die Auswahl der neuen Arzneimittelkandidaten basiert auf vorläufigen verfügbaren Daten zur Wirksamkeit bei Lungenkrebs und zur Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen.

Inzwischen steht der Arbeitsfluss und kann auch auf Patienten mit Hirnmetastasen anderer Primärtumoren angewandt werden. Zusätzliche Drittmittel dafür wurden bei der Promedica-Stiftung eingeworben. Zudem wurde, innerhalb der Kooperation in einer grossen internationalen Initiative zur Strahlenresistenz von Hirnmetastasen, ein relevanter Beitrag geleistet, der zu einer aktuellen Publikation in «Nature Medicine» führte (Monteiro et al. 2022).

Schlussfolgerung:

Die Etablierung der Techniken und der Zusammenarbeit zwischen den Laboratorien erwies sich erwartungsgemäss als komplex, aber jetzt sind die Voraussetzungen gegeben, dass das Projekt erfolgreich abgeschlossen werden kann. Der Erfolg des Projektes hängt jetzt vor allem von der Rekrutierung der Patienten ab.

Ausblick:

Wir hoffen bis Ende 2022 die entsprechende Patientenzahl erreicht zu haben und die Untersuchungen weitgehend abgeschlossen zu haben. Wir wollen die Kohorte erweitern und zusätzliche molekulare Studien durchführen, um die wissenschaftliche Bedeutung des Projekts zu erhöhen.

Präsentation der Ergebnisse:

Monteiro C, Miarka L, Perea-García M, Priego N, García-Gómez P, Álvaro-Espinosa L, de Pablos-Aragoneses A, Yebra N, Retana D, Baena P, Fustero-Torre C, Graña-Castro O, Troulé K, Caleiras E, Tezanos P, Muela P, Cintado E, Trejo JL, Sepúlveda JM, González-León P, Jiménez-Roldán L, Moreno LM, Esteban O, Pérez-Núñez Á, Hernández-Lain A, Mazarico Gallego J, Ferrer I, Suárez R, Garrido-Martín EM, Paz-Ares L, Dalmaso C, Cohen-Jonathan Moyal E, Siegfried A, Hegarty A, Keelan S, Varešlija D, Young LS, Mohme M, Goy Y, Wikman H, Fernández-Alén J, Blasco G, Alcázar L, Cabañuz C, Grivennikov SI, Ianus A, Shemesh N, Faria CC, Lee R, Lorigan P, Le Rhun E, Weller M, Soffietti R, Bertero L, Ricardi U, Bosch-Barrera J, Sais E, Teixidor E, Hernández-Martínez A, Calvo A, Aristu J, Martin SM, Gonzalez A, Adler O, Erez N; RENACER, Valiente M. Stratification of radiosensitive brain metastases based on an actionable S100A9/RAGE resistance mechanism. Nat Med in press

Prof. Dr. Isabelle Schmitt-Opitz, Prof. Dr. Dr. Wolfgang Jungraithmayr,
Dr. Michaela Kirschner, Dr. Jae-Hwi Jang, Dr. med. MSc Raphael Werner

Etablierung von primären Lungenkrebs-Organoiden mit langfristigem Wachstumsverhalten: ein Grundstein für personalisierte Präzisionsmedizin mittels in-vitro Krebsmodellen (*Establishment and long-term expansion of primary non-small cell lung cancer organoids: setting the foundation for an individualized precision medicine using ex-vivo cancer models // 01.01.2021 bis voraussichtliches Ende 31.12.2022*)

Hintergrund:

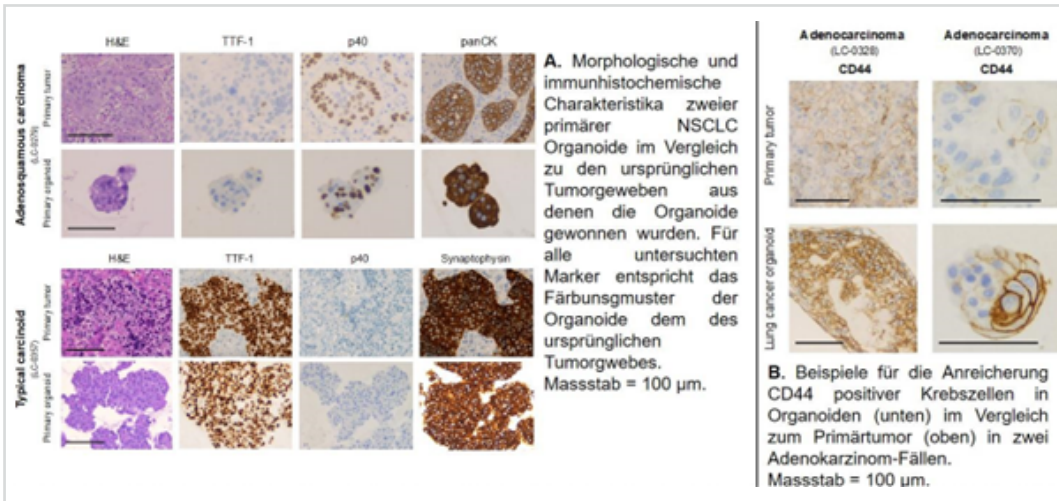
Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist eine sehr heterogene Krebserkrankung, die sich nicht nur zwischen einzelnen Patienten stark unterscheidet, sondern bei der auch innerhalb eines Tumors grosse Unterschiede in der zellulären und molekularen/genetischen Zusammensetzung bestehen können. Die breite inter- und intratumorale Heterogenität verlangt daher eine personalisierte Krebstherapie. Um eine solch variable Erkrankung im Labor repräsentativ erforschen zu können, ist es notwendig, Zellkulturmodelle zu entwickeln, die diese molekulare/genetische Heterogenität widerspiegeln.

