

Krebsforschung in der Schweiz



Eine Publikation der Stiftung Krebsforschung Schweiz,
der Krebsliga Schweiz und der kantonalen Krebsligen über
die geförderten Forschungsprojekte 2013
Ausgabe 2014

Impressum

© Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) und Krebsliga Schweiz (KLS)
Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Bereichs
Forschungsförderung von Krebsliga Schweiz und Krebsforschung
Schweiz.

Herausgeber und Bezugsquelle:

Krebsliga Schweiz
Bereich Forschungsförderung
Effingerstrasse 40
Postfach 8219
CH-3001 Bern
Tel. +41 31 389 91 16
Fax +41 31 389 91 62
scientific-office@krebssliga.ch
www.krebssliga.ch/forschung

Erscheinungsdatum: November 2014

Auflage Deutsch: 4700 Ex.

Auflage Französisch: 1300 Ex.

Auflage Englisch: 400 Ex.

Verantwortlich:

Rolf Marti, Dr. rer. nat.

Leiter Bereich Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz, Bern
Geschäftsführer Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Projektleitung und Redaktion:

Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.

Kommunikationsbeauftragter Bereich Forschungsförderung
Krebsliga Schweiz und Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Redaktion:

Wolfgang Wettstein

PR-Berater BR-SPRV, Lektor und Korrektor, Zürich
w.wettstein@sunrise.ch

Redaktionelle Mitarbeit: Stéphanie Buvelot Frei, Dr. rer. nat.

Wissenschaftliche Mitarbeiterin Bereich Forschungsförderung
Krebsliga Schweiz und Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Französisch-Übersetzung: Sophie Neuberg, Berlin,
www.wortlabor-online.de

Englisch-Übersetzung: Ellen Russon, East Sandwich,
Massachusetts, USA, www.ellenrusson.com

Bilder: Eva-Fiore Kovacovsky, Amsterdam/Berlin

Gestaltung: atelierrichner.ch

Druck: Ast & Fischer AG, Wabern

Dieser Bericht sowie die Ausgaben 2013, 2012, 2011, 2009,

2006 und 2004 sind im PDF-Format zu finden unter:

www.krebssliga.ch/forschungsbericht

Diese Publikation erscheint auch in französischer und englischer Sprache
und ist zu finden unter: www.krebssliga.ch/forschungsbericht

Eva-Fiore Kovacovsky (*1980) Geboren in Bern, lebt und arbeitet in Amsterdam und Berlin.

Eva-Fiore Kovacovsky beschäftigt sich mit Phänomenen der Pflanzenwelt, die sie nach eigenen Kriterien sammelt und als Ausgangsmaterial in ihren Werken verwendet. Kovacovsky arbeitet mit verschiedenen Reproduktionstechniken und Mitteln der Fotografie. In ihrer Arbeit abstrahiert, manipuliert, ordnet und reproduziert sie Pflanzenteile und generiert so Werke, die sich mit unserer eigenen Wahrnehmung auseinandersetzen.

Für die hier gezeigte Serie «Fotogramme» arbeitete sie mit Laubblättern, gesammelt wegen ihrer distinktiven Muster aus Fresslöchern. Sie verwendet die durch Käfer und Raupenbefall zerlöchernten Blätter wie Negative, legt sie in die Negativbühne eines Farbvergrößerungsgerätes und belichtet diese auf Fotopapier. Sie konstruiert intuitive Bilder indem sie spielerisch mit unterschiedlichen Vergrößerungsobjektiven, Bildausschnitten, Mehrfachbelichtungen und verschieben der Filter im Farbmischkopf sowie des Fotopapiers arbeitet.

www.kovacovsky.com

Arbeiten von Eva-Fiore Kovacovsky finden sich in öffentlichen und privaten Sammlungen.

Sie wird durch die Galerie STAMPA in Basel vertreten (www.stampa-galerie.ch).

Alle Abbildungen: Courtesy Eva-Fiore Kovacovsky und Galerie STAMPA, Basel

Krebsforschung in der Schweiz

Inhalt

4 Editorial

Thomas Cerny und Jakob R. Passweg

6 Förderung der Krebsforschung von internationalem Topniveau

Rolf Marti

20 Ausgezeichnete Noten für die Forschungsförderung

Stéphanie Buvelot Frei und Kurt Bodenmüller

24 Partnerorganisationen und Gremien

Kurt Bodenmüller

28 Die Wissenschaftliche Kommission

32 Preise für herausragende Leistungen bei der Erforschung und Bekämpfung von Krebs

34 Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017

Umsetzung am Beispiel der Versorgungsforschung

Rolf Marti und Kurt Bodenmüller

42 Forschungsförderung der kantonalen und regionalen Krebsligen

Luc Perrin, Genf

44 Liste der unterstützten Forschungsprojekte und Institutionen 2013

49 Präsentation der unterstützten Forschungsprojekte und Institutionen 2013

Biomedizinische Grundlagenforschung

- 64 Genominstabilität, DNA-Reparatur und Krebs
Primo Schär, Basel
- 69 Liste der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013
- 71 Präsentation der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013
- 84 Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013
- 86 Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Klinische Forschung

- 96 Forschung und Entwicklung in der Tumorchirurgie:
von der Bedeutung der Teamarbeit
Bruno Fuchs, Zürich
- 102 Liste der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013
- 104 Präsentation der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013
- 110 Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013
- 114 Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Psychosoziale Forschung

- 124 Webbasierte psychologische Unterstützung von Krebsbetroffenen
Sibil Tschudin, Judith Alder und Astrid Grossert, Basel
- 130 Abgeschlossenes Forschungsprojekt 2013
- 130 Präsentation des abgeschlossenen Forschungsprojekts 2013
- 131 Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013
- 132 Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Epidemiologische Forschung

- 136 «Cancer survivors» – eine stark wachsende Bevölkerungsgruppe
Silvia M. Ess und Christian Herrmann, St. Gallen
- 143 Liste der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013
- 143 Präsentation der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013
- 147 Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013
- 148 Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Dank Spenden von mehr als 20 Millionen Franken erzielte die Forschungsförderung der Stiftung Krebsforschung Schweiz, der Krebsliga Schweiz und der kantonalen und regionalen Krebsligen im Jahr 2013 wiederum ein Spitzenresultat. Erfreulich ist dieses Ergebnis aber nicht nur in quantitativer Hinsicht. Auch in qualitativer Hinsicht erzielten sowohl die Forschungsförderung als auch die unterstützten Forschungsprojekte erfreuliche Ergebnisse.

Im Rahmen einer unabhängigen externen Evaluation wurde 2013 die Forschungsförderung von Krebsforschung Schweiz und Krebsliga Schweiz einer umfangreichen Prüfung unterzogen. Dazu wurden insgesamt über 400 wissenschaftliche Publikationen der von 1998 bis 2006 finanzierten Forschungsprojekte ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler besonders in der Grundlagen-, translationalen und epidemiologischen Forschung viele qualitativ hochstehende und wissenschaftlich bedeutende Arbeiten publizieren konnten, die im Vergleich mit neun europäischen Förderinstitutionen Bestwerte erreichten.

Sehr positive Resultate erzielte zudem die Umfrage bei den Forschenden: Die Mehrheit beurteilte das Engagement von KFS und KLS als gross bis sehr gross für ihre eigene Forschungstätigkeit sowie als positiv bis sehr positiv für die Krebsforschung in der Schweiz allgemein. Knapp neun von zehn Befragten gaben an, der Prozess von der Eingabe bis zur Begutachtung der Forschungsgesuche sei transparent, fair und qualitativ hochstehend. Und auch die umfassende Analyse durch eine Gruppe von sechs unabhängigen international renommierten Experten ergab ausgezeichnete Noten für zentrale Aspekte wie Forschungsförderung, Qualitätssicherung, Steuerung, Strukturen und Ressourcen.



Thomas Cerny



Jakob R. Passweg

Besonders beeindruckt waren die Experten von der Qualität der Arbeit der Wissenschaftlichen Kommission (WiKo), in der 17 Expertinnen und Experten jährlich rund 170 bis 180 Forschungs- und Stipendengesuche nach definierten Kriterien und internationalen Standards begutachten. Sie erbringen damit eine äusserst wertvolle Dienstleistung sowohl für die Krebsforschung Schweiz als auch für die Krebsliga Schweiz. Dank der Arbeit der WiKo werden nur die qualitativ besten und vielversprechendsten Forschungsarbeiten finanziert. Unser herzlicher Dank geht daher an alle WiKo-Mitglieder und besonders an Prof. Dr. med. Martin F. Fey, der die WiKo seit 2006 präsidiert hat und Ende dieses Jahres zurücktritt. Die Molekularbiologin und Brustkrebsspezialistin Prof. Dr. phil. Nancy Hynes wurde zur neuen WiKo-Präsidentin gewählt und tritt ihr Amt Anfang 2015 an.

Allen Spenderinnen und Spendern danken wir herzlich für ihre Unterstützung. Ihre Grosszügigkeit und Treue ermöglichen es uns, hervorragende Krebsforschung zu fördern, um die Überlebenschancen und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Krebs weiter zu verbessern.

Prof. Dr. med. Thomas Cerny
Präsident Stiftung Krebsforschung Schweiz

Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg
Präsident Krebsliga Schweiz

Förderung der Krebsforschung von internationalem Topniveau

6

Gemeinsam unterstützten die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS), die Krebsliga Schweiz (KLS) sowie acht kantonale Krebsligen (KKL) die Krebsforschung in der Schweiz im Jahr 2013 mit total 20,4 Mio. Franken – erneut ein Spitzenresultat. Erfreulich sind auch die Ergebnisse einer unabhängigen externen Evaluation, die sowohl der Arbeit von KFS und KLS bei der Forschungsförderung als auch der Qualität der unterstützten Projekte exzellente Noten bescheinigt. Wir danken allen Spenderinnen und Spendern für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung.

Mit jährlich rund 20 Mio. Franken fördern die KFS, die KLS und mehrere KKL die onkologische Forschung an Universitäten, Spitälern und akademischen Forschungsinstitutionen in der Schweiz. Die KFS, die etwa zwei Drittel dieser Gelder beisteuert, widmet sich ausschliesslich der Förderung der Krebsforschung. Rund ein Drittel der finanziellen Mittel stammt je zur Hälfte von der KLS und mehreren KKL. Die KLS und die KKL setzen sich auf breiter Ebene für die Krebsbekämpfung ein. Nebst der Forschungsförderung gehören die Beratung und Unterstützung von Krebsbetroffenen und ihren Angehörigen sowie die Früherkennung und Prävention von Krebskrankheiten zu ihren prioritären Aufgaben.

Gegensätzliche Entwicklungen

In der Schweiz und den meisten Ländern Europas zeichnen zwei grundsätzliche Tendenzen die Entwicklung von Krebs in den letzten 20 Jahren aus: Während die Häufigkeit von Krebserkrankungen zunimmt, sind die durch Krebs bedingten Todesfälle rückläufig. Dass immer mehr Menschen Jahr für Jahr an Krebs

erkranken, ist primär eine Folge der demografischen Entwicklung, da Krebs bei zunehmendem Alter häufiger auftritt. Hauptgründe für den erfreulichen Rückgang der Krebssterblichkeit sind insbesondere die verbesserte Früherkennung sowie die grossen Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Mehr als die Hälfte der Betroffenen – jährlich werden rund 37 000 neue Krebsfälle diagnostiziert – können heute erfolgreich behandelt werden.

Doch Jahr für Jahr sterben rund 16 000 Patientinnen und Patienten an Krebs, und bei diversen Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Hirntumoren sind die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung gering. Weitere Fortschritte im Kampf gegen Krebs sind daher dringend nötig. Nicht nur, um die Überlebenschancen und die Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern, sondern auch, um Krebs möglichst früh erkennen und verhindern zu können. Und dazu braucht es weiterhin grosse Anstrengungen in der Forschung.

Vielfältige Forschungsbereiche

Die KFS, die KLS und die KKL unterstützen Projekte aus dem gesamten Spektrum der Krebsforschung, zusammengefasst in den vier zentralen Bereichen biomedizinische, klinische, psychosoziale und epidemiologische Krebsforschung. Die *biomedizinische Grundlagenforschung* untersucht die biologischen Prozesse, wie Krebszellen entstehen, sich vermehren und im Körper ausbreiten. Die *klinische, labororientierte Forschung* – auch translationale Forschung genannt – arbeitet mit Krebszellen und Tumorgewebe, um etwa neue Biomarker oder Ansatzpunkte («targets») zu identifizieren, dank denen bessere

Dr. rer. nat. Rolf Marti

Leiter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und Geschäftsführer der Stiftung Krebsforschung Schweiz

Diagnosemethoden oder wirksamere Medikamente entwickelt werden können. Ziel der *klinischen, patientenorientierten Forschung* ist es, im Rahmen klinischer Studien mit Patienten bestehende Therapien zu optimieren oder neue, verbesserte Behandlungen zu etablieren.

Die *psychosoziale Forschung* beschäftigt sich mit den psychischen und sozialen Auswirkungen einer Krebserkrankung mit dem Ziel, die Lebensqualität betroffener Menschen und ihrer Angehörigen zu verbessern. Die *epidemiologische Forschung* eruiert beispielsweise die Häufigkeit von Krebserkrankungen in der Bevölkerung sowie die Risikofaktoren für Krebserkrankungen wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Bewegung, Ernährung, soziales Umfeld oder Umwelteinflüsse. Unterstützt werden auch Forschungsprojekte aus den Bereichen Pflegewissenschaften, Prävention, Public Health sowie Versorgungsforschung, die analysiert, wie wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich die medizinische Versorgung unter Alltagsbedingungen ist.

Evaluation bestätigt Qualität

Wie effizient und erfolgreich die Spendengelder seitens KFS und KLS für die Forschungsförderung eingesetzt werden, und wie qualitativ gut und bedeutend die Ergebnisse der unterstützten Forschungsprojekte sind, wurde im Jahr 2013 in einer umfangreichen externen Evaluation untersucht. Mit sehr erfreulichen Resultaten: Die Arbeit von KFS, KLS und insbesondere der Wissenschaftlichen Kommission (WiKo), welche die eingereichten Forschungsgesuche begutachtet, wurde insgesamt als sehr gut beurteilt. KFS und KLS unterstützen Forschungsprojekte von ausgezeichneter Qualität, aus denen viele Publikationen mit grosser wissenschaftlicher Bedeutung hervorgehen – mit Spitzenwerten im internationalen Vergleich.

Qualität hatte für den Stiftungsrat der KFS und den Vorstand der KLS nicht nur in der Vergangenheit oberste Priorität für ihr Forschungsförderungsengagement. Sie bleibt auch in Zukunft das wichtigste Kriterium für den Entscheid, welche Forschungsprojekte im Rahmen des Wettbewerbs finanziell unterstützt werden. Garant für die Sicherstellung der wissenschaftlichen Qualität bildet die fundierte Arbeit der 17 Expertinnen und Experten der WiKo, deren Fachwissen alle relevanten Bereiche der Krebsforschung abdeckt. Kompetenzzentrum und operatio-

nelle Drehscheibe für die Forschungsförderung ist der Bereich Forschungsförderung der KLS (ehemals Wissenschaftliches Sekretariat).

Erfahrenes Team mit neuer Bezeichnung

Im Rahmen einer Reorganisation der KLS im Jahr 2013 entstanden aus dem Wissenschaftlichen Sekretariat zwei separate Bereiche: Der Bereich Forschungsförderung, in dem auch die Geschäftsstelle der KFS angesiedelt ist, zeichnet für die Ausschreibung und Abwicklung der Gesuchsevaluation sowie die Finanz- und Qualitätskontrolle der unterstützten Projekte verantwortlich. Die WiKo und der Bereich Forschungsförderung arbeiten sowohl für die KLS als auch für die KFS. Dank dieser Synergie kann der administrative Aufwand gering gehalten und die Spendenmittel können effizient eingesetzt werden. Bei Bedarf stellt der Bereich Forschungsförderung sein Know-how und seine Ressourcen auch Partnerorganisationen wie der Stiftung SWISS BRIDGE oder den KKL zur Verfügung, die ihre Forschungsförderung mehr oder weniger unabhängig von der KLS und KFS betreiben.

Der zweite Bereich, der aus dem Wissenschaftlichen Sekretariat hervorgegangen ist, ist der Bereich Wissenschaft und Entwicklung. Nebst dem medizinisch-wissenschaftlichen Support bildet die Erarbeitung von wissenschaftlichen Studien zu wichtigen Themen für die Krebsliga ein weiterer Schwerpunkt. Ein Beispiel ist die Studie «Zugangsgerechtigkeit und -sicherheit bei Krebsmedikamenten im Off-Label-Use», die vom Forschungs- und Beratungsunternehmen INFRAS erarbeitet und im Juni 2013 vorgestellt wurde. Die Studie hat das Ausmass der uneinheitlichen Vergütung und damit des ungerechten Zugangs zu Off-Label-Medikamenten in der Onkologie beziffert. Zudem hat sie Lösungswege skizziert, wie die Nutzenbewertung standardisiert und die Vergütung solcher Behandlungen durch die Krankenversicherer schweizweit einheitlich geregelt werden könnten.

20,4 Mio. Franken für die Krebsforschung

2013 unterstützten die KFS und die KLS 80 Forschungsprojekte, Stipendiaten und Forschungsorganisationen sowie zehn nationale bzw. internationale Projekte und Organisationen mit 17,1 Mio. Franken (Abbildung 1). Inklusive der Beiträge an wissenschaftliche Kongresse und Workshops, die in dieser Summe nicht enthalten sind, waren es 17,2 Mio. Franken. Wie in den letzten Jahren stammten 80 Prozent dieser

Mittel von der KFS und 20 Prozent von der KLS. Zusätzlich finanzierten acht KKL 53 Projekte und Institutionen mit 3,1 Mio. Franken. Daraus resultiert für das Jahr 2013 eine Gesamtsumme von 20,4 Mio. Franken, mit dem krebspezifische Forschungsprojekte und -aktivitäten unterstützt wurden – etwa gleich viel wie das Total 2012 von 20,2 Mio. Franken.

Verteilung der Forschungsgelder

Während der Gesamtbetrag für die Forschungsförderung von KFS und KLS im Vergleich zum Jahr 2012 nahezu konstant blieb, erfuhr die Aufteilung der Fördergelder im Jahr 2013 verschiedene Änderungen (Tabelle 1). Mit 74 Prozent entfiel erneut der Gross- teil der Gelder auf die freie Projektforschung. Allerdings flossen in diesen Förderbereich knapp 1,5 Mio. Franken weniger als 2012. Die Mittel, die als Beiträge für Grundleistungen an sechs Schweizer Forschungs- organisationen gingen, verzeichneten ein Plus von

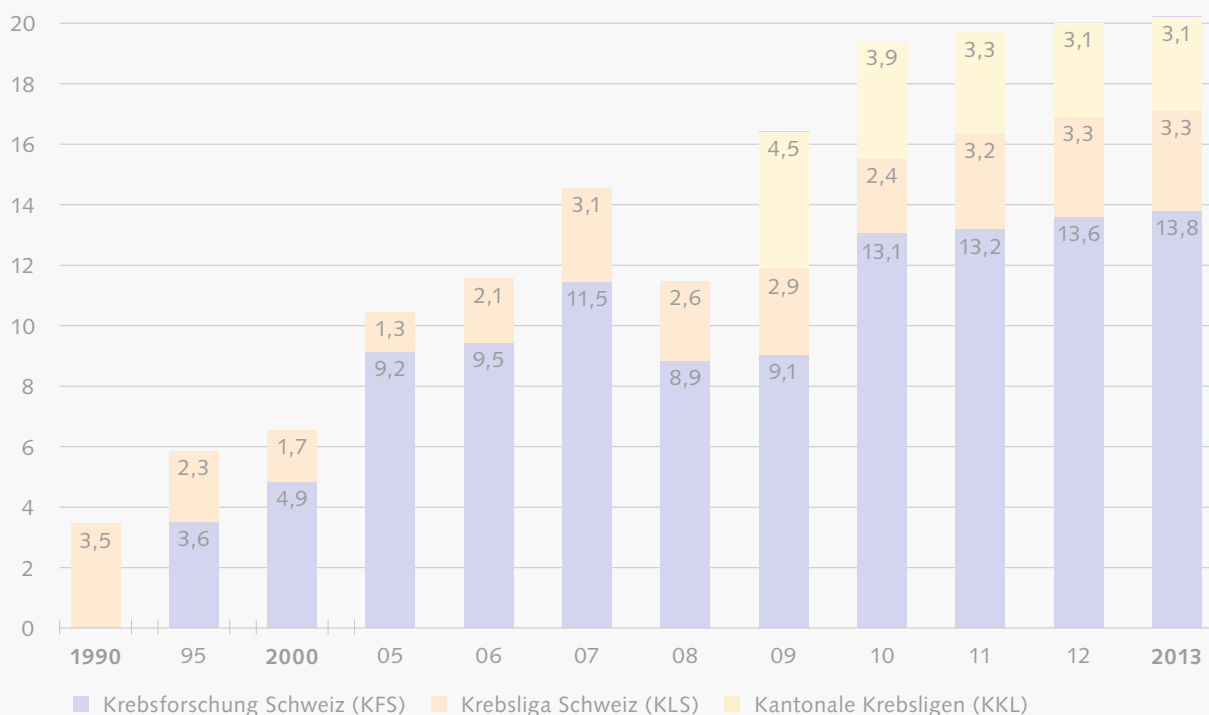
315 000 Franken und entsprachen 12 Prozent der Gesamtsumme. 7 Prozent wurden zur Finanzierung von Stipendien eingesetzt, 55 000 Franken mehr als 2012. Wissenschaftliche Kongresse, Tagungen und Workshops wurden mit 1 Prozent der Gelder unter- stützt.

Die Beiträge an nationale und internationale Projekte und Organisationen, auf die zusammen 6 Prozent des Totalbetrags 2013 entfielen, sind in der Über- sicht erstmals separat aufgeführt. Mit je 150 000 Franken haben die KFS und die KLS die internatio- nale CONCORD-2-Studie mitfinanziert, die globale Trends und geografische Unterschiede der Überle- bensrate bei verschiedenen Krebsarten untersucht. Von der KFS gingen 150 000 Franken an die *Euro- pean Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Die KLS unterstützte mit 168 000 Franken ausgewählte Projekte und Programme zur Krebsbekämpfung in Entwicklungsländern, darunter auch das Programm *Global Access to Pain Relief Initiative* (GAPRI) der *Union for International Cancer Control* (UICC) mit 100 000 Franken. In der Schweiz

Abbildung 1

Beiträge von KFS, KLS und den KKL für die Forschungsförderung (freie Projektforschung, Stipendien, Programmforschung, Forschungsorganisationen, nationale und internationale Projekte und Organisationen) seit der Gründung der KFS im Jahr 1990. In diesen Zahlen nicht enthalten sind die Beiträge für Kongresse, Workshops etc. Die Forschungsfördermittel der KKL werden erst seit 2009 zentral erfasst und jeweils in diesem Bericht publiziert.

Betrag in Mio. CHF



hat die KFS die Umsetzung des Nationalen Krebsprogramms für die Schweiz 2011–2015 (NKP II) mit 300 000 Franken und die KLS den Betrieb und Ausbau von Nabelschnurblutbanken mit 100 000 Franken mitfinanziert.

Die Verteilung der Fördermittel auf die Kantone ist mit den Vorjahreszahlen vergleichbar: Die fünf Hochschul- und Universitätsspitalstandorte Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich erhielten mit 94 Prozent den Grossteil der Gelder (Abbildung 2). Den grössten Zuwachs des Mittelanteils am Gesamttotal im Jahr 2013 verzeichnete Zürich (+10 Prozent). Rückläufig waren die Anteile in Basel (–6 Prozent) und Lausanne (–5 Prozent), währenddem jene in Bern und Genf mit je +1 Prozent ziemlich konstant blieben. Die restlichen 6 Prozent der Mittel gingen an die Kantone Tessin und St. Gallen; kleinere Summen erhielten die Kantone Aargau, Freiburg, Thurgau und Wallis.

Harter Wettbewerb in der Projektforschung

Der Wettbewerb der Forschenden um die beschränkten Mittel in der freien Projektforschung blieb 2013 unverändert hart, insbesondere da noch mehr Forschungsgesuche eingereicht wurden als im Rekordjahr 2012 und für diesen Förderbereich insgesamt weniger Mittel zur Verfügung standen als im Jahr zuvor (Tabelle 2). Von den 173 eingereichten Gesuchen finanzierten KFS und KLS 63 Forschungsprojekte mit 12,7 Mio. Franken. Damit verblieb die Erfolgsquote von 36 Prozent bezogen auf die Anzahl Gesuche auf einem vergleichbaren Niveau wie 2012 (39 Prozent). Auch in Bezug auf die Mittel fiel die Erfolgsquote relativ niedrig aus: Bloss 33 Prozent der beantragten Gelder konnten bewilligt werden (2012: 31 Prozent). Die Arbeitsbelastung für die WiKo konnte dank der Erweiterung von 15 auf 17 Mitglieder etwas reduziert werden: Die durchschnittliche Anzahl Forschungsgesuche, die jedes Kommissionsmitglied evaluierte, sank von 23 Gesuchen im Jahr 2012 auf 21 Gesuche im Jahr 2013.

9

Tabelle 1

Die Forschungsförderung von KFS und KLS im Überblick

Anzahl der eingereichten Gesuche und Höhe der beantragten Mittel sowie Anzahl der bewilligten Gesuche und Höhe der gesprochenen Mittel im Jahr 2013 (alle Förderbereiche)

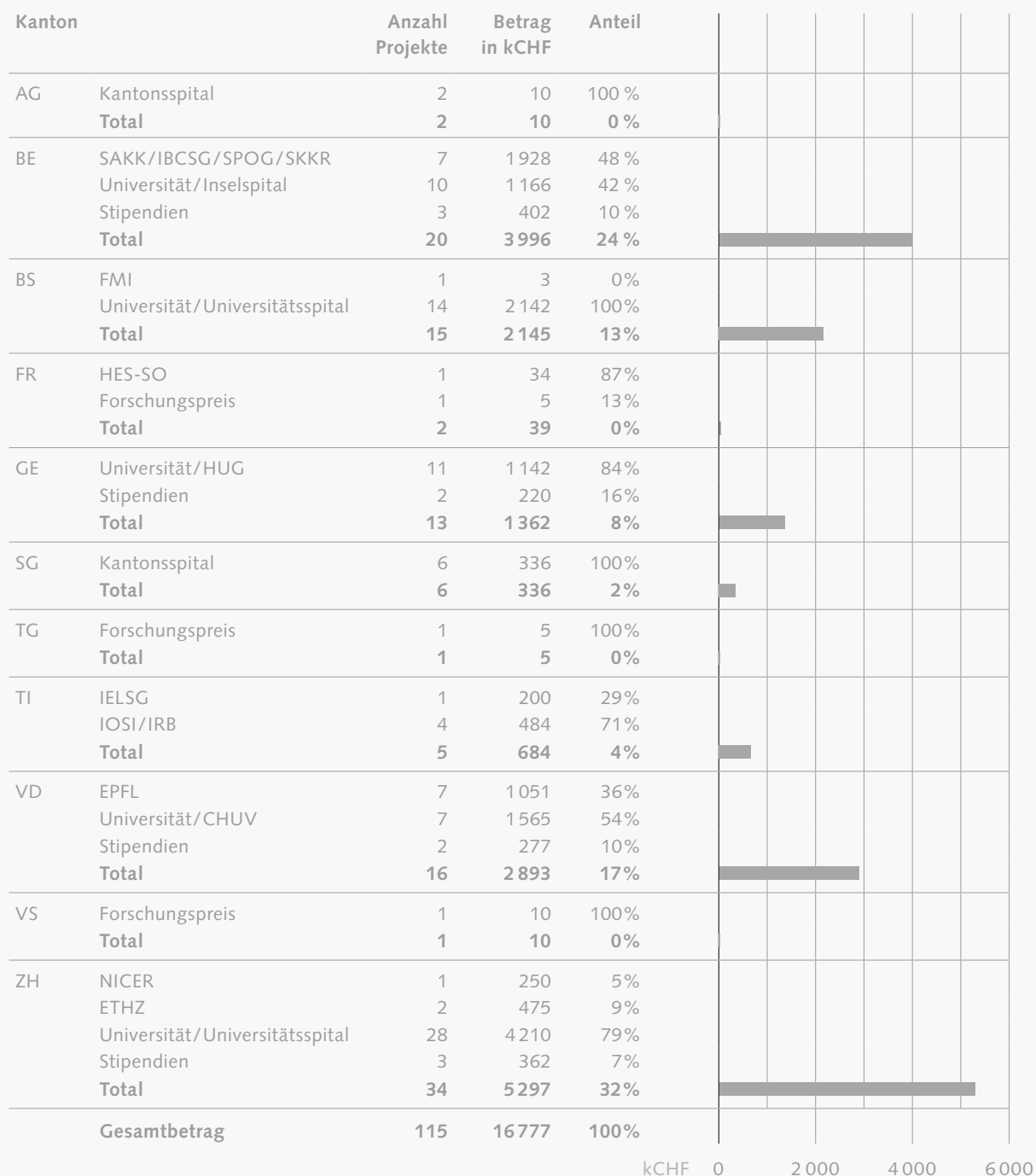
	Freie Projekt- forschung	Stipendien	Forschungs- organisationen	Projekte/ Org. ¹	Projekte/ Org. ²	Kongresse, Workshops u. a.	Total
KFS							
Anzahl bewilligter Gesuche	50	7	6	2	1	9	75
Bewilligte Mittel in kCHF	10 342	890	1 975	300	300	49	13 856
Anteil an bewilligten Mitteln	75 %	7 %	14 %	2 %	2 %	0 %	100 %
KLS							
Anzahl bewilligter Gesuche	13	3	1	6	1	23	47
Bewilligte Mittel in kCHF	2 368	372	100	318	100	128	3 386
Anteil an bewilligten Mitteln	70 %	11 %	3 %	9 %	3 %	4 %	100 %
Total KFS und KLS							
Anzahl eingereichter Gesuche	173	11	7	8	2	32	233
Anzahl bewilligter Gesuche	63	10	7	8	2	32	122
Beantragte Mittel in kCHF	38 164	1 316	2 075	618	400	204	42 777
Bewilligte Mittel in kCHF	12 710	1 262	2 075	618	400	177	17 242
Anteil an bewilligten Mitteln	74 %	7 %	12 %	4 %	2 %	1 %	100 %

¹ Internationale Projekte und Organisationen

² Nationale Projekte und Organisationen

Abbildung 2

Verteilung der Fördermittel 2013 von KFS und KLS auf die Kantone



Abkürzungen

BE	SAKK = Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
	IBCSG = International Breast Cancer Study Group
	SPOG = Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe
	SKKR = Schweizer Kinderkrebsregister
BS	FMI = Friedrich Miescher Institut
FR	HES-SO = Haute école spécialisée de Suisse occidentale
GE	HUG = Hôpitaux universitaires de Genève
TI	IELSG = International Extranodal Lymphoma Study Group
	IOSI = Istituto oncologico della Svizzera italiana
	IRB = Istituto di ricerca in biomedicina
VD	EPFL = Ecole polytechnique fédérale de Lausanne
	CHUV = Centre hospitalier universitaire vaudois
ZH	NICER = Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung
	ETHZ = Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

Tabelle 2

Mittelzuteilung von KFS und KLS und Erfolgsquoten innerhalb der freien Projektforschung

	2012	2013	Veränderung gegenüber Vorjahr
Biomedizinische Grundlagenforschung			
Anzahl eingegangener Gesuche	87	92	+ 6 %
Beantragte Mittel in kCHF	25 241	21 382	- 15 %
Anteil an beantragten Mitteln	55 %	56 %	+ 1 %
Anzahl bewilligter Gesuche	31	26	- 16 %
Bewilligte Mittel in kCHF	7 190	5 624	- 22 %
Anteil an bewilligten Mitteln	51 %	44 %	- 7 %
Erfolgsquote bzgl. Gesuche	36 %	28 %	- 8 %
Erfolgsquote bzgl. Mittel	29 %	26 %	- 3 %

Klinische Forschung			
Anzahl eingegangener Gesuche	58	61	+ 5 %
Beantragte Mittel in kCHF	14 920	13 141	- 12 %
Anteil an beantragten Mitteln	32 %	34 %	+ 2 %
Anzahl bewilligter Gesuche	20	25	+ 25 %
Bewilligte Mittel in kCHF	4 146	5 096	+ 23 %
Anteil an bewilligten Mitteln	29 %	40 %	+ 11 %
Erfolgsquote bzgl. Gesuche	34 %	41 %	+ 7 %
Erfolgsquote bzgl. Mittel	28 %	39 %	+ 11 %

Psychosoziale Forschung			
Anzahl eingegangener Gesuche	12	11	- 8 %
Beantragte Mittel in kCHF	2 727	2 017	- 26 %
Anteil an beantragten Mitteln	6 %	5 %	- 1 %
Anzahl bewilligter Gesuche	5	6	+ 20 %
Bewilligte Mittel in kCHF	693	1 000	+ 44 %
Anteil an bewilligten Mitteln	5 %	8 %	+ 3 %
Erfolgsquote bzgl. Gesuche	42 %	55 %	+ 13 %
Erfolgsquote bzgl. Mittel	25 %	50 %	+ 25 %

Epidemiologische Forschung			
Anzahl eingegangener Gesuche	13	9	- 31 %
Beantragte Mittel in kCHF	3 222	1 624	- 50 %
Anteil an beantragten Mitteln	7 %	4 %	- 3 %
Anzahl bewilligter Gesuche	10	6	- 40 %
Bewilligte Mittel in kCHF	2 134	990	- 54 %
Anteil an bewilligten Mitteln	15 %	8 %	- 7 %
Erfolgsquote bzgl. Gesuche	77 %	67 %	- 10 %
Erfolgsquote bzgl. Mittel	66 %	61 %	- 5 %

Alle Projekte			
Anzahl eingegangener Gesuche	170	173	+ 2 %
Beantragte Mittel in kCHF	46 110	38 164	- 17 %
Anzahl bewilligter Gesuche	66	63	- 5 %
Bewilligte Mittel in kCHF	14 163	12 710	- 10 %
Erfolgsquote bzgl. Gesuche	39 %	36 %	- 3 %
Erfolgsquote bzgl. Mittel	31 %	33 %	+ 2 %



(Mittelanteil in %)

Wie in den vorherigen Jahren war der Konkurrenzkampf um die Fördermittel in der Grundlagenforschung am stärksten, obschon diesem Bereich mit 44 Prozent wiederum der grösste Teil der Gelder innerhalb der freien Projektforschung zugutekam. In diesem Forschungsgebiet reduzierte sich die Erfolgsquote in Bezug auf die Mittel auf 26 Prozent (2012: 29 Prozent). In die klinische Forschung, die sowohl klinische Studien mit Patienten wie auch translationale Forschungsprojekte umfasst, flossen 40 Prozent der Gelder, was einer Steigerung der Erfolgsquote auf 39 Prozent entspricht (2012: 28 Prozent).