Ziel des Projektes:

Ziel unseres Projektes ist es aus reseziertem Lungenkrebsgewebe 3- dimensionale Zellkulturmodelle für das NSCLC zu etablieren, die als Grundlage für weitere Untersuchungen, wie z.B. Medikamenten-Screenings verwendet werden können. Sogenannte Organoid-Modelle von NSCLC wurden bisher nur von wenigen Forschungsgruppen beschrieben.

Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Nachdem wir bereits in Vorarbeiten zeigen konnten, dass es möglich ist, 3-dimensionale Organoide des NSCLC zu etablieren, haben wir diese im 2021 weiter auf histologischer und molekularer Ebene charakterisiert. So konnten wir zeigen, dass unsere Organoide nicht nur die intratumorale Heterogenität des Primärtumors beibehalten (Abb. 1A), sondern konnten mittels Färbung mit dem Stammzellmarker CD44 auch nachweisen, dass sie im Vergleich zum Primärtumor eine stärkere Ausprägung von sogenannten pluripotenten Stammzellen aufweisen (Abb. 1B). Die Untersuchung der molekularen/genetischen Zusammensetzung der Tumoren und Organoide erfolgte anschliessend mittels Oncomine Focus Assay (OFA), mithilfe derer die wichtigsten für Krebs bekannten genetischen Veränderungen untersucht werden. Hierbei wurden in 6 unserer Patienten im Primärtumor onkogene Mutationen identifiziert, welche in 2 Fällen auch im Organoid nachweisbar waren. In einem Fall handelte es sich hierbei um eine Mutation im K-Ras Gen, im anderen Fall um eine Veränderung im RET-Gen. Die Übereinstimmung in 30% der Fälle ist höher als in einem Grossteil der Literatur und bestätigt die Validität unseres Vorgehens. Daneben haben wir in den letzten Monaten weitere Wachstumsmedien getestet, deren Wirkung auf das Organoidwachstum nun auf immunhistologischer Ebene untersucht wird.



Schlussfolgerung:

Mittels Mutationsanalysen konnten wir die vollständige molekulare Identität zweier Organoidlinien mit dem Primärtumor bestätigen. Diese Zelllinien erfüllen somit entscheidende Voraussetzungen für geeignete ex-vivo Tumormodelle. Zudem konnten wir zeigen, dass in Organoiden eine Anreicherung von Stammzellen stattfindet.

Ausblick:

Anhand unseres Medium-Testes planen wir unser Protokoll für die Etablierung primärer Lungenkrebs-Organoide weiter zu verfeinern, um die Erfolgsrate in Zukunft weiter zu steigern. Zusätzlich planen wir weitere molekulare Analysen der etablierten Organoide durchzuführen. Als „Proof of Principle“ für eine zukünftige klinische Anwendung soll an validierten Organoidlinien anschliessend das Ansprechen auf einzelne Krebs-Medikamente getestet werden.

Präsentation der Ergebnisse:

Vorträge:

“Establishment and validation of primary non-small cell lung cancer organoids as in vitro lung cancer models”

R. Werner, M.B. Kirschner, S. Höller, I. Opitz

Presented at the virtual AATS 101st Annual Meeting, 30.04.-02.05.2021

Prof. Dr. Martin Pruschy

Die Untersuchung von verschiedenen ADAM17 Interaktoren und deren Einfluss auf die Tumorantwort nach Bestrahlungstherapie (*Exploring the interactome of ADAM17 in the tumor microenvironment and its role for radiation resistance // 01.07.18 bis voraussichtliches Ende 31.07.22*)

Hintergrund:

Neben DNA-Schäden und genomischer Instabilität beeinflusst die Bestrahlung auch intra- und interzelluläre Prozesse, welche den Behandlungserfolg des Tumors auf die Strahlentherapie beeinflussen. Eine erhöhte Sekretion von Wirk- und Kommunikationsfaktoren nach der Bestrahlung von Tumorzellen führt zur Aktivierung von Signalübertragungskaskaden in entsprechenden Zielzellen dieser Faktoren, welche dadurch den Tumor selbst wiederum resistenter gegenüber der Radiotherapie machen. In unserem Labor für Angewandte Radiobiologie forschen wir an dem Protein ADAM17, welches in der Zellmembran verankert ist und dort verschiedene Faktoren schneidet. Frühere Arbeiten in unserem Labor haben gezeigt, dass die Inhibierung von ADAM17 Lungenkrebszellen auf Strahlentherapie sensibilisiert.

Ziel des Projektes:

Unser Ziel ist es, die verschiedenen Strahlen-induzierten und gleichzeitig ADAM17-abhängigen Kommunikationsprozesse, aktivierte Signalübermittlungskaskaden und die entsprechenden biologischen Prozesse, welche zu einer erhöhten Strahlenresistenz führen, besser zu verstehen. Eine kombinierte Radiochemotherapie mit klinisch anwendbaren ADAM17-Inhibitoren wird angestrebt. Methodisch haben wir hierzu ein Protein-Screening durchgeführt, welches uns erlaubte, zahlreiche sekretierte Faktoren zu identifizieren. Entsprechende Prozesse wurden nach Bestrahlung und/oder ADAM17 Inhibierung untersucht und in zellulären sowie in in vivo Maustumormodellen verglichen. Dies soll einen Aufschluss darüber geben, wie Tumorzellen und Tumore auf die Kombinationstherapie reagieren und welche Signalwege ein- bzw. ausgeschaltet werden.

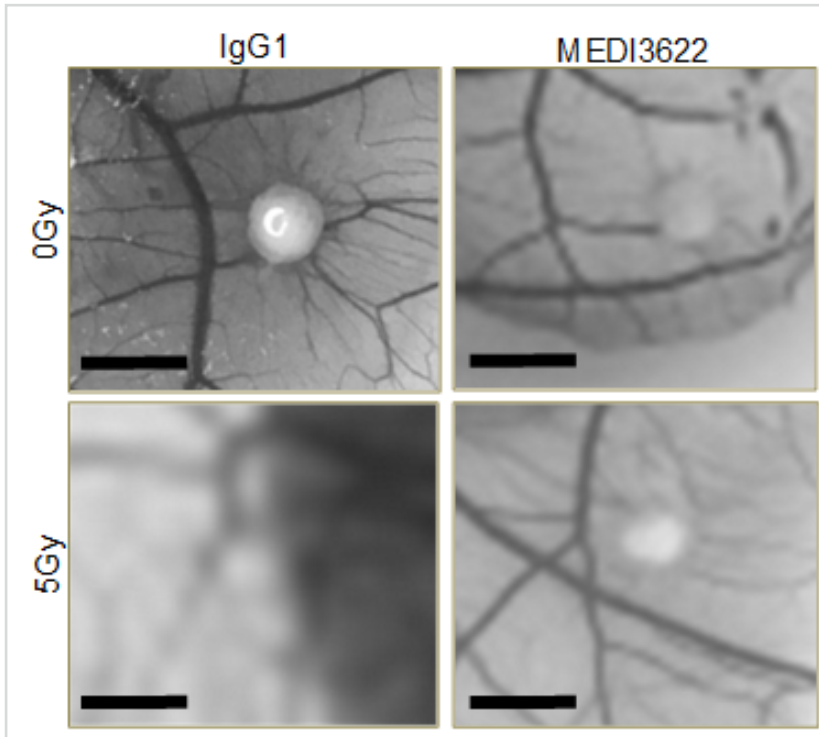
Erzielte Resultate (im Berichtsjahr):

Wir konnten im Berichtsjahr 2021 zeigen, dass strahleninduzierte ADAM17-Aktivität zwei wichtige pathophysiologische Prozesse steuert. Der Wachstumsfaktor VEGF wird nach Bestrahlung der Tumorzellen ADAM17-abhängig sekretiert und eine entsprechend erhöhte Ausschüttung von VEGF schützt die Tumervaskulatur vor der Bestrahlung selbst. Durch die Hemmung von ADAM17 wird nun gezielt nur strahlen-induziertes VEGF erniedrigt, während der systemisch vorhandene VEGF-Level nicht tangiert wird. Eine ADAM17-gerichtete Kombinationstherapieform mit Radiotherapie kann dadurch bekannte Normalgewebsschäden, welche durch bekannte VEGF-Hemmer verursacht werden, reduzieren. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass eine strahlen-induzierte Migration von Tumorzellen ADAM17-abhängig und durch die entsprechende Aktivierung des EphA2-Rezeptors erfolgt. Diese beiden Prozesse konnten mechanistisch mit molekularbiologischen Techniken als auch mit klinisch-orientierten kleinemolekularen ADAM17-Inhibitoren als auch ADAM17-inhibierende Antikörper Effizienz-orientiert in vitro und in vivo mit orthotopen Lungentumormodellen untersucht werden.

Bild 1:

Das Wachstum von Tumorsphäroiden und die Vaskularisierung auf der Chorioallantoismembran von befruchteten Hühnereiern wird durch ADAM17-Inhibition allein oder in Kombination mit Bestrahlung reduziert.