Auch in der psychosozialen und in der epidemiologischen Forschung kam es sowohl bei der Mittelverteilung als auch bei den Erfolgsquoten zu Veränderungen gegenüber dem Vorjahr. Die jährliche Fluktuation der Zahlen in diesen Forschungsbereichen ist allerdings allein schon durch die relativ kleine Anzahl an eingereichten bzw. bewilligten Gesuchen bedingt. Auf beide Forschungsbereiche entfielen je 8 Prozent der Mittel. Während die Erfolgsquote in der psychosozialen Forschung auf 50 Prozent stieg (2012: 25 Prozent), fiel sie in der epidemiologischen Forschung auf 61 Prozent (2012: 66 Prozent). Die Erfolgsquoten in Bezug auf das Verhältnis der Anzahl eingereichter

Anträge und bewilligter Gesuche liegen bei 28 Prozent für die Grundlagenforschung, 41 Prozent für die klinische, 55 Prozent für psychosoziale und 67 Prozent für die epidemiologische Forschung.

Qualitativ gute, aber wegen fehlender Mittel nicht finanzierbare Projekte

In der freien Projektforschung ist insbesondere eine Kategorie von Forschungsgesuchen problematisch – nicht nur für die Forschenden, auch für die Förderinstitutionen: Projekte, die als «approved but not funded», kurz ABNF, bezeichnet werden. Das sind jene Forschungsgesuche, die von der WiKo als qualitativ gut beurteilt und zur Finanzierung empfohlen werden, die aber aufgrund fehlender Mittel vom KFS-Stiftungsrat bzw. vom KLS-Vorstand nicht unterstützt werden können. Der ABNF-Status führt bei vielen Forschenden zu Unverständnis und Frustration, häufig noch mehr als ein ablehnender Entscheid.

Von den 173 eingereichten Gesuchen fielen insgesamt 28 Projekte in die Kategorie ABNF, was fünf Projekte weniger sind als im Jahr 2012. Davon stammten 23 Projekte aus der Grundlagenforschung und fünf Gesuche aus der klinischen Forschung. In der psycho-

Tabelle 3

Mittelzuteilung von KFS und KLS innerhalb der freien Projektforschung, nach Forschungsbereich und Jahr, 2004–2013

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Biomedizinische Grundlagenforschung										
Betrag in Mio. CHF	6,00	4,18	5,14	6,12	4,35	4,80	7,00	7,56	7,19	5,62
Anteil an Totalbetrag	56 %	49 %	52 %	56 %	48 %	47 %	59 %	54 %	51 %	44 %
Klinische Forschung										
Betrag in Mio. CHF	3,31	3,36	3,31	3,85	2,90	3,96	3,14	4,56	4,15	5,10
Anteil an Totalbetrag	31 %	40 %	34 %	35 %	32 %	39 %	26 %	32 %	29 %	40 %
Psychosoziale Forschung										
Betrag in Mio. CHF	1,00	0,61	0,74	1,05	0,84	0,70	0,36	0,93	0,69	1,00
Anteil an Totalbetrag	9 %	7 %	7 %	9 %	9 %	7 %	3 %	7 %	5 %	8 %
Epidemiologische Forschung										
Betrag in Mio. CHF	0,37	0,31	0,74	0,00	0,93	0,74	1,40	1,03	2,13	0,99
Anteil an Totalbetrag	4 %	4 %	7 %	0 %	11 %	7 %	12 %	7 %	15 %	8 %
Alle Projekte										
Betrag in Mio. CHF	10,68	8,46	9,93	11,02	9,02	10,20	11,90	14,08	14,16	12,71



Sandzeichnung, Videostill, 2012

sozialen und epidemiologischen Forschung wurden wie im Vorjahr sämtliche Projekte finanziert, die von der WiKo zur Unterstützung empfohlen wurden. Der relativ hohe Anteil an ABNF-Projekten von 16 Prozent aller eingereichten Gesuche ist für die Förderinstitutionen Ansporn, in Zukunft noch mehr Gelder für die Unterstützung qualitativ guter Forschungsprojekte zu generieren. Ein Weg, der sich in den letzten Jahren erfreulich entwickelt hat, ist die gezielte Mittelbeschaffung von Stiftungen, welche die Kosten ausgewählter Projekte ganz oder teilweise übernehmen. Dank diesen projektbezogenen Spenden können jedes Jahr zusätzliche qualitätsgeprüfte Forschungsarbeiten unterstützt werden, die vom Thema und der Zielsetzung her den Vorstellungen der Stiftungen entsprechen.

Förderung patientennaher Forschung

Nebst der Qualität der Projekte – dem zentralen Kriterium der Forschungsförderung – bildet die gezielte Unterstützung der patientennahen Forschung einen weiteren Schwerpunkt der Förderstrategie von KFS und KLS. Ziel dieser Forschung ist es, die medizinische Versorgung von Patienten sowie die psychosoziale Betreuung von Betroffenen kontinuierlich zu verbessern. So wird beispielsweise in klinischen Studien erforscht, wie der Therapieerfolg durch die ideale Kombination und zeitliche Abfolge der Behandlungen optimiert werden kann. Ein weiteres Beispiel ist die psychosoziale Forschung, die untersucht, wie sich die Lebensqualität von Menschen mit Krebs und ihren Angehörigen verbessern lässt. Auch die Pflegeforschung, die Versorgungsforschung oder viele epidemiologische Arbeiten zielen auf einen möglichst direkten Nutzen für die Patienten und ihr Umfeld ab.

Seit mehr als zehn Jahren dient die Verteilungsregel als Instrument für die Förderung der patientennahen Forschung. Gemäss dieser Regel sind innerhalb der freien Projektforschung 60 Prozent der Fördermittel für die patientennahe Forschung reserviert – 40 Pro-

zent für die klinische Forschung und 20 Prozent für Arbeiten in den Bereichen Psychosoziales, Epidemiologie, Pflegewissenschaften, Public Health etc. Die restlichen 40 Prozent der Gelder werden für die Grundlagenforschung verwendet. In diesen Bereich flossen im Berichtsjahr 44 Prozent der Mittel, während auf die patientennahe Forschung 56 Prozent der Gelder entfielen (Tabelle 3).

Unterstützung von Forschungsorganisationen

Ein weiteres Instrument zur Förderung der patientennahen Forschung ist die finanzielle Unterstützung von Grundleistungen, die etablierte Forschungsorganisationen zugunsten der klinischen und epidemiologischen Forschung in der Schweiz erbringen. In der klinischen Forschung, die sehr zeit- und ressourcenintensiv ist, sind dies beispielsweise Dienstleistungen wie die Erarbeitung von Studienprotokollen, die Koordination von nationalen und internationalen Multizenterstudien sowie administrative Aufgaben für die Studienzulassung bei Swissmedic und bei den Ethikkommissionen. Im Bereich der Krebs epidemiologie stellen die von KFS und KLS unterstützten Organisationen den Forschenden ihr Know-how und ihre Ressourcen für Datensammlung, -management und -analyse der kantonalen und nationalen Krebsregister zur Verfügung.

Die KFS verwendet maximal 2 Mio. Franken des Jahresbudgets für die gezielte Unterstützung von fünf bis sechs Forschungsorganisationen, die seit Jahren zentrale und unverzichtbare Dienstleistungen für die Schweizer Krebsforschung erbringen. Diese werden mittels Forschungsvereinbarungen abgegolten, in denen die Zielvorgaben für die Forschung und die Pflichten bezüglich Berichterstattung und Evaluation klar und verbindlich geregelt sind. Voraussetzung ist zudem, dass die Institutionen unabhängig von diesen Beiträgen ihre Finanzierung eigenständig und nachhaltig sichern. Im Jahr 2013 unterstützte die KFS sechs Forschungsorganisationen mit knapp 2 Mio. Franken. Weitere 100 000 Franken stammten von der KLS (Tabelle 4).

Forschungsförderung der kantonalen Krebsligen

Die Mittel, mit denen die KKL Forschungsprojekte und Institutionen in den jeweiligen Kantonen unterstützen, blieben im Jahr 2013 praktisch konstant: Total flossen 3,1 Mio. Franken in 53 Forschungsarbeiten (Tabelle 5). Die mit Abstand grösste Summe von 1,2 Mio. Franken – 39 Prozent der gesamten Forschungsförderungsmittel der KKL – stammte einmal mehr von der Krebsliga Genf. Die Krebsliga Zürich steuerte 20 Prozent dieser Mittel bei, gefolgt von der Bernischen Krebsliga mit 14 Prozent, der Krebsliga beider Basel mit 10 Prozent und der Krebsliga Tessin mit 9 Prozent. Die restlichen 8 Prozent stammten von der Thurgauischen Krebsliga sowie den Krebsligen Ost- und Zentralschweiz. Elf der insgesamt 19 KKL wiesen für 2013 keine Beiträge zugunsten der Krebsforschung aus, da für die Mehrheit der KKL die Forschungsförderung keine prioritäre Aufgabe ist. Die von den KKL unterstützten Projekte und Institutionen werden auf den Seiten 44 bis 63 vorgestellt.

Tabelle 4

Unterstützung von Forschungsorganisationen

Mittelzuteilung der KFS gemäss Forschungsvereinbarung, nach Organisation und Jahr, 2009–2013

Betrag in kCHF

	2009	2010	2011	2012	2013
Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK)	600	600	600	600	900*
International Breast Cancer Study Group (IBCSG)	560	560	560	560	500
Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung (NICER)	–	–	200	200	250
International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)	–	–	–	200	200
Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG)	100	100	100	150	150
Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR)	–	–	50	50	75
Total	1 260	1 260	1 510	1 760	2 075

* davon 100 000 Franken von der KLS

Tabelle 5

Die Forschungsförderung der kantonalen und regionalen Krebsligen im Überblick

Anzahl der unterstützten Projekte und Institutionen sowie Höhe der bewilligten Mittel im Jahr 2013 im Vergleich zu 2012

Krebsliga	Anzahl unterstützte Projekte und Institutionen 2012	Anzahl unterstützte Projekte und Institutionen 2013	Veränderung gegenüber 2012 (absolut)	Bewilligte Mittel 2012 in kCHF	Bewilligte Mittel 2013 in kCHF	Veränderung gegenüber 2012 (relativ)
Aargau	1	0	–1	60,0	0,0	–
Basel	10	10	0	280,0	300,0	+ 7 %
Bern	9	9	0	490,0	438,0	–11 %
Genf	12	14	+2	1 131,9	1 234,5	+ 9 %
Graubünden	1	0	–1	5,0	0,0	–
Neuenburg	1	0	–1	144,0	0,0	–
Ostschweiz	2	1	–1	120,0	100,0	–17 %
Tessin	4	5	+1	210,0	268,0	+ 28 %
Thurgau	2	3	+1	33,0	112,0	+ 239 %
Zentralschweiz	2	1	–1	110,0	50,0	–55 %
Zürich	9	10	+1	551,5	642,2	+ 16 %
Total	53	53	0	3 135,4	3 144,7	0 %

Die im Jahr 2013 unterstützten Forschungsorganisationen in Kürze

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK)

Die SAKK führt als dezentrales Forschungsinstitut seit 1965 klinische Studien zur Krebsbehandlung in allen grösseren Spitälern der Schweiz durch. Sie umfasst ein breites Netzwerk von rund 20 Forschungsgruppen und ein Koordinationszentrum in Bern. Bei seltenen Tumorerkrankungen arbeitet sie mit ausgewählten kooperativen Gruppen im Ausland zusammen. Ihr Ziel ist es, bestehende Krebsbehandlungen weiterzuentwickeln, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit neuer Therapien (Radiotherapie, Medikamente, Chirurgie) zu untersuchen und neue Behandlungsstandards zu setzen. Im Jahr 2013 nahmen knapp 1000 erwachsene Patientinnen und Patienten an 44 klinischen Studien der SAKK teil. Als unabhängige gemeinnützige Organisation verfolgt die SAKK keine kommerziellen Interessen.

International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

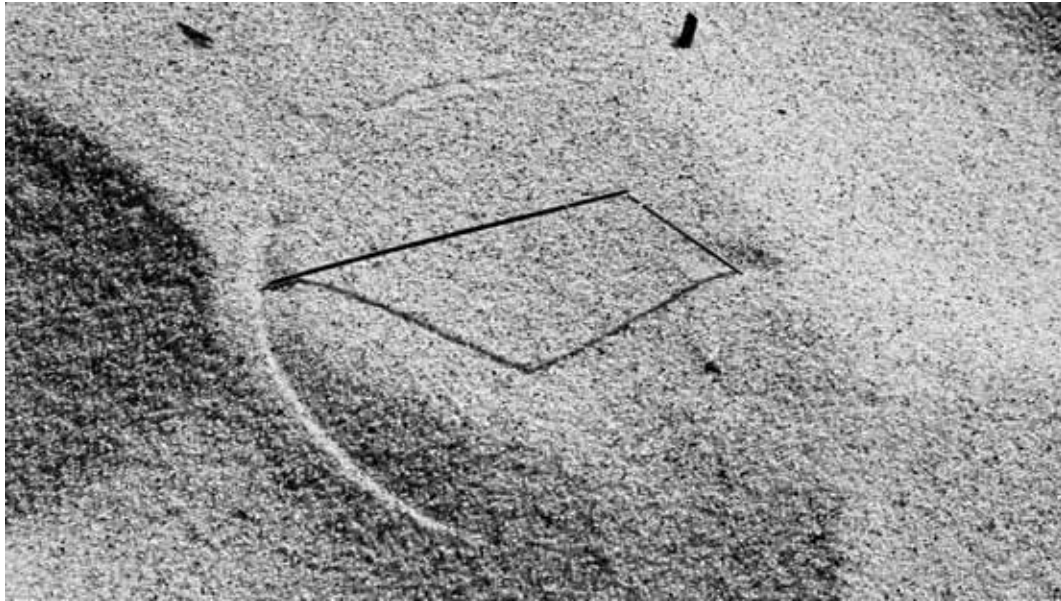
Die international tätige IBCSG führt seit 1977 klinische Studien durch mit dem Ziel, die Brustkrebsforschung zu fördern, internationale Forschungsaktivitäten zu koordinieren und die Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs zu verbessern. Die IBCSG ist eine Multizenter-Studiengruppe mit einem in Bern ansässigen Koordinationszentrum, einem Datenmanagement- und einem Statistikzentrum in den USA sowie einem für die Gesamtorganisation tätigen pathologischen Referenzlabor in Italien. In der Schweiz beteiligen sich sämtliche Universitätskliniken, zahlreiche Kantons- und andere Spitäler sowie Onkologen mit eigener Praxis an IBCSG-Studien. Im Jahr 2013 nahmen gut 250 Patientinnen an sieben klinischen Studien der IBCSG teil.

Nationales Institut für Krebs Epidemiologie und -registrierung (NICER)

NICER fördert und unterstützt die bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung und die epidemiologische Krebsforschung in der Schweiz. Als nationales Koordinationszentrum harmonisiert es die Arbeit der 20 kantonalen und regionalen Krebsregister. Sie führt die kantonal erhobenen Krebsdaten zusammen, sichert ihre Qualität und analysiert sie auf gesamtschweizerischer Ebene. Mit den im Netzwerk gesammelten Daten werden landesweite Statistiken über Inzidenz, Mortalität und Überlebensrate von Krebserkrankungen erstellt. Mit dieser Arbeit sollen sowohl in der Gesundheitspolitik als auch in der klinischen Medizin evidenzbasierte Entscheidungen ermöglicht werden, die der Gesundheit der Bevölkerung sowie einzelnen Krebspatienten zugutekommen.

International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)

Die IELSG ist eine 1998 gegründete Multizenter-Studiengruppe mit einem in Bellinzona ansässigen Koordinations- und Datenmanagementzentrum. Sie verfolgt das Ziel, die Forschung auf dem Gebiet der extranodalen Lymphome zu fördern und internationale Forschungsaktivitäten zu koordinieren. Da diese Lymphome in diversen Organen auftreten, müssen die Therapien entsprechend unterschiedlich gestaltet und ihre Wirksamkeit muss getrennt analysiert werden. Um genügend Fallzahlen zu generieren, sind multizentrische Studien nötig. Über 200 internationale Institute beteiligen sich an diesem Netzwerk. 2013 koordinierte die IELSG neun klinische Studien mit über 200 Patientinnen und Patienten.



Sandzeichnung, Videostill, 2012

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG)

Die SPOG betreibt seit 1977 klinische, translationale und epidemiologische Krebsforschung in der pädiatrischen Onkologie/Hämatologie mit dem Ziel, die Therapie und die Lebensqualität von krebskranken Kindern und Jugendlichen zu verbessern. Die SPOG ist ein national tätiger, unabhängiger Verein mit Sitz in Bern. Mitglieder sind sämtliche Schweizer Kliniken, die Kinder und Jugendliche mit Krebs und Blutkrankheiten betreuen, sowie das Schweizer Kinderkrebsregister. Da kindliche Krebserkrankungen relativ selten sind, ist Forschung im Bereich Kinderkrebs nur im Rahmen internationaler Kooperationen möglich. Aktuell laufen über 20 klinische Studien der SPOG, an denen rund 150 Patientinnen und Patienten teilnehmen.

Schweizer Kinderkrebsregister (SKKR)

Das SKKR ist das nationale Register für Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Es erfasst seit 1976 alle Neuerkrankungen, die bis zum Alter von 20 Jahren auftreten. Ausserdem dokumentiert es die Behandlung und führt Langzeituntersuchungen zu Gesundheit und Lebensqualität geheilter Kinder durch. Dadurch trägt es dazu bei, die Ursachen von Krebs bei Kindern und Jugendlichen zu erforschen, ihre Behandlung zu verbessern und Spätfolgen bei Betroffenen zu vermeiden. Das SKKR, das durch verschiedene Quellen finanziert wird, befindet sich am Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern und arbeitet eng mit der SPOG zusammen. Bisher wurden die Daten von über 9300 Kinderkrebspatientinnen und -patienten erfasst.