A549-Lungenadenokarzinomzellen wurden am Entwicklungstag 9 auf die CAM zwischen den Hauptgefäßen inokuliert. Die so entstandenen Sphäroide wurden am Tag 11 mit MEDI3622 oder dem Kontroll-Antikörper IgG1 behandelt und am Entwicklungstag 12 (schein-) bestrahlt. Repräsentative Bilder von Tumor-Sphäroiden an d14. Der Balken entspricht 15 mm.

**Schlussfolgerung und Ausblick:**

Unsere neu erzielten Ergebnisse zeigen, dass strahleninduzierte ADAM17-Aktivität und entsprechende Sekretion von Wirkstoffen die interzelluläre Kommunikation zwischen Tumorzell-zu-Tumorzell als auch Tumorzell-zu-Tumorstromavaskulatur reguliert und dadurch die Strahlenresistenz erhöht. Eine gleichzeitige Inhibierung von ADAM17 unter Bestrahlung der Tumorzellen bzw. des Tumors führte zur wirksamen Hemmung von wichtigen Prozessen, welche die Resistenz steuern. Basierend auf unseren Ergebnissen (in vitro; in vivo, immunsupprimierte als auch immunkompetente Maus-Lungentumormodelle) kann eine klinische Studie basierend auf der untersuchten Kombinationstherapieform anvisiert werden.

Präsentation der Ergebnisse:**Publikationen im Berichtsjahr:**

Fabienne Tschanz, Sabine Bender, Irma Telarovic, Verena Waller, Roberto F. Speck, and Martin Pruschy Cancer Research Communication, 1,(3), 2021

The ADAM17-directed Inhibitory Antibody MEDI3622 Antagonizes Radiotherapy-induced VEGF Release and Sensitizes Non-Small Cell Lung Cancer for Radiotherapy

Verena Waller et al., Role of EphA for ADAM17 and IR-enhanced tumor cell migration. In preparation.

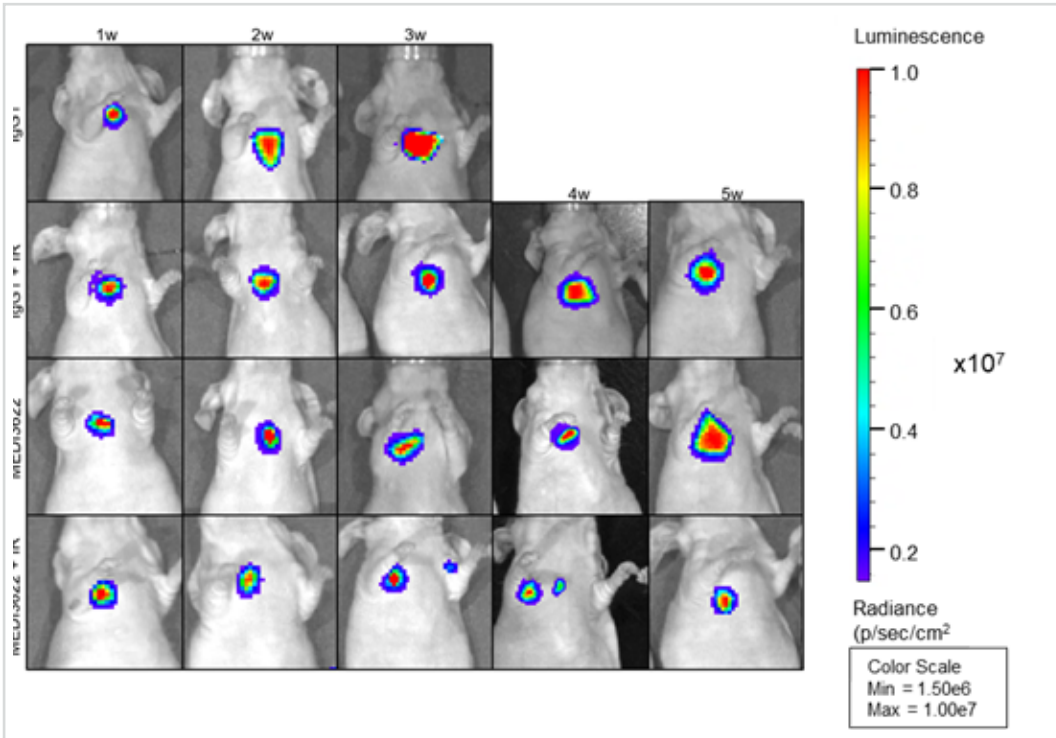
Konferenzpräsentationen im Berichtsjahr:

Leider konnte das Projekt und die gewonnenen Resultate aufgrund der Covid-19 Pandemie bis anhin nicht an einer Konferenz als Vortrag oder Poster vorgestellt werden

Bild 2:

ADAM17-Hemmung in Kombination mit einer Einzeldosis IR reduziert das Tumorwachstum in einem orthotopen Lungenkrebsmodell.

Lungenkrebsläsionen wurden durch Injektion von Luciferase-exprimierenden Lungenkrebszellen über die Schwanzvene erzeugt. Das Tumorwachstum wurde mittels Biolumineszenz überwacht. Repräsentative biolumineszente Bilder von Mäusen mit Luciferase-exprimierenden A549-Lungenkrebsläsionen.



Forschungszusammenarbeiten international

Um unsere Forschungsprojekte ideal voranzutreiben, hat das Lungen- und Thoraxonkologiezentrum des USZ Zürich eine Vielzahl nationaler und internationaler Forschungskollaborationen etabliert. Die wichtigsten internationalen Kollaborationen stellen wir nachfolgend kurz vor:

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Gemeinsam mit Prof. Paul Baas vom Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam, hat Prof. Schmitt-Opitz das Mesoscape Programm kreiert, welches unter dem Schirm der ETOP die Etablierung einer internationalen multi-institutionellen Mesotheliom Bio- und Datenbank, sowie die Validierung von Biomarkerkandidaten zum Ziel hat. Daneben beteiligen wir uns an durch ETOP initiierten klinische Studien, bei denen Prof. Schmitt-Opitz, PD Dr. Curioni und Prof. Guckenberger teilweise als Principal Investigator fungieren.

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Prof. Schmitt-Opitz ist Mitglied des IASLC Staging Committees (MPM und N2 Subcommittee) und der Mesothelioma Taskforce. In beiden Fällen unterstützen wir die Projekte, indem wir Auswertungen aus unseren Datenbanken in die durchgeführten grossangelegten internationalen Analysen für die Stadieneinteilung von Lungenkrebs und Mesotheliom einfließen lassen.

Andere Kollaborationen

Mit der Forschungsgruppe um Prof. Marc de Perrot am Toronto General Hospital verbindet uns eine langjährige Zusammenarbeit in verschiedensten Bereichen unserer Forschung, vor allem im Bereich der Mesotheliom-Forschung. Sowohl im klinischen als auch im präklinischen Bereich stehen wir in regem Austausch mit dem gemeinsamen Ziel, verbesserte Therapieoptionen für unsere Patienten zu identifizieren.

Des Weiteren sind wir Teil des MPM Consortium Surgery (bestehend aus dem Brigham and Women's Hospital Boston, NYU Langone Health, Memorial Sloan Kettering Cancer Center und Mount Sinai Hospital in New York, Marmara University Hospital in Istanbul, Hyogo College of Medicine, Japan, Medizinische Universität in Wien und dem Toronto General Hospital) welches sich intensiv mit der Verbesserung der chirurgischen Behandlung des MPM basierend auf den Erfahrungen der einzelnen Zentren beschäftigt.

Gemeinsam mit Dr. Glen Reid von der University of Otago untersuchen wir die Expression neuer, bisher nicht charakterisierter mikroRNAs im MPM und deren Potential als neuartige diagnostische Biomarker im Blut zu fungieren. Neben dem Biomarker-Potential untersuchen wir auch die funktionelle Rolle dieser mikroRNAs in der Entstehung des MPM, was wiederum neue Therapiemöglichkeiten eröffnen könnte.

Daneben etablieren wir gerade ein grösseres Projekt mit Prof. Bueno vom Brigham and Women's Hospital in Boston, sowie Prof. Boeva und Prof. Gehart von der ETH Zurich, im Rahmen dessen wir mittels Single Cell Sequencing die Heterogenität des Pleuramesothelioms untersuchen und besser verstehen wollen, um die Therapieoptionen optimaler an die molekulare Zusammensetzung des Tumors anzupassen.

Darüber hinaus sind wir in regem Austausch mit vielen weiteren kleineren internationalen Kollaborationspartnern, mit denen wir Biomaterial für Analysen austauschen oder mit welchen eine gegenseitige Unterstützung von Teilaspekten unserer Projekte stattfindet.

Mit dem Shanghai Chest Hospital, untersuchen wir in einer retrospektiven Kohorten-Studie den Verlauf von Lungenkrebspatienten im oligometastasierten Status, die in der Behandlung operiert wurden. Für diese Patientengruppe läuft aktuell auch eine multizentrische randomisierte klinische ETOP-Studie, die durch Prof. M. Guckenberger und Prof. Schmitt-Opitz als Co-Pis geleitet wird. Parallel hierzu laufen translationale Projekte zu diesem Thema.

Zürich, im Juni 2022

Lungen- und Thoaxonkologiezentrum USZ

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.

Ein Überblick zu den Beitragsleistungen der Stiftung für angewandte Krebsforschung findet sich in der Jahresrechnung.

Kapitel 3

Jahresabschluss per 31. Dezember 2021

3.1. Finanzbericht

Wie bereits 2020 war auch 2021 von Corona geprägt. In Bezug auf unsere Finanzen hatte die Sars-CoV-2-Pandemie im Berichtsjahr einen wiederum lediglich beschränkten Einfluss. Nach einem Taucher erholten sich die Aktienmärkte wieder und der SMI erreichte Ende 2021 ein neues Hoch. Kurz nach Jahresbeginn, also nach der Berichtsperiode, korrigierten die Notierungen aller Indizes allerdings beträchtlich.