Gemeinsam unterstützten die KFS, die KLS und die KKL im Jahr 2013 die Krebsforschung mit insgesamt 20,4 Mio. Franken – knapp 1 Prozent mehr als im Vorjahr (Tabelle 6). Mit dieser Summe wurden total 175 Forschungsprojekte, Stipendiaten, Forschungsorganisationen, nationale und internationale Projekte und Organisationen sowie Kongresse und Workshops finanziert. Zwei Drittel dieser Gelder stammten wiederum von der KFS, 17 Prozent von der KLS und

15 Prozent von den KKL. Die deutliche Steigerung der Zahlen für anderweitige Projekte ist primär auf zwei Gründe zurückzuführen: Erstens wurden 2013 grosse internationale Studien mit bedeutenden, einmaligen Beträgen mitfinanziert (CONCORD-2), und zweitens sind in den Zahlen erstmals auch die Beiträge an nationale Projekte und Organisationen, insbesondere für Oncosuisse bzw. die Umsetzung der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014–2017, aufgeführt.

Tabelle 6

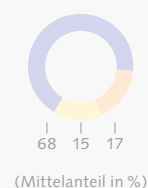
Gesamtschau der Forschungsförderung von KFS, KLS und den KKL

Anzahl der bewilligten Gesuche und Höhe der gesprochenen Mittel im Jahr 2013 im Vergleich zum Vorjahr 2012 (alle Förderbereiche)

	Freie Projekt- forschung		Stipendien		Forschungs- organisationen		Andere*		Total	
KFS										
Anzahl bewilligter Gesuche	50	−2 %	7	−13 %	6	0 %	12	+50 %	75	+3 %
Bewilligte Mittel in kCHF	10 342	−6 %	890	+8 %	1 975	+12 %	649	+233 %	13 856	+1 %
KLS										
Anzahl bewilligter Gesuche	13	−13 %	3	+50 %	1	−	30	+114 %	47	+52 %
Bewilligte Mittel in kCHF	2 368	−25 %	372	+284 %	100	−	546	+680 %	3 386	+2 %
KKL										
Anzahl bewilligter Gesuche	53	0 %	−	−	−	−	−	−	53	0 %
Bewilligte Mittel in kCHF	3 145	0 %	−	−	−	−	−	−	3 145	0 %
Total KFS, KLS und KKL										
Anzahl bewilligter Gesuche	116	−3 %	10	+0 %	7	+17 %	42	+91 %	175	+11 %
Bewilligte Mittel in kCHF	15 855	−8 %	1 262	+37 %	2 075	+18 %	1 195	+351 %	20 387	+1 %

■ Veränderung gegenüber 2012

* Gesprochene Mittel für nationale und internationale Projekte und Organisationen, Kongresse, Workshops u. a.



Einmal mehr gebührt unser herzlicher Dank allen Spenderinnen und Spendern, die mit ihrer Treue und Grosszügigkeit dieses ausgezeichnete Resultat möglich gemacht haben – zugunsten der Krebsforschung sowie der Patientinnen und Patienten.



Dr. rer. nat. Rolf Marti

Seit 2003 leitet Rolf Marti die Bereiche Forschungsförderung sowie Wissenschaft und Entwicklung (ehemals: Wissenschaftliches Sekretariat). Er ist Mitglied der Geschäftsleitung der Krebsliga Schweiz und Geschäftsführer der Stiftung Krebsforschung Schweiz. Als Mitglied

der Kerngruppe der «Nationalen Strategie gegen Krebs 2014–2017» ist die Umsetzung der Handlungsfelder Forschungsförderung sowie Epidemiologie und Monitoring eine seiner aktuellen Schwerpunktaufgaben.

Tel. +41 31 389 91 45

rolf.marti@krebsliga.ch

www.krebsliga.ch/forschung

www.krebsforschung.ch

Ausgezeichnete Noten für die Forschungsförderung

20

Die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) und die Krebsliga Schweiz (KLS) leisten hervorragende Arbeit bei der Förderung der Krebsforschung in der Schweiz. Sie unterstützen Forschungsprojekte von ausgezeichneter Qualität, aus denen viele bedeutende Publikationen hervorgehen – mit Topwerten im internationalen Vergleich. Dies sind die Ergebnisse einer unabhängigen, extern durchgeführten Evaluation. Gleichzeitig wurde für diverse Kriterien wertvolles Verbesserungspotenzial identifiziert.

Im Auftrag des KFS-Stiftungsrats und des KLS-Vorstands wurde die Forschungsförderung in den Jahren 2012/2013 einer umfangreichen Evaluation unterzogen. Die Firma *evaluateSCIENCE* wurde beauftragt, die Publikationen der unterstützten Forschungsprojekte, die Qualität und Effizienz der Forschungsförderung, die beteiligten Organe sowie die Steuerung, Prozesse und Strukturen zu überprüfen. Die Auswertung basiert auf dem Zeitraum 1998–2012 sowie internationalen Standards (Methode: «Informed Peer Review» gemäss «Zürich Model», eine an der Universität Zürich entwickelte Evaluationsmethode). Die letzte Evaluation der Forschungsförderung von KFS und KLS erfolgte im Jahr 1997.

Ausgangspunkt bildete ein umfangreicher, vom Bereich Forschungsförderung erarbeiteter Selbstbericht. Die Evaluation von *evaluateSCIENCE* beinhaltete drei Schwerpunkte: eine bibliometrische Analyse der wissenschaftlichen Publikationen, eine Online-Umfrage bei den Forschenden und die Beurteilung durch eine unabhängige internationale Expertengruppe.

Bibliometrie: exzellenter Output

Wie gut die Qualität einer Forschungsarbeit ist bzw. welche Bedeutung diese innerhalb eines bestimmten Forschungsgebiets hat, wird hauptsächlich durch zwei Faktoren bestimmt: in welcher Fachzeitschrift die Arbeit publiziert wurde («impact factor») und wie oft die Arbeit in weiteren Publikationen zitiert wurde («citations»). Je renommierter die Fachzeitschrift ist und je öfter die Publikation zitiert wird, desto bedeutender ist sie. Insgesamt wurden über 400 von KFS bzw. KLS im Zeitraum 1998–2006 finanzierte Forschungsprojekte quantitativ und qualitativ ausgewertet.

Die wichtigsten Ergebnisse:

- KFS und KLS förderten Forschungsarbeiten von ausgezeichneter Qualität. Insbesondere Projekte in den Bereichen biomedizinische, epidemiologische und labororientierte klinische Forschung resultierten in Publikationen von grosser bis sehr grosser wissenschaftlicher Bedeutung im jeweiligen Forschungsgebiet. Auch die Fördereffizienz, d. h. der finanzielle Aufwand pro Publikation, war für diese drei Forschungsbereiche am höchsten.

Dr. rer. nat. Stéphanie Buvelot Frei

Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.

Kommunikationsbeauftragter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

- Kleiner fiel im Vergleich der wissenschaftliche Output sowie die Fördereffizienz bei patientenorientierten Forschungsprojekten aus. Zurückzuführen ist dies u. a. darauf, dass klinische Studien viel aufwendiger und teurer sind und es länger dauert, bis publizierbare Resultate vorliegen.
- Weniger hoch bewertet wurden psychosoziale Forschungsprojekte, wobei erwähnt werden muss, dass die unterschiedlichen Forschungsbereiche nicht direkt miteinander verglichen werden dürfen. Publikationen aus diesem Bereich haben einen tieferen «impact factor» als z. B. jene der Grundlagenforschung.
- In einer weiteren Analyse wurden bewilligte Forschungsprojekte mit einer zufällig gewählten Stichprobe von abgelehnten Gesuchen verglichen bzw. solchen, die von der Wissenschaftlichen Kommission (WiKo) als qualitativ gut beurteilt wurden, aber aufgrund der beschränkten Mittel nicht finanziert werden konnten («approved but not funded», ABNF). Die bewilligten Projekte schnitten deutlich besser ab als nicht finanzierte Arbeiten und leicht besser als ABNF-Projekte.
- Als letztes wurden die Ergebnisse der von KFS und KLS unterstützten Forschungsprojekte mit den Publikationen aus Arbeiten, die von neun vergleichbaren mittel- und nordeuropäischen Förderinstitutionen finanziert wurden, verglichen (Basis: «Web of Knowledge» database). Die höchste Anzahl an Zitierungen pro Publikation erzielten die von KFS und KLS finanzierten Arbeiten – gemäss evaluateSCIENCE ein exzellentes Resultat. Ebenfalls hervorragend war in diesem Vergleich die Fördereffizienz.

Umfrage: positive Rückmeldungen

457 Forschende, die in den letzten fünf Jahren bei KFS und KLS ein Gesuch zur Unterstützung eines Forschungsprojekts eingereicht haben, wurden an einer Online-Umfrage zur Qualität des Gesuchseingabe- und -evaluationsprozesses befragt. Beteiligt haben

sich 242 Forschende (53 Prozent). 154 der Teilnehmenden verfügten über ein in diesem Zeitraum bewilligtes Forschungsprojekt (64 Prozent), bei 70 Teilnehmenden (29 Prozent) wurde das Gesuch abgelehnt und bei 18 der Gesuchstellenden (7 Prozent) wurde das Gesuch von der WiKo gutgeheissen, aber aufgrund limitierter Finanzen nicht bewilligt (ABNF).

Die wichtigsten Ergebnisse:

- Rund 70 Prozent der Forschenden erachteten die Bedeutung von KFS und KLS für ihre eigene Forschungstätigkeit als gross bis sehr gross und über 80 Prozent als positiv bis sehr positiv für die Krebsforschung in der Schweiz insgesamt.
- 86 Prozent der Forschenden beurteilten den Evaluationsprozess als transparent, fair und qualitativ gut.
- Rund 30 Prozent der Gesuchstellenden mit einem abgelehnten oder ABNF-Projekt empfanden den Beurteilungsprozess als weder transparent noch fair. Noch mehr als ein ablehnender Entscheid führte bei vielen betroffenen Forschenden der ABNF-Status zu Unverständnis und Frustration.
- 98 Prozent der Forschenden schätzten die Unterstützung des Bereichs Forschungsförderung im Rahmen des Gesuchsevaluationsverfahrens.

Expertengruppe: Qualität zentral

Schwerpunkt der Evaluation bildete ein ganztägiger Besuch beim Bereich Forschungsförderung vor Ort («site visit») durch eine Gruppe von sechs unabhängigen, international renommierten Experten («peers», siehe Kasten «Mitglieder der Expertengruppe»), die fünf qualitative Interviews mit zentralen Akteuren von KFS, KLS, WiKo, Gesuchstellenden und Partnerorganisationen durchführten. Im Fokus ihrer Beurteilung standen folgende Kriterien: Strategie, Forschungsförderung und Qualitätssicherung sowie Steuerung, Strukturen und Ressourcen. In ihrem Bericht unterstrichen die Experten die wichtige Funktion von KFS

und KLS als Förderinstitutionen für die Krebsforschung in der Schweiz. Besonders hervorgehoben wurde die exzellente Arbeit der WiKo, die sie bei der Projektbegutachtung leistet.

Basierend auf dem Expertenbericht hat eval-SCIENCE eine Reihe von Empfehlungen erarbeitet:

- Die qualitativ besten Forschungsprojekte zu fördern, soll auch weiterhin die wichtigste strategische Priorität bleiben. Zusätzlich dazu sollte eine gemeinsame Strategie bzw. strategische Leitlinien für die Forschungsförderung von KFS, KLS und den kantonalen Krebsligen (KKL) entwickelt werden.
- Die Verteilungsregel 40-40-20, mit der die Fördermittel durch festgesetzte Quoten den verschiedenen Forschungsbereichen zugeteilt werden, sollte überprüft werden. (Innerhalb der freien Projektforschung sind 40 Prozent der Mittel für die klinische Forschung, 20 Prozent für die Bereiche Psychosoziales, Pflegewissenschaften und Epidemiologie sowie 40 Prozent für die Grundlagenforschung vorgesehen.)
- Die Experten stellen folgenden Vorschlag zur Diskussion: 70 Prozent der Fördermittel könnten für die qualitativ besten Arbeiten in der freien Projektforschung und 30 Prozent der Gelder für spezifische, strategische Forschungsthemen eingesetzt werden (z. B. Teilnahme an internationalen klinischen Studien, Förderung vernachlässigter «Nischen»-Forschungsbereiche).
- Das Reporting von Publikationen (z. B. Forschungsarbeiten, Reviews, Buchkapitel) durch die Forschenden ist durch geeignete Anreize und ein strengeres Controlling zu optimieren. Dies verbessert auch die Sichtbarkeit der Förderinstitutionen.
- Die Kommunikation mit den Forschenden, insbesondere bei abgelehnten Gesuchen oder sogenannten ABNF-Projekten (von der WiKo zur Finanzierung empfohlene, aufgrund fehlender Mittel und dem Ranking aber nicht finanzierte Projekte), sollte optimiert werden, um negative Entscheide verständlicher zu vermitteln.

Umgesetzte Massnahmen

Die WiKo, der KFS-Stiftungsrat und der KLS-Vorstand haben den Evaluationsbericht eingehend studiert und diskutiert. Die mehrheitlich sehr guten Resultate bestätigen die Organisationen in ihrem Bestreben, qualitativ ausgezeichnete Forschungsarbeiten zu unterstützen, die zu Fortschritten in der Behandlung und Bekämpfung von Krebs führen und die helfen, Überlebenschancen und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten zu verbessern. Daher sollen auch zukünftig 70 bis 80 Prozent der Mittel in die kompetitive, freie Projektforschung fliessen.

Aufgrund der Rückmeldungen der Forschenden und der Empfehlungen der Experten wurden bereits diverse Bestimmungen zur Gesuchseingabe und zum Evaluationsprozess angepasst. Seit 2014 gelten für Forschungsprojekte folgende Bedingungen: Der maximale Förderbetrag wurde von 250 000 Franken auf 375 000 Franken erhöht und die Dauer von drei auf höchstens vier Jahre verlängert. Zudem dürfen die Forschenden mehr Mittel für Verbrauchsmaterial verwenden, was ihnen eine grössere Flexibilität in der Budgetverwendung ermöglicht. Während ein Forscher weiterhin nur für maximal ein laufendes Forschungsprojekt Hauptgesuchsteller sein darf, gibt es für die Anzahl Projekte als Nebengesuchsteller keine Beschränkungen mehr.

Weitere, von der WiKo beschlossene Massnahmen dienen dazu, die Gesuchseinreichung zu vereinfachen (Beschränkungen bei den einzureichenden Unterlagen) und die Projektevaluation zu optimieren (zwei externe Reviewer pro Gesuch). Zudem werden Projekte, die als «eindeutig krebsrelevant» eingestuft werden, prioritär unterstützt. Um das Reporting zu verbessern, verpflichten sich die unterstützten Forschenden in der schriftlichen Vereinbarung, die KFS bzw. die KLS in sämtlichen Publikationen, die aus dem Projekt hervorgehen, zu erwähnen.

Zwei Massnahmen zielen auf die Verbesserung der Transparenz und der Kommunikation mit den Gesuchstellenden ab: Die Evaluationskriterien und der Ablauf des Reviewprozesses wurden ins Informationsblatt der Gesuchsunterlagen übersichtlich und klar integriert. Zudem erhalten die Forschenden mit dem Brief, in dem sie über den Finanzierungsentscheid informiert werden, neu auch ihre Position in der Rangliste der beurteilten Projekte sowie statistische Angaben zur Anzahl eingereichter und bewilligter Gesuche und den beantragten und bewilligten Mitteln.

Forschungsförderungsstrategie

Die Umsetzung der Expertenempfehlungen hinsichtlich Steuerung und Strukturen werden noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Zwei Ziele stehen bei der Überarbeitung des Forschungsförderungsreglements im Vordergrund: Die Zuständigkeiten und die Zusammenarbeit von KFS-Stiftungsrat und KLS-Vorstand auf institutioneller Ebene sollen klarer geregelt werden. Zudem soll die Forschungsförderung der KLS und jene der relevanten KKL enger aufeinander abgestimmt werden. Ein erster Schritt zur Verbesserung der Zusammenarbeit mit den KKL wurde bereits unternommen: Die KKL werden nach jeder Gesuchsrunde über sämtliche Forschungsprojekte, die in ihrem jeweiligen Kanton von KFS und KLS unterstützt werden, informiert. Längerfristig soll eine gemeinsame Forschungsförderstrategie entwickelt werden, welche die Eigenheiten von KFS, KLS und den KKL berücksichtigt. Unter Berücksichtigung übergeordneter nationaler Schwerpunkte und den Prioritäten der «Nationalen Strategie gegen Krebs 2014–2017» sollen die Aktivitäten zur Förderung qualitativ hochstehender und patientennaher Krebsforschung harmonisiert und optimiert werden.