Gemäss unserem langjährigen Ziel, dem Zentrum für Thorax-Onkologie jährlich eine halbe Million Franken zukommen zu lassen, **haben wir 2021 Forschungsprojekte im Betrag von CHF 614'103 gesprochen** (Seite 3 und Punkt 10 im Anhang der Jahresrechnung). Dieser Betrag wird 2022 und teilweise, da die Projekte über mehrere Jahre laufen, in den Folgejahren zur Auszahlung kommen. Der Jahresrechnung können Sie entnehmen, dass CHF 56'333 aus bewilligten Beiträgen vom USZ zurückerstattet wurden. Es handelt sich dabei um ein Projekt das bezahlt, aber nicht weitergeführt wurde.

Die von uns finanzierten Forschungsprojekte dauern in der Regel mehrere Jahre und beginnen auch nicht am 1. Januar. Darum sind unsere Vergabungen jahresübergreifend. Die Differenz der tatsächlich ans USZ bezahlten Beiträge zu den zugesicherten Forschungsbeiträgen auf der Passivseite der Bilanz (total CHF 887'741) ist dieser Tatsache geschuldet. Darin sind neben den 2021 gesprochenen Forschungsbeiträgen auch noch CHF 273'638, die in den Vorjahren bewilligt wurden, mit einberechnet, welche erst 2022 (und teilweise 2023) ausbezahlt werden. Ebenso ersichtlich sind auf der Passivseite zugesicherte Mittel über den Betrag von CHF 105'000 die zweckgebunden zur Miete eines Mikroskops für ein Forschungsprojekt von Frau PD. Dr. med. Alessandra Curioni zurückgestellt sind.

2021 wurden CHF 519'089 an das Thoraxonkologie-Zentrum des USZ überwiesen. In der Jahresrechnung weisen wir demgegenüber die im Berichtsjahr verbindlich gesprochenen Forschungsbeiträge aus. Die tatsächlich ausbezahlten Beiträge variieren von Jahr zu Jahr stark; so wurden 2020 CHF 761'716 ausbezahlt. Nicht die ausbezahlten Beiträge sind entscheidend, sondern die vom Stiftungsrat bewilligten (2021 CHF 614'103). Der Stiftungsrat passt die Vergabungen auch in Zukunft den Vermögensverhältnissen an; der Durchschnitt von CHF 500'000 pro Jahr ist weiterhin realistisch; aus den Erträgen der Spenden und der Liegenschaft erwirtschafteten wir ca. CHF 500'000. Das Jahresergebnis beläuft sich dank der Wertschriften (realisierte und unrealisierte Erträge/Verluste) 2021 auf CHF 383'449.

Der Spendeneingang ist mit CHF 341'374 leicht höher als im Vorjahr, sicher half es, dass wir wieder einen Teil der Anlässe durchführen durften. Die Beiträge unserer treuen Clubmitglieder sind mit CHF 85'410 (Vorjahr CHF 99'300) etwas tiefer als im Vorjahr.

Die nähere Betrachtung der Spendeneingänge sei hier wiedergegeben:

- CHF 241'779 allgemeine Spenden

- CHF 85'410 Beiträge Clubmitglieder

- CHF 8'525 Spende der Regula Stiftung

- CHF 5'660 Spendenertrag in memoriam

Der Ertrag aus unserer Liegenschaft „Kalkbreite“ ist höher als im Vorjahr (CHF 111'296 vs. CHF 76'625), hauptsächlich wegen eines geringeren Liegenschaftenaufwands. Im Liegenschaftenaufwand ist die jährliche Abschreibung von CHF 55'000 enthalten.

Der Aufwand für Verwaltung sowie Sponsoring und Werbung ist mit CHF 72'341 (2020 CHF 41'449) deutlich höher als im Vorjahr. Dies beinhaltet den Sekretariats- und Verwaltungsaufwand von ca. CHF 25'000 sowie die Veranstaltungen, die im Berichtsjahr im Unterschied zum Vorjahr wieder durchgeführt werden durften. Gesamthaft sind dies 16 % der Erträge (ohne die Kursschwankungen der Wertschriften) gegenüber dem Durchschnitt der ZEW Organisation von ca. 20 %. Würden die Wertschriftenerträge (realisiert und unrealisiert) dazu gezählt, so wäre der Anteil unter 10 %. Selbstverständlich arbeitet der gesamte Stiftungsrat weiterhin ehrenamtlich!

Die unrealisierten Wertschriftengewinne und -Verluste belaufen sich auf CHF +337'432 (Vorjahr +34'508). 2021 war ein sehr gutes Börsenjahr. Im ersten Quartal 2022 haben wir gesehen, dass es auch Zeiten gibt, in denen Kursverluste vorherrschen. Trotz unseres konservativen Anlagestils konnten wir somit einen massiven Vermögenszuwachs verzeichnen. Es zeigt sich aber auch, wie stark unser Jahresergebnis und die Bilanz von den Schwankungen der Finanzmärkte abhängen.