23



Dr. rer. nat. Stéphanie Buvelot Frei
Stéphanie Buvelot Frei ist promovierte Zellbiologin und war jahrelang in den USA, Lausanne und Zürich in der zell- und molekularbiologischen Grundlagenforschung im Bereich Krebs tätig. Von 2005 bis 2010 arbeitete sie als Wissenschaftlerin an der ETH Zürich. Seit 2011 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin für die Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Tel. +41 31 389 93 63
stephanie.buvelot@krebsliga.ch
www.krebsliga.ch/ff-evaluation

Mitglieder der Expertengruppe

- Prof. Dr. rer. nat. Denis Monard, ehem. Präsident der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT) und ehem. Direktor des Friedrich Miescher Instituts (FMI), Präsident der Expertengruppe, Basel
- Prof. Dr. med. Stanley B. Kaye, Head of the Drug Development Unit and Head of the Section of Medicine at The Royal Marsden Hospital and The Institute of Cancer Research, London
- Dr. med. Denis Lacombe, Director Headquarters, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Brüssel
- Prof. Dr. med. et Dr. phil. Jürg Schifferli, ehem. Mitglied des Nationalen Forschungsrats des Schweizerischen Nationalfonds (SNF), Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät, Universität Basel, Basel
- Prof. Dr. med. Emile Voest, Head of the Department of Medical Oncology, University Medical Center Utrecht and Chair of the Scientific Advisory Board of the Dutch Cancer Society, Amsterdam
- Prof. Dr. med. et Dr. h. c. Otmar D. Wiestler, Vorsitzender des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und Vorstandsmitglied der Deutschen Krebshilfe, Bonn



Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.
Kurt Bodenmüller ist Mikrobiologe und arbeitet seit 1997 in der Wissenschaftskommunikation. Er war während Jahren als Berater in einem internationalen Unternehmen für Public Relations und Kommunikation tätig. Seit 2008 ist er Kommunikationsbeauftragter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Tel. +41 31 389 93 31
kurt.bodenmueller@krebsliga.ch
www.krebsliga.ch/ff-evaluation

Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS)

Die seit 1990 bestehende Stiftung Krebsforschung Schweiz fördert mithilfe von Spendengeldern sämtliche Bereiche der Krebsforschung: Grundlagenforschung sowie klinische, epidemiologische und psychosoziale Forschung. Ein besonderes Augenmerk gilt der Unterstützung von patientenorientierten Projekten, deren Resultate einen möglichst direkten Nutzen für die Patientinnen und Patienten haben. Verantwortlich für die Mittelverteilung an die Forschenden ist der Stiftungsrat der KFS, der von Prof. Dr. med. Thomas Cerny präsiert wird. Grundlage für die Entscheidung, welche Forschungsprojekte unterstützt werden, bilden die Empfehlungen der Wissenschaftlichen Kommission (WiKo). Die WiKo besteht aus anerkannten Expertinnen und Experten aus Krebsforschung und -medizin und begutachtet die Gesuche nach klar definierten Kriterien. Die KFS unterstützt auch die Erarbeitung und Umsetzung von Massnahmen zur Krebsbekämpfung, namentlich das Nationale Krebsprogramm für die Schweiz 2011–2015.

Kontakt

Stiftung Krebsforschung Schweiz
Effingerstrasse 40
Postfach 7021
CH-3001 Bern
Tel. +41 31 389 91 16
info@krebsforschung.ch
www.krebsforschung.ch

Krebsliga Schweiz (KLS)

Die Krebsliga setzt sich ein für eine Welt, in der weniger Menschen an Krebs erkranken, weniger Menschen an den Folgen von Krebs leiden und sterben, mehr Menschen von Krebs geheilt werden und Betroffene und ihre Angehörigen in allen Phasen der Krankheit und im Sterben Zuwendung und Hilfe erfahren. Die Krebsliga vereint den Dachverband Krebsliga Schweiz mit Sitz in Bern und 19 kantonale und regionale Ligen. Die Non-Profit-Organisation, die vorwiegend durch Spenden finanziert wird, ist das nationale Kompetenzzentrum zum Thema Krebs. Die Krebsliga Schweiz unterstützt die kantonalen Krebsligen durch Wissenstransfer, Serviceleistungen, Entwicklungen und Koordination auf nationaler Ebene. Sie fördert die Krebsforschung, informiert über Risikofaktoren und Früherkennungsmassnahmen und führt nationale Programme der Krebsprävention durch. Sie entwickelt spezifische Weiterbildungen für unterschiedliche Berufsgruppen. Vielfältige Beratungs- und Unterstützungsangebote für Krebsbetroffene und Angehörige sowie die Krebsliga-Broschüren werden in Bern erarbeitet. Zuständig für die strategische Leitung der Krebsliga Schweiz ist der Vorstand unter dem Präsidium von Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg.

Kontakt

Krebsliga Schweiz
Effingerstrasse 40
Postfach 8219
CH-3001 Bern
Tel. +41 31 389 91 00
info@krebssliga.ch
www.krebssliga.ch

Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.

Kommunikationsbeauftragter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Kantonale Krebsligen (KKL)

Krebskranke und ihre Angehörigen erhalten in den 19 kantonalen und regionalen Krebsligen persönliche, individuelle Beratung durch Fachleute – sowohl zu therapeutischen wie auch zu finanziellen und organisatorischen Fragen. Mitarbeitende der KKL begleiten Betroffene oft während längerer Zeit und unterstützen sie in schwierigen Situationen. Sie geben Auskunft bei Rechts- und Versicherungsfragen und helfen bei der Neuorganisation der sozialen und finanziellen Situation. Sie vermitteln Kontakte zu weiteren unterstützenden Institutionen wie der Spitex. Geraten Betroffene wegen ihrer Erkrankung in finanzielle Schwierigkeiten, können sie Unterstützungsbeiträge anfordern. Die KKL organisieren Gruppentreffen und Kurse, in denen Betroffene über ihre Ängste und Erfahrungen sprechen und den Umgang mit der Krankheit lernen können. Einige Ligen bieten spezialisierte psychoonkologische Betreuung für Kinder von krebsbetroffenen Erwachsenen an. Ausserdem existiert in einigen Kantonen ein ambulanter Onkologiepflegedienst, der Krebskranke zu Hause betreut.

Die KKL sind in der Schweiz und im Fürstentum Liechtenstein tätig. Nicht jede KKL erbringt dieselben Dienstleistungen. Art und Umfang hängen stark von den finanziellen und personellen Ressourcen der jeweiligen Krebsliga sowie vom Angebot anderer Dienstleister ab.

Kantonale und regionale Krebsligen in der Deutschschweiz und in Liechtenstein

- Krebsliga Aargau
- Krebsliga beider Basel
- Bernische Krebsliga/
Ligue bernoise contre le cancer
- Krebsliga Graubünden
- Krebsliga Ostschweiz
- Krebsliga Schaffhausen
- Krebsliga Solothurn
- Thurgauische Krebsliga
- Krebsliga Zentralschweiz
- Krebsliga Zürich
- Krebsliga Zug
- Krebshilfe Liechtenstein

Kantonale Krebsligen in der französischsprachigen Schweiz und im Tessin

- Ligue fribourgeoise contre le cancer/
Krebsliga Freiburg
- Ligue genevoise contre le cancer
- Ligue jurassienne contre le cancer
- Ligue neuchâteloise contre le cancer
- Ligue valaisanne contre le cancer/Krebsliga Wallis
- Ligue vaudoise contre le cancer
- Lega ticinese contro il cancro

Der Stiftungsrat der Krebsforschung Schweiz

Der Stiftungsrat der Krebsforschung Schweiz (KFS) umfasst je einen Vertreter bzw. eine Vertreterin des Präsidiums der Krebsliga Schweiz (KLS), der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und der Schweizerischen Pädiatrischen Onkologie Gruppe (SPOG). Hinzu kommen je ein Experte bzw. eine Expertin der verschiedenen Forschungsrichtungen sowie unabhängige Persönlichkeiten. Präsiert wird die Stiftung seit 2009 von Prof. Dr. med. Thomas Cerny, Vizepräsident ist Prof. Dr. med. Richard Herrmann.

26

Die acht Mitglieder des Stiftungsrats sind:



Präsident

Prof. Dr. med. Thomas Cerny
Chefarzt Onkologie/Hämatologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
Past President KLS
seit 2009



Prof. Dr. phil. Hans Hengartner

Langnau am Albis
Vertreter onkologische
Grundlagenforschung
seit 2009



Vizepräsident

Prof. Dr. med. Richard Herrmann
Leiter Departement Klinische
Forschung
Universitätsspital Basel
Past President SAKK und Vertreter
klinische Krebsforschung
seit 2009



Dr. med. Eduard Holdener

Therwil
Unabhängige Persönlichkeit
seit 2009



Prof. Dr. med. Matthias Egger
Mitglied der Geschäftsleitung Institut
für Sozial- und Präventivmedizin
Universität Bern
Vertreter epidemiologische
Krebsforschung
seit 2009



Kassier

Gallus Mayer
Bankfachmann
Leiter Finanz- und Rechnungswesen
Notenstein Privatbank AG
St. Gallen
seit 2009



Erika Forster-Vannini

Alt Ständerätin
St. Gallen
Unabhängige Persönlichkeit
seit 2012



Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid

Leitender Arzt Onkologie/Hämatologie
Stellvertretender Chefarzt Pädiatrie
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Past President SPOG und Vertreter
pädiatrische Krebsforschung
seit 2009

Der Vorstand der Krebsliga Schweiz

Oberstes Organ der Krebsliga Schweiz (KLS) ist die Delegiertenversammlung, der die Vertreterinnen und Vertreter der kantonalen und regionalen Krebsligen angehören. Die strategische Leitung der KLS obliegt dem Vorstand. Dessen Mitglieder vertreten sowohl unterschiedliche Fachdisziplinen der Krebsbekämpfung als auch die verschiedenen Landesteile. Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg ist seit 2010 Präsident der KLS, als Vizepräsident amtiert PD Dr. med. Gilbert Bernard Zulian.

27

Die elf Mitglieder des Vorstands sind:



Präsident
Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg
Chefarzt Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
seit 2007



Kassier
Gallus Mayer
Bankfachmann
Leiter Finanz- und Rechnungswesen
Notenstein Privatbank AG
St. Gallen
seit 2009



Vizepräsident
PD Dr. med. Gilbert Bernard Zulian
Chefarzt Abteilung für Palliativmedizin
Hôpital de Bellerive
Universitätsspital Genf
seit 2009



Dr. med. Hans Neuenschwander
Chefarzt Palliative Care
Ospedale regionale di Lugano
seit 2010



Past President
Prof. Dr. med. Thomas Cerny
Chefarzt Onkologie/Hämatologie
Département Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
seit 1998



Dr. med. Markus Notter
Chefarzt Abteilung für
Radiotherapie
Hôpital neuchâtelois –
La Chaux-de-Fonds
seit 2013



Irène Bachmann-Mettler
Projektleiterin Institut für
Hausarztmedizin
Universität Zürich
Präsidentin Onkologiepflege Schweiz
seit 2003



Corinne Ullmann
Geschäftsführerin
Krebsliga Schaffhausen
seit 2013



Prof. Dr. med. Daniel Betticher
Chefarzt Klinik für Onkologie
HFR Freiburg – Kantonsspital
seit 2006



Dr. phil. Brigitta Wössmer
Leitende Psychologin Psychosomatik
Universitätsspital Basel
seit 2011



Lucienne Bigler-Perrotin
Geschäftsführerin
Krebsliga Genf
seit 2009

Die Wissenschaftliche Kommission

28



Die Mitglieder der WiKo 2014 (v.l.n.r.): Ruth Chiquet Ehrismann, Rolf Marti (Leiter Bereich Forschungsförderung), Maria Blettner, Holger Moch, Martin Pruschy, Beat W. Schäfer, Silke Gillessen, Emanuele Zucca, Martin F. Fey (Präsident), Freddy Radtke, Simone Benhamou, Adrian Ochsenbein, Friedrich Stiefel, Hans-Uwe Simon, Jürg Schwaller, Kurt Fritzsche und Curzio Rüegg (es fehlt: Primo Schär).

Die Wissenschaftliche Kommission (WiKo) ist zuständig für die Evaluation der Forschungsgesuche, welche die Forschenden bei der Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) und der Krebsliga Schweiz (KLS) einreichen. Im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens geht die WiKo nach exakt definierten Kriterien vor (siehe Kasten «Die Kriterien für qualitativ hochstehende Krebsforschung»). Bei der wissenschaftlichen Begutachtung der Gesuche steht stets die Frage im Zentrum, ob ein Forschungsprojekt voraussichtlich neue Erkenntnisse hinsichtlich der Vorbeugung, der Entstehung oder der Therapie von Krebs bringen wird.

Die 17 Mitglieder der WiKo sind Fachpersonen mit ausgewiesener Expertise und hervorragendem Leistungsausweis in allen für die Krebsforschung relevanten Forschungsbereichen. Dank der umfassenden Vertretung aller Disziplinen wird verhindert, dass sich spezialisierte Subkommissionen bilden, und gleichzei-

tig wird sichergestellt, dass Forschungstrends in allen Bereichen gefördert werden. Die Amtsdauer beträgt drei Jahre, und jedes Mitglied kann maximal zweimal wiedergewählt werden.

Die WiKo wird präsiert von Prof. Dr. med. Martin F. Fey. Die Kommission setzt sich aus Vertreterinnen und Vertretern folgender Disziplinen zusammen:

- biomedizinische Grundlagenforschung: 5 Mitglieder
- patientenorientierte klinische Krebsforschung: 3 Mitglieder
- laborbezogene klinische Krebsforschung: 2 Mitglieder
- Epidemiologie und Krebsprävention: 2 Mitglieder
- psychosoziale und sonstige Krebsforschung (Public-Health-Forschung): 2 Mitglieder
- translationale Krebsforschung: 2 Mitglieder

Jedes Forschungsgesuch wird von zwei WiKo-Mitgliedern begutachtet. Zusätzlich werden für jedes Gesuch im Schnitt drei externe fachliche Gutachten (Reviews) eingeholt. Insgesamt hat die WiKo im Berichtsjahr 173 Projektanträge evaluiert, drei Gesuche mehr als im Vorjahr. Erneut stammte mehr als die Hälfte der eingereichten Gesuche aus der Grundlagenforschung. Dank der Erweiterung der WiKo um zwei zusätzliche Mitglieder konnte die Arbeitsbelastung der einzelnen Mitglieder etwas reduziert werden: von 23 Forschungsgesuchen im Jahr 2012 auf 21 Projektanträge im Berichtsjahr, die jedes WiKo-Mitglied im Schnitt begutachtet hat.

Der Ablauf der Gesuchsevaluation

Das Forschungsgesuch wird im Bereich Forschungsförderung erfasst.



Das Gesuch wird zwei Mitgliedern der WiKo zugeteilt, die Experten des entsprechenden Fachbereichs sind (z. B. Grundlagenforschung oder Psychoonkologie).



Die beiden WiKo-Mitglieder schlagen externe Reviewer (Begutachter) vor.



Die externen Reviewer werden vom Bereich Forschungsförderung für die Gesuchsbeurteilung angefragt.



Das Gesuch wird evaluiert. Pro Gesuch werden vier bis sechs Beurteilungen (Reviews) eingeholt, zwei davon erstellen Mitglieder der WiKo.



Die Reviews werden vom Bereich Forschungsförderung gesammelt und zu einem Dossier zusammengefasst.



Das Gesuch wird an der halbjährlichen Sitzung der WiKo eingehend diskutiert.



Nach der WiKo-Sitzung erstellt der Bereich Forschungsförderung ein ausführliches Protokoll sowie eine Rangliste der Gesuche gemäss den Empfehlungen der Kommission.



Die Rangliste geht an die Vorstände von Krebsforschung Schweiz und Krebsliga Schweiz, die entscheiden, welche Gesuche finanzielle Unterstützung erhalten.



Der Gesuchsteller wird vom Bereich Forschungsförderung über den Entscheid informiert. Die Reviews werden ihm in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

Die Kommission trifft sich zweimal pro Jahr, um die von den WiKo-Mitgliedern und den externen Begutachtern (Reviewern) evaluierten Forschungsgesuche eingehend zu diskutieren (siehe Kasten «Der Ablauf der Gesuchsevaluation»). Basierend darauf wird eine Rangliste mit jenen Gesuchen erstellt, welche die WiKo dem Stiftungsrat der KFS bzw. dem Vorstand der KLS zur Förderung empfiehlt.

Da die finanziellen Mittel limitiert sind, können leider nie alle Gesuche unterstützt werden, die von der WiKo als qualitativ gut und somit förderungswürdig beurteilt werden. Diese Projekte werden als «approved but not funded», kurz ABNF, bezeichnet. Im Jahr 2013 betraf dies 28 Projektanträge, die trotz guter Qualität nicht finanziert werden konnten – fünf Gesuche weniger als im Vorjahr (33 ABNF-Projekte).

29

Auf operativer Ebene wird die WiKo in ihrer wichtigen und verantwortungsvollen Aufgabe vom Bereich Forschungsförderung der KLS und der KFS unterstützt. Dieses organisiert die Ausschreibung und die Gesuchsevaluation und stellt die Qualitätskontrolle der geförderten Forschungsprojekte sicher.

Die Kriterien für qualitativ hochstehende Krebsforschung

Die Beurteilung der wissenschaftlichen Qualität von Forschungsgesuchen orientiert sich an folgenden Kriterien:

- Krebsrelevanz: Fördert das Projekt den Erkenntnisgewinn hinsichtlich Ursachen, Verhinderung oder Behandlung von Krebs?
- Originalität oder sozioökonomische Bedeutung: Ist das Projekt originell und innovativ (bei Projekten der Grundlagenforschung) bzw. von sozioökonomischer Bedeutung (bei klinischen oder epidemiologischen Projekten)?
- Wahl der Methoden: Sind die am besten geeigneten Methoden vorgesehen, um das Projekt zu realisieren?
- Machbarkeit: Ist das Projekt in finanzieller, personeller und organisatorischer Hinsicht durchführbar?
- Bisherige Leistungen: Welche wissenschaftlichen Leistungen haben Gesuchsteller bzw. Projektgruppe bisher erbracht und wie gut waren die Publikationen?