Unsere Aktiven per 31.12.2021 betragen CHF 7'796'989.66 und sind wie folgt angelegt:

- CHF 2'465'425 Immobilien (31.6%)
- CHF 1'467'343 Anleihen (18.8%)
- CHF 2'285'320 Aktien (29.3%)
- CHF 1186 Derivate, Absicherung (0%)
- CHF 1'492'360 liquide Mittel (19.1%)
- CHF 85'344 kurzfristige Forderungen gegenüber Dritten (1.1%)

Grössere Verbindlichkeiten bestehen im Umfang von CHF 800'000 aus einer Hypothek auf unsere Liegenschaft.

Zum Schluss möchte ich als Quästor allen Spenderinnen und Spendern, Gönnerinnen und Gönnern sowie allen Clubmitgliedern für jeden Beitrag ganz herzlich danken.

Ihre Treue, Ihre Begeisterung die Erforschung und Therapie des Lungenkrebses im USZ zu unterstützen, ist Ansporn und Motivation für uns als Stiftungsrat. Wir werden mit den von Ihnen überwiesenen Mitteln weiter äusserst sparsam umgehen, damit möglichst viel in die Forschung fliesst. Die Stiftung steht auf einem soliden Fundament und Ihre Bereitschaft, uns weiterhin die Treue zu halten, wird es uns weiterhin ermöglichen, dass wir die Thoraxonkologie noch lange weiterhin so grosszügig unterstützen können. Gleichzeitig danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen vom Stiftungsrat sowie Frau Pascali welche unser Sekretariat führt, aber auch der Buchhaltungsstelle für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Zürich, Juni 2022

Der Quästor

Dr. Marc Bär

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. daStG 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

3.2. Bilanz

per 31. Dezember 2021 (mit Vorjahresvergleich)

Anhang	2021	2020
	CHF	CHF
AKTIVEN		
Flüssige Mittel		
- Postfinance	170 713.04	83 901.29
- Bankguthaben	1 321 646.89	1 166 478.90
Übrige kurzfristige Forderungen		
- Gegenüber Dritten	85 344.30	51 536.45
Umlaufvermögen	1 577 704.23	1 301 916.64
Finanzanlagen		
- Depot Bank Julius Bär	3 753 860.43	3 614 102.33
Immobilien Sachanlagen		
- Liegenschaft	2 740 425.00	2 740 425.00
- Wertberichtigung Liegenschaft	-275 000.00	-220 000.00
Anlagevermögen	6 219 285.43	6 134 527.33
Total AKTIVEN	7 796 989.66	7 436 443.97

	Anhang	2021	2020
		CHF	CHF
PASSIVEN			
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen		11 872.30	0.00
Passive Rechnungsabgrenzungen	4)	9 050.04	9 440.00
Zugesicherte Forschungsbeiträge an das Universitätsspital Zürich	5)	887 741.00	792 727.00
Kurzfristiges Fremdkapital		908 663.34	802 167.00
Zweckgebundene Stiftungsmittel	6)	105 000.00	105 000.00
Langfristig verzinsliche Verbindlichkeiten			
– Hypothekendarlehen	7)	800 000.00	800 000.00
Langfristige Rückstellungen			
– Erneuerungsfonds Immobilien	8)	125 000.00	100 000.00
Langfristiges Fremdkapital		1 030 000.00	1 005 000.00
Total Fremdkapital		1 938 663.34	1 807 167.00
Stiftungskapital		5 629 276.97	5 713 409.03
Jahresgewinn/-verlust		229 049.35	-84 132.06
Total Eigenkapital		5 858 326.32	5 629 276.97
Total PASSIVEN		7 796 989.66	7 436 443.97

3.3. Erfolgsrechnung

vom 1. Januar bis 31. Dezember 2021 (mit Vorjahresvergleich)

	Anhang	2021	2020
		CHF	CHF
Spendenertrag allgemein	9)	241 778.55	223 266.08
Spendenertrag in memoriam		5 660.00	50.00
Spendenertrag CLUB Mitgliedschaften		85 410.00	99 300.00
Spendenertrag Regula-Stiftung, Niederhasli		8 525.40	9 416.00
Total Betriebsertrag		341 373.95	332 032.08
Forschungsbeiträge	10)	-614 103.00	-547 276.00
Rückzahlung Forschungsbeiträge		56 333.35	50.00
Total Betriebsaufwand		-557 769.65	-547 276.00
Bruttoverlust I		-216 395.70	-215 243.92
Verwaltungsaufwand	11)	-46 486.48	-39 411.13
Sponsoring und Werbung		-25 854.77	-2 037.75
Total übriger betrieblicher Aufwand		-72 341.25	-41 448.88
Betriebserfolg vor Finanzerfolg		-288 736.95	-256 692.80
Bankspesen		-359.80	-1 001.40
Vermögensverwaltungskosten		-34 175.25	-31 464.60
Finanzertrag Wertschriften		441 025.30	128 401.44
Immobilienertag	12)	219 951.60	216 856.60
Immobilienaufwand	12)	-53 655.55	-85 231.30
Abschreibung Immobilien	12)	-55 000.00	-55 000.00
Total Finanzergebnis		517 786.30	172 560.74
Jahresgewinn/-verlust		229 049.35	-84 132.06

3.4. Anhang zur Jahresrechnung

2021 (mit Vorjahresvergleich)

1. Stiftungszweck

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

1.1 Anlagereglemente

Anlagereglement 24.06.2021

Die Limiten gemäss Anlagereglement werden im Berichtsjahr eingehalten.