Die Mitglieder der Wissenschaftlichen Kommission



Präsident
Prof. Dr. med. Martin F. Fey
Universitätsklinik für
Medizinische Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Bern, Schweiz
seit 2006



Prof. Dr. med. Holger Moch
Institut für Klinische Pathologie
Universitätsspital Zürich
Zürich, Schweiz
seit 2006



Prof. Dr. phil. Simone Benhamou
Unité 946 – Variabilité génétique et
maladies humaines
Institut national de la santé et
de la recherche médicale (INSERM)
Paris, France
seit 2011



Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein
Universitätsklinik für
Medizinische Onkologie
Inselspital, Universität Bern
Bern, Schweiz
seit 2006



Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner
Institut für Medizinische Biometrie,
Epidemiologie und Informatik (IMBEI)
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Mainz, Deutschland
seit 2010



Prof. Dr. sc. nat. Martin Pruschy
Klinik für Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich
Zürich, Schweiz
seit 2010



**Prof. Dr. sc. nat. Ruth Chiquet
Ehrismann**
Friedrich Miescher Institut für
biomedizinische Forschung (FMI)
Basel, Schweiz
seit 2013



Prof. Dr. phil. Freddy Radtke
Institut suisse de recherche
expérimentale sur le cancer (ISREC)
Ecole polytechnique fédérale
de Lausanne (EPFL)
Epalinges, Suisse
seit 2007



Prof. Dr. med. Kurt Fritzsche
Abteilung für Psychosomatische
Medizin und Psychotherapie
Universitäts-Klinikum Freiburg
Freiburg im Breisgau, Deutschland
seit 2009



Prof. Dr. med. Curzio Rüegg
Département de médecine
Université de Fribourg
Fribourg, Suisse
seit 2013



Prof. Dr. med. Silke Gillessen
Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
St. Gallen, Schweiz
seit 2013



Prof. Dr. sc. nat. Beat W. Schäfer
Abteilung Onkologie
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
Zürich, Schweiz
seit 2012



Prof. Dr. phil. Primo Schär
Departement Biomedizin
Universität Basel
Basel, Schweiz
seit 2010



Prof. Dr. med. Friedrich Stiefel
Service de psychiatrie de liaison
Centre hospitalier universitaire vaudois
(CHUV)
Lausanne, Suisse
seit 2007



Prof. Dr. med. Jürg Schwaller
Departement Biomedizin
Universitätsspital Basel
Basel, Schweiz
seit 2013



PD Dr. med. Emanuele Zucca
Istituto oncologico della Svizzera
italiana (IOSI)
Ospedale San Giovanni
Bellinzona, Svizzera
seit 2013



**Prof. Dr. med. et Dr. phil.
Hans-Uwe Simon**
Institut für Pharmakologie
Universität Bern
Bern, Schweiz
seit 2008

Preise für herausragende Leistungen bei der Erforschung und Bekämpfung von Krebs

32

Mit dem Krebspreis zeichnet die Krebsliga Schweiz (KLS) Personen für ihren aussergewöhnlichen Einsatz bei der Erforschung und Bekämpfung von Krebs aus. Zudem organisiert der Bereich Forschungsförderung der KLS jeweils die Ausschreibung und die Evaluation des Swiss Bridge Award. Der Robert Wenner-Preis wurde im Jahr 2013 nicht verliehen.



Seit 1960 verleiht die KLS jedes Jahr den mit 10 000 Franken dotierten Krebspreis. Sie würdigt damit Personen, die sich mit herausragenden Forschungsarbeiten oder durch die engagierte Förderung von wissenschaftlichen Tätigkeiten zur Prävention, Früherkennung und Bekämpfung von Krebs verdient gemacht haben. Preisträger des Krebspreises 2013 ist *Prof. Dr. med. Reto Obrist*, ehemaliger Chefarzt und Direktor des Onkologie-Departements des Kantons Wallis.

Koordinierte und umfassende Krebsbekämpfung

Oncosuisse, die Schweizerische Vereinigung gegen Krebs, lancierte im Oktober 2005 das erste Nationale Krebsprogramm für die Schweiz 2005–2010 (NKP I), das im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und der Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK) erarbeitet worden war. Ein Projekt, das auf seinem Entstehungsweg zahlreiche Hürden zu überwinden hatte: beispielsweise die föderalistischen Strukturen des schweizerischen Gesundheitssystems, die Diskrepanz zwischen kantonaler Hoheit und Bundeshoheit, das zersplitterte System mit einer Vielzahl an Akteuren oder die unsichere Finanzierung.

Doch es gelang, mit dem NKP I den Stellenwert der Krebsbekämpfung auf der nationalen Gesundheitsagenda zu verbessern, die Zusammenarbeit unter den Berufsgruppen und Organisationen zu optimieren und damit den Weg für eine koordinierte, kohärente und umfassende Krebsbekämpfung in der Schweiz zu ebnen. Federführend war hier Reto Obrist, Direktor von Oncosuisse von 2002 bis 2009, der für sein grosses Engagement bei der Erarbeitung und Umsetzung des NKP I ausgezeichnet wurde.

www.krebsliga.ch/krebspreis

Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.

Kommunikationsbeauftragter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Swiss Bridge Award 2013

Bereits zum 13. Mal vergab die Stiftung Swiss Bridge den mit 500 000 Franken dotierten Swiss Bridge Award for Cancer Research. «Versorgungsforschung in der Onkologie» lautete das Thema des Swiss Bridge Award 2013. Geehrt wurden vier Wissenschaftlerinnen für ihre hervorragenden Forschungsarbeiten. Im Fokus der vier Projekte steht eine möglichst optimale und bedarfsgerechte Behandlung und Betreuung von Krebsbetroffenen – sowohl hinsichtlich der längerfristigen Gesundheit und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wie auch aus gesundheitsökonomischer Sicht.

Vier Forscherinnen aus der Schweiz, Deutschland und Italien teilten sich die Preissumme wie folgt:

Prof. Dr. med. et phil. Christine Bouchardy, Leiterin des Genfer Krebsregisters, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Genf; 150 000 Franken für das Projekt: **Einfluss der Fallzahl von Chirurgen auf die Betreuungsqualität und die Prognose von Brustkrebspatientinnen** (Originaltitel: Breast cancer quality of care and outcome according to surgeon's caseload)

Prof. Dr. med. Lisa Licitra, Leiterin Head and Neck Cancer Medical Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Mailand; 125 000 Franken für das Projekt: **Gesundheitliche und ökonomische Ergebnisse von zwei verschiedenen Nachsorgestrategien für erfolgreich behandelte Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren** (Originaltitel: Health and economic outcomes of two different follow-up strategies in effectively cured advanced head and neck cancer)

Dr. rer. med. Heide Götze, Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universität Leipzig; 125 000 Franken für das Projekt: **Langfristige Folgen von Krebs und dessen Behandlung sowie Zufriedenheit mit den Gesundheitsdienstleistungen – Faktoren zur Prognose der körperlichen und geistigen Gesundheit von Langzeit-Überlebenden** (Originaltitel: Long-term consequences of cancer and its treatment and satisfaction with health services – predictors of physical and mental health in long-term survivors)

PD Dr. med. Sibil Tschudin, Abteilung für Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik, Frauenklinik, Universitätsspital Basel; 100 000 Franken für das Projekt: **Entscheidungskonflikt von jungen Krebspatientinnen im Hinblick auf die Erhaltung der Fruchtbarkeit – Auswirkungen eines Online-Instruments zur Entscheidungshilfe** (Originaltitel: Decisional conflict of young cancer patients with regard to fertility preservation – effects of an online decision-aid tool)

Total wurden 27 Projektskizzen von Forscherinnen und Forschern, die an universitären Krebsforschungsinstituten in Europa arbeiten, eingereicht. Zuständig für die fachliche Begutachtung der Projekte war ein wissenschaftliches Komitee, dem neun Expertinnen und Experten aus der Schweiz und vier weiteren Ländern angehören. Im Anschluss an die Prüfung konnten acht Gesuchsteller eine ausführliche Projektstudie erarbeiten, von denen schliesslich die vier Genannten ausserkoren wurden. Federführend für die Ausschreibung und Gesuchsevaluation war der Bereich Forschungsförderung der KLS.

Die Stiftung Swiss Bridge wurde im Jahr 1997 auf Initiative von Thomas Hoepli, Geschäftsleiter und Stiftungsratsmitglied, mit Unterstützung der KLS gegründet. Ihr Ziel ist es, mithilfe von privaten Spendern und Stiftungen qualitativ hochstehende in- und ausländische Forschungsprojekte im Kampf gegen Krebs finanziell zu unterstützen. Seit ihrer Gründung konnte die Stiftung über 20 Millionen Franken für Forschungsarbeiten in Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Grossbritannien, Israel, Italien, Norwegen, Schweden, Spanien und der Schweiz vergeben.

www.swissbridge.ch

Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017

Umsetzung am Beispiel der Versorgungsforschung

34

Im Juli 2013 wurde die «Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017» (NSK) von Bund und Kantonen verabschiedet. Diese war im Auftrag des «Dialog Nationale Gesundheitspolitik» von Oncosuisse gemeinsam mit zahlreichen Akteuren und Fachpersonen erarbeitet worden. Die operative Verantwortung für den Aufbau und den Betrieb der Umsetzungsorganisation der NSK liegt bei der Krebsliga Schweiz (KLS). Das Projekt «Versorgungsforschung» illustriert beispielhaft die komplexe Umsetzung der NSK-Ziele. Und es zeigt, wie diese Ziele eingebettet sind in bestehende nationale Strategien und Massnahmen zu einem wichtigen Forschungsgebiet, das in der Schweiz noch in den Kinderschuhen steckt.

Als strategisch-politische Plattform der Schweizer Krebsbekämpfung lancierte Oncosuisse, die Schweizerische Vereinigung gegen Krebs, im Januar 2011 das zweite Nationale Krebsprogramm für die Schweiz 2011–2015 (NKP II). Entstanden ist dieses gemeinsam mit den im Krebsbereich tätigen Organisationen sowie mit Unterstützung von Bund und Kantonen.¹ Das NKP II beschreibt zehn zentrale Bereiche mit über 100 Zielsetzungen und Empfehlungen, um die Bekämpfung von Krebs zu verbessern und effizienter

zu gestalten. Die Hauptziele des NKP II sind: Alle Bewohnerinnen und Bewohner der Schweiz sollen den gleichen Anspruch auf ein niedriges Krebsrisiko durch Vorbeugung und Früherkennung, eine sinnvolle Diagnostik und Behandlung nach neuesten Erkenntnissen sowie eine psychosoziale und palliative Betreuung haben.

Erste nationale Strategie gegen Krebs

Von Anfang an bestand Einigkeit darüber, dass für die politisch abgestützte Umsetzung des NKP II eine Fokussierung und Bündelung erforderlich ist, die sowohl die begrenzten Ressourcen und die in der Schweiz gewachsenen Strukturen als auch die laufenden Projekte des Umfelds berücksichtigen. Unter der Federführung von Oncosuisse wurde in einem breit angelegten Prozess, an dem sich eine Vielzahl von Expertinnen und Experten, Organisationen und Institutionen beteiligten, die erste «Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017» (NSK) erarbeitet.² Im Juli 2013 wurde die NSK vom Auftraggeber «Dialog Nationale Gesundheitspolitik», die gemeinsame Plattform von Bund und Kantonen, verabschiedet.

Basierend auf der wissenschaftlich, medizinisch und politisch breit verankerten NSK wurden im Verlauf des Jahres 2013 in weiteren Priorisierungsschritten für die drei Bereiche *Vorsorge*, *Betreuung* und *Forschung* sieben Handlungsfelder mit 15 priorisierten Projekten bestimmt. Diese orientieren sich an den folgenden drei Grundsätzen: Zusammenspiel aller

Dr. rer. nat. Rolf Marti

Leiter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz, Geschäftsführer der Stiftung Krebsforschung Schweiz und Mitglied der Kerngruppe «Umsetzung NSK»

Kurt Bodenmüller, lic. phil. nat.

Kommunikationsbeauftragter des Bereichs Forschungsförderung der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern

Bereiche durch Koordination und Kooperation, der Mensch steht im Mittelpunkt durch eine integrierte Betreuung sowie hohe Qualität für alle durch Chancengerechtigkeit.

Projektorganisation und -umsetzung

Im Auftrag des «Dialog Nationale Gesundheitspolitik» zeichnet Oncosuisse für den Aufbau und den Betrieb der komplexen Projektorganisation der NSK verantwortlich, die ihrerseits die operative Verantwortung an die KLS delegiert hat. In einem weiteren Schritt hat sich die Kerngruppe der NSK intensiv mit

der optimalen Strukturierung der diversen Projekte beschäftigt, die es ermöglicht, die Ziele der Strategie möglichst effektiv zu erreichen. Projekte, bei denen viele inhaltliche Parallelen und Querverbindungen bestehen und die der Erreichung gemeinsamer Ziele dienen, wurden deshalb zu zehn Projekt-Clustern zusammengefasst (Abbildung 1).

Von März bis Juli 2014 fand zu jedem Projekt-Cluster ein Workshop statt, an dem, zusammen mit den inhaltlich involvierten Organisationen und ausgewählten Fachpersonen, der Aufbau der einzelnen

Abbildung 1
Übersicht über die 3 Bereiche Vorsorge, Betreuung und Forschung,
die 7 Handlungsfelder, die 15 Projekte und die 10 Projekt-Cluster der «Nationalen Strategie gegen Krebs» (NSK)

Handlungsfelder	Projekte	Projekt-Cluster
1. Prävention	1.1 Strukt. Massnahmen & Gesundheitskompetenz	A. Prävention & Gesundheitsförderung
2. Früherkennung	2.1 Darmkrebs-Screening-Programme	B. Früherkennungsprogramme
	2.2 Brustkrebs-Screening-Programme	
	2.3 Expertengremium Früherkennungsfragen	C. Expertengremium Früherkennungsfragen
3. Patientenpfade/ Qualitätsentwicklung	3.1 Patientenpfade	D. Patientenpfade
	3.2 Guidelines und Behandlungsrichtlinien	
	3.3 Tumorboards	
4. Versorgung	4.1 Integrierte Versorgungsorganisation	E. Integrierte Versorgungsorganisation
5. Bildung	5.1 Selbstwirksamkeit	F. Selbstwirksamkeit
	5.2 Kompetenzbildung für Fachpersonen	G. Bildung
6. Forschungsförderung	6.1 Versorgungsforschung	H. Versorgungsforschung
	6.2 Klinische und translationale Forschung	I. Klinische und translationale Forschung
7. Epidemiologie/ Monitoring	7.1 Krebsregistergesetz (KRG)	J. Epidemiologie und Monitoring
	7.2 Behandlungsdaten und Verknüpfungen	
	7.3 Wissenstransfer in Praxis und Politik	

Vorsorge (1/2) Betreuung (3–5) Forschung (6/7)

Versorgungsforschung in der Onkologie

Drei Beispiele sollen konkrete Fragestellungen und Zielsetzungen der Versorgungsforschung verdeutlichen.

1. Langzeitüberlebende

Dank Früherkennung, präziserer Diagnose und vor allem Fortschritten in der Behandlung liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Krebskranken heute bei 55–60 Prozent. Aktuell leben nahezu 300 000 Menschen in der Schweiz, die im Laufe ihres Lebens mit einer Krebsdiagnose konfrontiert wurden. Dies bedeutet mitunter auch, dass Krebserkrankungen zunehmend zu chronischen Krankheiten werden, was andere und neue Herausforderungen an unser komplexes Gesundheitssystem stellt. Die sogenannten «longterm survivors» stellen Wissenschaft und Gesellschaft vor ganz andere Anforderungen. Fragen nach psychosozialen, medizinischen oder ökonomischen Auswirkungen einer Krebsbehandlung etwa sowie Fragen nach der Rehabilitation und der Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess etc. können nur mit Ansätzen der Versorgungsforschung angegangen werden. Hier müssen je nach Fragestellung medizinische, ökonomische, juristische und sozialwissenschaftliche Wissensdispositive ins Studiendesign integriert und fachgerecht kombiniert werden können. Somit liefert die Versorgungsforschung bisher fehlende, wichtige Grundlagen für eine optimale Behandlung sowie für gesundheitspolitische Entscheide.

2. Ältere Krebspatienten

Der wichtigste Risikofaktor für Krebs ist das Alter. Rund 60 Prozent aller neuen Krebsdiagnosen betreffen Personen, die über 65 Jahre alt sind. Weniger bekannt ist die Tatsache, dass die meisten klinischen Studien in der Onkologie weitgehend unter Ausschluss genau dieser Altersgruppe durchgeführt werden: Nur gerade 25 Prozent der in klinischen Studien behandelten Patientinnen und Patienten sind über 65-jährig. Der Studienausschluss erfolgt meist aufgrund der hohen Komorbidität in dieser Altersgruppe. Das bedeutet, dass wichtige Resultate – etwa aus Zulassungsstudien für neue Krebsmedikamente, die oft auch in Behandlungsrichtlinien einfließen – aufgrund von Studien generiert werden, in denen die Hauptbetroffenen und ihre besondere medizinische Situation deutlich untervertreten sind. Hier ist man zwingend auf Studien der Versorgungsforschung angewiesen, die in der Lage sind, Behandlungsergebnisse unter Alltagsbedingungen zu analysieren. Die daraus gewonnenen Daten können und müssen in einem zweiten Schritt in die Optimierung von Therapierichtlinien einfließen.

3. Lebensqualität und -situation

Nach wie vor steht im Zentrum vieler klinischer Forschungsanstrengungen das Ziel, an Krebs erkrankte Menschen zu heilen respektive erfolgreich zu behandeln. Das (rückfallfreie) Überleben ist dabei der zentrale Endpunkt der meisten Studien. Für krebserkrankte Menschen, ihr Umfeld und die sie behandelnden Personen sind heute jedoch viele neue, bis anhin wenig erforschte Fragen stärker in den Fokus gerückt, die nur mit Versorgungsforschung adäquat angegangen werden können: Fragen nach der Lebensqualität, nach stationärer versus ambulanter Behandlung, nach Leistungen und Kompetenzen von Onko-Spitex-Diensten, nach Palliativ Care etc. Ein nachweislich besonders grosser Forschungsbedarf besteht für die spezifischen Bedürfnisse von betagten und hochbetagten Krebsbetroffenen. Dies gilt analog auch für die sie behandelnden Leistungserbringer, vom Hausarzt über den Onkologen, den Psychologen bis zur Pflegefachperson.

Projektorganisationen in Angriff genommen wurde. Die drei Hauptziele jedes Workshops waren:

- 1) Überprüfung der Ziele des Projekts und des Projekt-Clusters,
- 2) Definition der für die Zielerreichung notwendigen Aufgaben und Erstellung eines gemeinsamen groben Projektplans,
- 3) Skizzierung einer Projektorganisation und Festlegung der Projektleitung aufbauend auf der Aufgabengliederung.

Projekt-Cluster «Versorgungsforschung»

Innerhalb des Handlungsfelds «Forschungsförderung» der NSK ist der Aufbau und die Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz eine der prioritären Zielsetzungen. Die Versorgungsforschung analysiert die Qualität, die Wirksamkeit und die Wirtschaftlichkeit der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen (siehe Kasten «Versorgungsforschung: Definitionen und Zielsetzungen»). Anlässlich des Workshops zum Projekt-Cluster «Versorgungsforschung» wurden die in der NSK definierten Projektziele und Massnahmen diskutiert und angepasst (*Änderungen in kursiver Schrift*).

- 1) Die Versorgungsforschung ist ausgebaut und institutionalisiert.
 - Eine Forschungscommunity unter Einbezug der Berufsverbände und Fachgesellschaften wird aufgebaut, die den Austausch für relevante Forschungsfragen anregt.
 - *Die Versorgungsforschung ist interdisziplinär institutionalisiert.*
 - *Ein onkologiespezifisches Modul im Rahmen des Nationalen Forschungsprogramms (NFP) «Versorgungsforschung» ist eingereicht.*

2) Praxisorientierte Forschungsfragen werden aufgenommen und interdisziplinär erforscht.

- Fragestellungen aus Public Health, der Gesundheitsökonomie, der Palliativbetreuung und der Pflege stehen im Fokus der Forschungsarbeiten.
- Die Zusammenarbeit unter den Forschenden der verschiedenen Hochschulen und Spitäler wird gestärkt.

3) Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK) unterstützen im Rahmen ihrer Zuständigkeiten die Versorgungsforschung (inkl. Ergebnisdaten) als eigenständige und relevante Forschungstätigkeit und nutzen die Resultate für ihre Planung.

Die am Workshop konstituierte Arbeitsgruppe «Versorgungsforschung» unter der Leitung des Geschäftsführers der Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) widmet sich seither der Umsetzung der Ziele und Massnahmen. Angesichts der Interdisziplinarität der Versorgungsforschung und der Parallelen zu den beiden anderen forschungsrelevanten Projekt-Clustern «Epidemiologie und Monitoring» sowie «Klinische und translationale Forschung» ist ihre Abstimmung und der laufende Austausch zwischen den Arbeitsgruppen unerlässlich. Zudem sind Partnerschaften ausserhalb der Krebscommunity zu bilden, da die Ziele des Projekts «Versorgungsforschung» über den Bereich Onkologie hinausgehen. Nebst der NSK zielen mehrere nationale Initiativen auf eine Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz ab.

Versorgungsforschung in der Schweiz

Während sich die Versorgungsforschung in Ländern wie den USA, Grossbritannien, den Niederlanden und Deutschland seit Längerem intensiv entwickelt, wächst in der Schweiz das Bewusstsein für den Bedarf an diesem Forschungsgebiet erst seit wenigen Jahren. Die Versorgungsforschung ist institutionell

Versorgungsforschung: Definitionen und Zielsetzungen

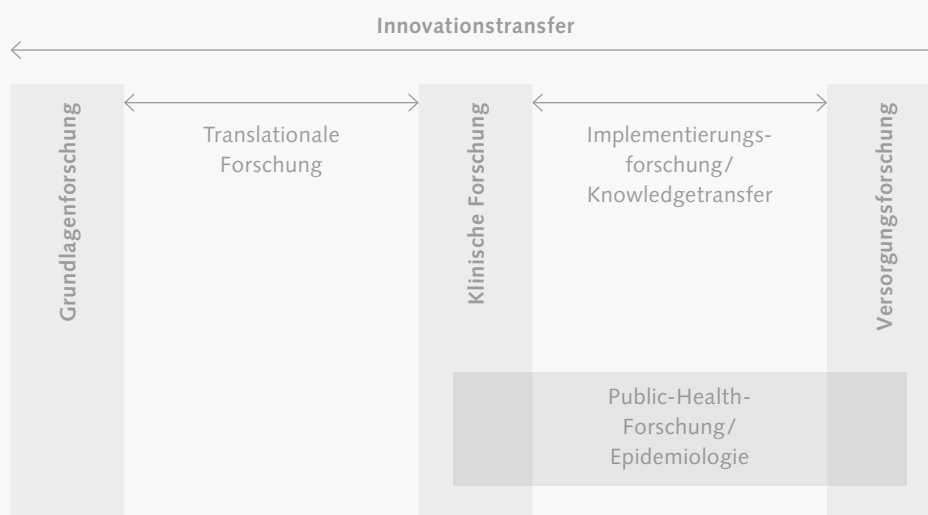
Auszug aus: «A1. Was ist Versorgungsforschung?», Seiten 19–21. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW). Konzept «Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz». Basel: SAMW; 2014.³

«In vielen Ländern hat sich die Versorgungsforschung neben der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung als «dritte Säule» der Gesundheitsforschung etabliert. Während die biomedizinische Grundlagenforschung biologische Prozesse und ihre Bedeutung für medizinische Anwendungen erforscht, untersucht die klinische Forschung die Wirksamkeit neuer Behandlungen bei ausgewählten Patienten bzw. Probanden unter definierten Studienbedingungen. Die Versorgungsforschung (engl. «health services research») hingegen analysiert die Wirksamkeit der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen. Damit zielt sie darauf ab, unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte die Kluft zwischen der durch die klinische Forschung gewonnenen Evidenz und der tatsächlichen Versorgungspraxis (Evidence Performance Gap) zu minimieren.

Die Versorgungsforschung untersucht, wie Menschen einen optimalen Zugang zu adäquater medizinischer Versorgung erhalten, wie man diese Versorgung möglichst effizient gestaltet, damit sie einen optimalen Effekt auf die Patientinnen und Patienten hat. Der Begriff «Versorgung» bezieht sich nicht nur auf Patienten, sondern auch auf die gesunde, zu versorgende Bevölkerung (z. B. im Bereich Prävention), weshalb damit sowohl die Kranken- als auch die Gesundheitsversorgung gemeint ist.

Abbildung 2

3-Säulen-Modell der Forschungslandschaft von Medizin und Gesundheitswesen
(in Anlehnung an Pfaff & Schrappe, 2011)³





Sandzeichnung, Videostill, 2012

Die US-amerikanische *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) definiert Versorgungsforschung folgendermassen: «Versorgungsforschung untersucht, wie Menschen Zugang zu medizinischer Versorgung erhalten, wie viel diese kostet, und was mit den Patienten als Folge dieser Versorgung passiert. Ihr Hauptziel ist es, zu identifizieren, welches der effektivste Weg ist, um eine qualitativ hochstehende Versorgung zu organisieren, zu steuern und zu finanzieren, medizinische Fehler zu reduzieren und die Patientensicherheit zu erhöhen.»⁴ Die AHRQ fasst damit die Kernbereiche der Versorgungsforschung zusammen: nämlich den Zugang zu sowie die Angemessenheit und die Kosten von Versorgung, und macht deutlich, dass Versorgungsforschung patientenorientiert und auf die Ergebnisqualität («outcome») fokussiert ist.

Die im deutschsprachigen Raum am weitesten verbreitete Definition von Versorgungsforschung stammt von Pfaff et al.⁵ Diese sieht die «letzte Meile» des Gesundheitssystems, also die Betrachtung der Patientenversorgung unter den tatsächlichen Bedingungen der täglichen Routine der medizinischen Versorgung der Bevölkerung, als zentrales Objekt der Versorgungsforschung. Pfaff beschreibt die Versorgungsforschung im Sinne einer methodisch-funktionalen Definition als «fachübergreifendes Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Wirksamkeit von Versorgungsstrukturen und -prozessen unter Alltagsbedingungen evaluiert»⁵ (Abbildung 2).

Ziel der multi- und transdisziplinären Versorgungsforschung ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, wie sich die Strukturen der Kranken- und Gesundheitsversorgung optimieren, die Versorgungsqualität und die Effizienz steigern, die Über-, Unter- und Fehlversorgung reduzieren und die Patientenorientierung und -sicherheit erhöhen lassen. Damit dienen die Resultate der Versorgungsforschung nicht nur den Patienten und den Leistungserbringern, sondern auch den Entscheidungsträgern aus Politik und Wirtschaft.»

kaum verankert. Es mangelt an der Vernetzung der Akteure und an der Koordination der Aktivitäten. Zudem fehlt eine umfassende nationale Förderung für diese Art der Forschung. Entsprechend fehlen in vielen Bereichen der Gesundheitsversorgung wissenschaftliche Grundlagen, die für evidenzbasierte Entscheide über gesundheitspolitische Weichenstellungen unabdingbar sind.

Um die Gesundheitsversorgung zu verbessern und den Schwächen des schweizerischen Gesundheitssystems (beschränkte Transparenz, lückenhafte statistische und analytische Grundlagen, Ineffizienzen und fehlendes Erkennen der ungenügenden Qualität bestimmter Leistungen) entgegenzutreten, hat der Bundesrat im Januar 2013 die Strategie «Gesundheit2020» verabschiedet und damit die gesundheitspolitischen Prioritäten für die nächsten acht Jahre festgelegt.⁶ Der Bericht fordert unter anderem explizit die Einführung und Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz. Auch der Bericht «Neue Versorgungsmodelle für die medizinische Grundversorgung» der Schweizerischen Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK) und des BAG von 2012⁷ sowie der Masterplan des Bundesrates «Massnahmen des Bundes zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie» von 2013⁸ fordern als prioritäre Massnahme, die Versorgungsforschung auszubauen und zu stärken.

Pionierarbeiten der SAMW

Eine Pionierrolle nimmt die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) ein. Im Jahr 2012 hat die SAMW zusammen mit der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung das Förderprogramm «Versorgungsforschung im Gesundheitswesen» lanciert, um diesen Forschungszweig in der Schweiz zu etablieren und auszubauen. Zu diesem

Zweck stellt die Bangerter-Stiftung für die Periode 2012–2016 jährlich rund eine Million Franken zur Unterstützung von Pilotprojekten, Forschungsarbeiten und Stipendien zur Verfügung.

Mit Unterstützung der Bangerter-Stiftung organisiert die SAMW seit drei Jahren in Zusammenarbeit mit wechselnden Partnern ein jährlich stattfindendes, nationales Symposium zur Versorgungsforschung. Dieses dient der Wissensvermittlung, der Präsentation aktueller Forschungsergebnisse inklusive der Prämierung hervorragender Projekte sowie dem interdisziplinären Austausch. Dies fördert auch den Aufbau einer Versorgungsforschungscommunity bestehend aus Vertretern der unterschiedlichen Fachgebiete und Professionen. Das erste Symposium im Jahr 2012, das unter aktiver Mitwirkung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) sowie von KFS und KLS durchgeführt wurde, war der Versorgungsforschung in der Onkologie gewidmet.

Im Auftrag des BAG hat die SAMW als federführende Organisation unter Einbezug diverser Akteure, darunter auch der KFS und der KLS, ein umfassendes Konzept zur Stärkung der Versorgungsforschung erarbeitet.³ Das im Rahmen des bundesrätlichen Masterplans «Hausarztmedizin und medizinische Grundversorgung» entwickelte und im März 2014 publizierte Konzept beantwortet im Wesentlichen die Frage, welche Versorgungsforschung die Schweiz braucht. Zudem formuliert es Empfehlungen für den mittel- bis langfristigen Ausbau von Forschungskompetenzen, Infrastrukturen, Datenlage sowie Nachwuchsförderung und Finanzierungsmöglichkeiten im Bereich Versorgungsforschung.

Nationales Forschungsprogramm

Basierend auf diesem Konzept hat die SAMW unter der Federführung von Prof. Dr. med. et Dr. phil. Thomas Rosemann, Direktor des Instituts für Hausarztmedizin des Universitätsspitals Zürich, im Januar 2014 einen Vorschlag für ein Nationales Forschungsprogramm (NFP) «Versorgungsforschung im Schweizer Gesundheitssystem» eingereicht.⁹ Damit wurde bereits das erste Ziel der NSK zum Projekt Versorgungsforschung erreicht.

Das NFP Versorgungsforschung soll es einerseits erlauben, drängende Forschungsfragen zu bearbeiten wie z.B. die Über-, Unter- und Fehlversorgung im Schweizer Gesundheitssystem, die optimale Ressourcenallokation (interprofessionelle Zusammenarbeit) in der medizinischen Versorgung, Zugang und Versorgung vulnerabler Patienten im Gesundheitssystem oder die Versorgung chronisch Kranker und multimorbider Patienten. Andererseits bietet das NFP die Chance, den Nachholbedarf der Schweiz im Bereich Versorgungsforschung zu verringern.

Insgesamt wurden 69 Vorschläge für neue NFP beim Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) eingereicht, aus denen der Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) sechs Themen einer Machbarkeitsprüfung unterzieht – darunter die Versorgungsforschung. Der Bundesrat wird voraussichtlich im Frühjahr 2015 die Themen sowie den Finanzrahmen der neuen NFP bestimmen und den SNF mit der Durchführung der beschlossenen Programme beauftragen. Aufgrund der breiten Abstützung und des ausgewiesenen Forschungsbedarfs stehen die Chancen für ein NFP zur Versorgungsforschung gut. Und damit rückt ein weiteres Ziel der NSK, ein krebsspezifisches Versorgungsforschungsmodul einzureichen, in Griffnähe.

Literatur

1. Oncosuisse (Hrsg.). *Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011–2015*. Bern: Oncosuisse; 2011. Verfügbar unter: www.oncosuisse.ch.
2. Dialog Nationale Gesundheitspolitik (Hrsg.). *Bericht «Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017»*. Bern: Oncosuisse; 2013. Verfügbar unter: www.nationalegesundheit.ch → Projekte → Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017.
3. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) (Hrsg.). *Konzept «Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz»*. Basel: SAMW; 2014. Swiss Academies Reports 9 (1). Verfügbar unter: www.samw.ch → Publikationen → Positionspapiere → Stärkung der Versorgungsforschung in der Schweiz.
4. www.ahrg.gov
5. Pfaff H. Versorgungsforschung – Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach KW, Engelmann U, Halber M (Hrsg.). *Gesundheitsversorgung und Disease Management. Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung*. Bern: Hans Huber; 2003: 13–23.
6. Bundesamt für Gesundheit (BAG) (Hrsg.). *Bericht «Gesundheit2020 – Die gesundheitspolitischen Prioritäten des Bundesrates»*. Bern: BAG; 2013. Verfügbar unter: www.bag.admin.ch/gesundheit2020.
7. Schweizerische Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) und Bundesamt für Gesundheit (BAG) (Hrsg.). *Bericht der Arbeitsgruppe «Neue Versorgungsmodelle für die medizinische Grundversorgung»*. Bern: GDK und BAG; 2012. Verfügbar unter: www.gdk-cds.ch → Themen → Medizinische Grundversorgung.
8. Bundesrat (Hrsg.). *Masterplan «Massnahmen des Bundes zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie»*. Bern: Bundesamt für Gesundheit (BAG); 2013. Verfügbar unter: www.bag.admin.ch → Themen → Krankheiten und Medizin → Biomedizinische Forschung und Technologie.
9. www.sbfi.admin.ch/nfp

Forschungsförderung der kantonalen und regionalen Krebsligen

42

Die Krebsliga ist als Verband organisiert und besteht aus 19 kantonalen und regionalen Ligen sowie der Dachorganisation, der Krebsliga Schweiz. Im Jahr 2013 haben acht kantonale Krebsligen – darunter auch die Krebsliga Genf – Krebsforschungsprojekte und -institute mit insgesamt 3,1 Millionen Franken unterstützt. Mit der Vergabe von finanziellen Mitteln in der Höhe von rund einer Million Franken pro Jahr ist die Krebsliga Genf jene kantonale Liga, die am meisten in die Krebsforschung investiert.

Die Krebsliga Genf unterstützt Forschungsprojekte am Universitätsspital Genf (HUG) sowie an der medizinischen und der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Genf mit dem Ziel, kurz- und langfristig zur Steigerung der Wirksamkeit von Krebstherapien beizutragen. Seit ihrer Gründung im Jahr 1924 unterstützt die Krebsliga Genf Forschungsprojekte zum Nutzen krebskranker Menschen. Das erste war ein Projekt zur Behandlung von Gebärmutterhalskrebs am Institut für Strahlentherapie. Die Forschungsförderung ist als eines der Hauptziele in den Statuten der Krebsliga Genf festgehalten.