2. Angewandte Rechnungslegungsgrundsätze

Die Jahresrechnung 2021 wurde nach den Bestimmungen des Schweizerischen Rechnungslegungsrechts (Art. 957 bis 963b OR) erstellt.

Die Wertschriften wurden zu Marktkursen per Ende Jahr bewertet. Die Wertschriften werden im langfristigen Anlagevermögen ausgewiesen, da diese zum langfristigen Vermögensaufbau und Vermögenserhalt gehalten werden.

Die Liegenschaft wurde zum Kantonalen Steuerwert des Kantons Zürich bilanziert und bewertet. Es werden Abschreibungen über 50 Jahre linear vorgenommen.

	2021	2020
	CHF	CHF
3. Liegenschaft		
Mehrfamilienhaus Kalkbreitestrasse 99, Zürich	2 740 425.00	2 740 425.00
	2 740 425.00	2 740 425.00
4. Passive Rechnungsabgrenzungen		
Verwaltungskosten	9 050.04	9 440.00
	9 050.04	9 440.00

	2021	2020
	CHF	CHF
5. Ausstehende, zugesicherte Forschungsbeiträge		
Forschungsbeitrag aktuelles Geschäftsjahr	614 103.00	547 276.00
Ausstehende Forschungsbeiträge aus Vorjahren	273 638.00	245 451.00
	887 741.00	792 727.00
6. Zweckgebundene Stiftungsmittel		
Miete Mikroskop	105 000.00	105 000.00
	105 000.00	105 000.00
7. Hypothekendarlehen		
UBS AG, Hypothek Kalkbreitestrasse 99, Zürich	800 000.00	800 000.00
	800 000.00	800 000.00
8. Erneuerungsfonds Immobilien		
Zuweisung von CHF 25 000 p.a., entsprechend 0.93% des Buchwertes der Liegenschaft.		
9. Spendenbeitrag allgemein		
Übrige	241 778.55	223 266.08
	241 778.55	223 266.08
10. Im Geschäftsjahr gesprochene Forschungsbeiträge		
Thorax-Onkologie USZ	614 103.00	547 276.00
	614 103.00	547 276.00

	2021	2020
	CHF	CHF
11. Verwaltungsaufwand		
Sekretariatsführung	25 777.35	20 812.330
Buchführung	6 669.70	6 618.65
Aufwand Webseite	253.75	727.65
Revision	538.50	538.50
Drucksachen und Porti	8 478.95	8 678.00
Staatsgebühr für Berichterstattung	988.00	1 009.00
Diverse Ausgaben	3 780.23	1 027.00
	46 486.48	39 411.13
Es werden keine Stiftungsratshonorare ausgerichtet.		
12. Immobilienerfolg		
Kalkbreitestrasse 99, Zürich:		
Liegenschaftsertrag	219 951.60	216 856.60
Liegenschaftsaufwand, inkl. Hypothekarzinsen	-53 655.55	-85 231.30
Abschreibungen	-55 000.00	-55 000.00
	111 296.05	76 625.30

13. Retrozessionen

Es wird ausschliesslich in Tranchen von Kollektivanlagen investiert, welche keine Retrozessionen beinhalten.

Kapitel 4

Berichte der Kontrollstellen

4.1. Revisionsbericht

Als Revisionsstelle haben wir die Jahresrechnung (Bilanz, Erfolgsrechnung und Anhang) der Stiftung für angewandte Krebsforschung für das am 31. Dezember 2021 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 Stiftungs-urkunde entspricht.

Mirko Liberto

Zugelassener Revisionsexperte Leitender Revisor

Corina Wipfler

Zugelassene Revisionsexpertin

KPMG AG Financial Services Räfelstrasse 28 8045 Zürich

Zürich, 21. Juni 2022

4.2. Stiftungsaufsicht des Kantons Zürich

Mit Schreiben vom 26. Juli 2021 hat die Aufsichtsbehörde BVS (BVG- und Stiftungsaufsicht des Kantons Zürich) den Jahresbericht und die Jahresrechnung 2020 genehmigt.

Der Jahresbericht 2021 wurde im Juni 2022 der Stiftungsaufsicht des Kanton Zürich (Amt für berufliche Vorsorge und Stiftungen des Kantons Zürichs) zur Genehmigung eingereicht.

**Stiftung für angewandte
Krebsforschung**

CH-8000 Zürich

www.lungenkrebsstiftung.ch

Sekretariat: Caterina Pascali

Telefon +41 79 120 14 70

info@lungenkrebsstiftung.ch

Postfinance

Postkonto 80-1280-6



Bank Julius Bär & Co. AG, Zürich

IBAN CH40 0851 5701 4940 2200 6