Das Budget der Krebsliga Genf wird an der jährlichen Generalversammlung auf Antrag des Vorstands diskutiert und verabschiedet. Anlässlich einer vom Verfasser dieses Beitrags geleiteten Sondersitzung entscheidet der Vorstand auf der Basis detaillierter Erläuterungen zu den einzelnen Forschungsprojekten über die Mittelzuteilung. Von den in den vergangenen fünf Jahren pro Jahr verfügbaren Mitteln in der Höhe von 3 bis 3,6 Millionen Franken wurde jeweils rund ein Drittel für die Unterstützung von For-

schungsprojekten aufgewendet. Diese Priorisierung entspricht dem Wunsch zahlreicher Spenderinnen und Spender. Die Forschungsförderung ist nach der Hilfe für krebsbetroffene Menschen die grösste Budgetposition.

Unterstützung von Forschungsprojekten verschiedener Bereiche

Die Krebsliga Genf unterstützt eine breite Palette von Forschungsprojekten:

- Kinische Forschung mit Ausnahme von grossen klinischen Studien, deren Kosten die Mittel der Krebsliga Genf übersteigen. Die Krebsliga Genf unterstützt hingegen die Umsetzung von klinischen Pilotstudien wie die von Prof. Pierre-Yves Dietrich, Leiter des Onkologiezentrums des HUG, initiierte Studie, für die er in den USA mit dem renommierten Preis «Cancer Researcher of the Year» der amerikanischen Stiftung *The Gateway for Cancer Research* ausgezeichnet wurde. Es handelt sich dabei um eine innovative Studie zur Immuntherapie bei Glioblastomen. Ein anderes Beispiel ist die adjuvante Therapie von Melanomen mittels Betablockern. Die dank der Unterstützung der Krebsliga Genf erzielten ersten Ergebnisse dienten als Basis für die Durchführung einer internationalen Studie.
- Angewandte Forschung zu häufigen Krebsarten, von denen ein grosser Teil der Bevölkerung betroffen ist (z. B. Brustkrebs), zu Krebsarten, bei denen eine Früherkennung schwierig ist (z. B. Eierstockkrebs), oder zu Krebsarten, die schwierig zu behandeln sind (z. B. Hirntumore, Bauchspeicheldrüsen- oder Leberkrebs).

Prof. h. c. Dr. med. Luc Perrin

Vorstandsmitglied der Krebsliga Genf, Honorarprofessor für Virologie am Universitätsspital Genf (HUG), Genf

- Forschung zu neuen Diagnoseinstrumenten, zum Beispiel für Leukämien oder für eine bessere Beurteilung der Prognose von Brustkrebspatientinnen oder der Zweckmässigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei bestimmten Krebsarten.
- Grundlagenforschung, um neue Wege und Ziele für die Krebsbehandlung zu finden – eine langfristige Perspektive mit grossem Potenzial.
- Unterstützung von Präventions- und Früherkennungsaktivitäten.
- Unterstützung von neuen Dienstleistungen für die Forschung, die vom HUG noch nicht finanziert werden. Aktuell wird zum Beispiel das Onkologiezentrum unterstützt, das an einem Programm zur genetischen Charakterisierung ausgewählter Krebsarten teilnimmt.

Eingabe, Beurteilung und Begleitung der Forschungsprojekte

Gesuche für neue Forschungsprojekte werden bis zum 1. Oktober des laufenden Jahres von der Krebsliga Genf entgegengenommen. Diese sind mittels Standardformularen, die jenen des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) entsprechen, einzureichen. Die Gesuche werden von der für die Wissenschaft zuständigen Person, aktuell der Verfasser, und dem Präsidenten der Krebsliga Genf, Prof. Bernard Chapuis, beurteilt, die Rücksprache mit den Gesuchstellerinnen und -stellern nehmen und, wenn nötig, die Meinungen externer Expertinnen und Experten einholen. Ungefähr 30 bis 50 Prozent der Gesuche werden von Frauen eingereicht. Diese Gesuche werden vorrangig unterstützt, um die Ausgewogenheit des zukünftigen akademischen Nachwuchses zu fördern. Die beiden Begutachter tauschen ihre Meinung aus und erstellen für jedes Forschungsprojekt einen Bericht inklusive Empfehlungen. Diese werden an die Geschäftsstelle und den Vorstand der Krebsliga Genf weitergeleitet, der nach Diskussion mit den beiden Begutachtern endgültig über die Finanzierung entscheidet. Die Ergebnisse der Beurteilung werden den Forscherinnen und Forschern mitgeteilt.

Ungefähr die Hälfte der eingereichten Gesuche kann jeweils unterstützt werden. Die folgenden drei Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Forschungsprojekt finanziert werden kann:

- In den Publikationen, die aus von der Krebsliga Genf ganz oder teilweise finanzierten Forschungsprojekten resultieren, muss in der Danksagung auf die Unterstützung der Liga hingewiesen werden.

- Der Krebsliga Genf muss ein wissenschaftlicher Jahres- und/oder Schlussbericht zugestellt werden, dem eine Kopie der unterstützten Publikation/en beigelegt wird. Bei mehrjährigen Forschungsprojekten dient der wissenschaftliche Bericht als Grundlage für den Entscheid über die weitere Unterstützung des Projekts.
- Jedes Jahr muss ein finanzieller Bericht über die Verwendung der gewährten Mittel erstellt werden. Bei Beiträgen an universitäre Forschungsgruppen muss der Bericht vom Finanzdienst des Departments, der für die Verwaltung der universitären Mittel zuständig ist, erstellt werden.

43



Prof. h. c. Dr. med. Luc Perrin

Luc Perrin ist Honorarprofessor für Virologie am HUG. Er hat dort das Virologielabor aufgebaut und publiziert häufig Beiträge zur klinischen Virologie in den Bereichen HIV, Hepatitis und Influenza. Seit mehreren Jahren ist er Mitglied des Vorstands der Krebsliga Genf und verantwortlich für die Beurteilung der Forschungsprojekte.

Kontakt

Lucienne Bigler-Perrotin
Geschäftsführerin Krebsliga Genf
Tel. +41 22 322 13 33
ligue.cancer@mediane.ch
www.lgc.ch/fr/recherche

Liste der unterstützten Forschungsprojekte und Institutionen 2013

Aufgeführt sind die jeweiligen Beiträge für das Jahr 2013.

44

Krebsliga beider Basel

Christofori Gerhard | CHF 55 000.–

Institut für Biochemie und Genetik, Universität Basel, Basel

High-content identification and modulation of signalling pathways underlying epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis

Heinzelmann-Schwarz Viola | CHF 30 000.–

Klinik für Operative Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel

The human N-acetylglucosaminyltransferase MGAT3 as a potential specific biomarker in ovarian cancer

Hohmann Joachim | CHF 5000.–

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Basel

Comparison of ¹⁸F-FDG-PET/CT and ultrasonography (abdomen and peripheral lymph nodes) in the initial staging and the follow-up of patients with melanoma

Hynes Nancy | CHF 30 000.–

Friedrich Miescher Institut für biomedizinische Forschung (FMI), Basel

Aberrant Ret expression causes mammary tumours and developmental defects during the post-lactational transition

Kovac Michal | CHF 45 000.–

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Deep exome sequencing approach to investigate the evolution of multi-focal hepatocellular carcinoma through space and time

Müller Philipp | CHF 25 000.–

Département Biomedizin, Universitätsspital Basel, Basel

Exploring the immunomodulatory mechanisms of the tyrosine kinase inhibitor axitinib in tumour-bearing hosts: implications for combination therapies with anti-cancer immunotherapy

Obermann Ellen | CHF 6000.–

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Evaluation of the mechanical properties of metastatic tumour cells of the breast by atomic force microscope (AFM)

Rothschild Sacha | CHF 20 000.–

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel

Methylphenidate for the treatment of cancer-related fatigue

Ruiz Christian | CHF 20 000.–

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Evaluation of the role of ANO1 as a potential therapeutic target in urinary bladder cancer

Spagnoli Giulio | CHF 64 000.–

Département Biomedizin, Universitätsspital Basel, Basel

Expansion and functional analysis of "bulk"- and tumour-associated antigen specific stem cell memory CD8⁺ T-cells from peripheral blood of healthy donors and patients with melanoma or non-small cell lung carcinoma

Bernische Krebsliga / Ligue bernoise contre le cancer

Bouchet Audrey | CHF 60 000.–

Institut für Anatomie, Universität Bern, Bern

Increased vascular permeability by synchrotron microbeam radiation generates a highly efficient drug delivery system for tumour treatment

Dufour Jean-François | CHF 20 000.–

Département Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

The Bern hepatocellular carcinoma (HCC) cohort

Höpner Sabine | CHF 40 000.–

Département Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

Lymphotoxin- β receptor (LTBR) signalling in leukaemic stem cells

Marti Thomas | CHF 60 000.–

Département Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

Targeting tumour-initiating cells in lung cancer

Müller Loretta | CHF 43 000.–

Département Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

Carcinogenic potential of gasoline car exhaust (including nanoparticles) and their effect on natural killer cells

Peng Ren-Wang | CHF 70 000.–

Département Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

Functional identification and molecular targeting of human lung cancer stem cells

Schäfer Stephan | CHF 70 000.–

Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern

Molecular characterization of adenosquamous carcinoma of the lung as a prime type model of tumour heterogeneity

Schlapbach Christoph | CHF 50 000.–

Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Characterizing human interleukin 9-producing T-helper memory cells and their role in anti-tumour immune response in malignant melanoma

Schucht Philippe | CHF 25 000.–

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Extent of resection thresholds as predictor of survival in patients with glioblastoma

Ligue genevoise contre le cancer

Ansari Marc | CHF 50 500.–

Département de pédiatrie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Association of a CTH gene variant with veno-occlusive disease in children receiving busulfan before haematopoietic stem cell transplantation

Cohen Marie | CHF 99 168.–

Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Novel therapeutic approaches against ovarian cancer recurrence

Curran Joseph | CHF 106 909.–

Département de microbiologie et médecine moléculaire, Université de Genève, Genève

The 5'UTR fingerprint: a new diagnostic marker for breast cancer

Dietrich Pierre-Yves | CHF 140 000.–

Service d'oncologie, Département de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Identification and validation of glioma antigen: towards immunotherapies for brain tumours

Irminger Irmgard | CHF 50 000.–

Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Regulation of the oncogenic isoforms of the tumour suppressor BARD1 in cancer by microRNAs and non-coding RNAs

Le Gal Frédérique | CHF 30 000.–

Département des spécialités de médecine, Service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Skin cancer screening using high-sensitivity infrared imaging

Le Gal Frédérique | CHF 120 000.–

Département des spécialités de médecine, Service de dermatologie et vénérologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Beta-blockers in the adjuvant treatment of melanoma, an interventional clinical study

Mandriota Stefano | CHF 100 230.–

Département de pédiatrie, Division d'onco-hématologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

The ATM/p53 signalling pathway in the regulation of cellular senescence

46

Martinou Jean-Claude | CHF 96 000.–

Département de biologie cellulaire, Faculté des sciences, Université de Genève, Genève

Role of the mitochondrial pyruvate carrier in the proliferation and metastasis of breast cancer cells

Preynat-Seauve Olivier | CHF 99 986.–

Laboratoire d'immuno-hématologie transfusionnelle, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Identification of miRNA targets for glioblastoma using a novel in vitro model

Reith Walter | CHF 111 159.–

Département de pathologie et d'immunologie, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève

Identifying the cellular functions and regulatory networks that underlie the link between microRNA-155 and cancer

Thore Stéphane | CHF 90 000.–

Département de biologie moléculaire, Faculté des sciences, Université de Genève, Genève

Steroid receptor RNA activator: a new target for modulating the hormonal response in cancer cells

Tille Jean-Christophe | CHF 70 000.–

Département de pathologie clinique, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève

Role of heparan sulfate in endometrioid carcinoma: tissue remodelling, angiogenesis and lymphangiogenesis

Wehrle-Haller Bernard | CHF 70 500.–

Département de physiologie cellulaire et métabolisme, Centre médical universitaire (CMU), Genève

Kinase-independent functions of the receptor tyrosine kinase c-kit in the persistence and adhesion of cancer stem cells to their environmental niche

Krebsliga Ostschweiz

Ludewig Burkhard | CHF 100 000.–

Institut für Immunbiologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

Systems biology approach to molecularly characterize the lung cancer microenvironment

Thurgauische Krebsliga

Fleischmann Achim | CHF 53 714.–

Pathologie, Kantonsspital Münsterlingen, Münsterlingen

Promotion of cancer research, focused on the area of gynaecological and urological tumours

Legler Daniel | CHF 33 333.–

Biotechnologie Institut Thurgau, Universität Konstanz, Kreuzlingen

Breast cancer project

Reuter Christiane | CHF 25 000.–

Radioonkologie, Kantonsspital Münsterlingen, Münsterlingen

Study of intraoperative radiotherapy of the breast



Sandzeichnung, Videostill, 2012

Lega ticinese contro il cancro (Fondazione ticinese per la ricerca sul cancro)

Catapano Carlo | CHF 100 000.–

Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Non-coding RNAs and epigenetic networks in prostate cancer pathogenesis and novel therapeutic strategies

Cepi Francesco | CHF 18 000.–

Hôpital Notre-Dame, Montréal, Canada

Post-graduate training in paediatric oncology

Civenni Gianluca | CHF 50 000.–

Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Isolation of stem cells from human prostate biopsy to study tumour initiation

Frattini Milo | CHF 50 000.–

Istituto cantonale di patologia, Locarno

Investigation of the role of NEU3 in colorectal carcinogenesis

Molinari Francesca | CHF 50 000.–

Istituto cantonale di patologia, Locarno

Identification of new alterations in the small intestine adenocarcinoma through new sequencing methodology

Krebsliga Zentralschweiz

Diebold Joachim | CHF 50 000.–

Zentralschweizer Krebsregister, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Do the new possibilities for targeted therapy lead to an improvement in survival rates of advanced lung cancer patients in Central Switzerland?

Krebsliga Zürich

Bernasconi Michele | CHF 72 045.–

Experimentelle Infektiologie und Krebsforschung, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Role of proprotein convertases in paediatric sarcomas: useful theragnostic targets?

Bornhauser Beat | CHF 67 045.–

Forschungsgruppe Leukämie/Onkologie, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Large scale drug response profiling to identify new targets in refractory leukaemia

Graf Rolf | CHF 69 720.–

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Inflammation contributes to the regression of acinar-to-ductal metaplasia in the injured pancreas

Hottiger Michael | CHF 70 625.–

Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie, Universität Zürich, Zürich

Assessment of ADP-ribosylomes to identify specifically ADP ribosylated proteins that regulate PARP inhibitor sensitivity of cancer cells

Müller Anne | CHF 84 220.–

Institut für Molekulare Krebsforschung, Universität Zürich, Zürich

Epigenetic silencing of tumour suppressor genes in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma

Münz Christian | CHF 58 116.–

Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Zürich, Zürich

Boosting of NY-ESO-1-specific re-directed T-cells

Nadal David | CHF 78 061.–

Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Natural killer cell control of Epstein-Barr virus-induced cancerous B-cell transformation

Rohrer Bley Carla | CHF 51 115.–

Abteilung für Radio-Onkologie, Universität Zürich, Zürich

In vivo profiling of DNA damage and repair kinetics after anti-neoplastic treatment: use of a minimally invasive approach

Tabatabai Ghazaleh | CHF 51 300.–

Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Thymosin beta-4 in malignant gliomas: a novel regulator of angiogenesis?

Weber Achim | CHF 40 000.–

Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Role of innate lymphoid cells (ILC) in intestinal inflammation and carcinogenesis

Krebsliga beider Basel

Christofori Gerhard | **Identifizierung und Charakterisierung von Signalwegen, die für die bösartige Krebsentwicklung verantwortlich sind**

Institut für Biochemie und Genetik, Universität Basel, Basel

High-content identification and modulation of signalling pathways underlying epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis

Laufzeit: 01.09.2013 – 01.03.2015

Die meisten Krebspatienten sterben nicht am primären Tumor, sondern an Metastasen, die lebenswichtige Organe zerstören. Metastasen entstehen, wenn Krebszellen sich von der ursprünglichen Geschwulst lösen und in andere Organe austreten. Normalerweise werden Zellen mithilfe von Haftmolekülen im Gewebe festgehalten. Im Fall eines bösartigen Tumors verlieren Krebszellen den Kontakt zu ihren Nachbarzellen und wandern in das umliegende Gewebe ein, ein Prozess der auch epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) genannt wird. Unser Labor hat schon früher nachgewiesen, dass EMT in einem vielstufigen Prozess stattfindet, während dem viele Signale aktiviert werden, welche die Wanderung, Invasion und metastatische Verteilung von Krebszellen bewirken. Dabei scheint die exakte Regulierung der Expression einer grossen Anzahl von Genen eine Grundlage dieser Prozesse zu sein.

In diesem Projekt führen wir mehrere unabhängige experimentelle Ansätze durch, um Signaltransduktionswege zu identifizieren, die an EMT und der Metastasenbildung beteiligt sind. Unter Verwendung von Zellen in Kultur und auch Mausmodellen der Metastasenbildung untersuchen wir dann den funktionellen Beitrag der spezifischen Komponenten dieser Signalübertragungswege. Diese Experimente sollen potenzielle Angriffspunkte für die Entwicklung neuartiger Krebstherapien aufzeigen.

Heinzelmann-Schwarz Viola | **MGAT3 N-Acetylglucosamyltransferase als möglicher Biomarker für das Ovarialkarzinom**

Klinik für Operative Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel

The human N-acetylglucosaminyltransferase MGAT3 as a potential specific biomarker in ovarian cancer

Laufzeit: 01.08.2013 – 31.12.2013

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom haben eine Überlebenschance von weniger als 30 %. Eine frühe Diagnose würde diese Prognose deutlich verbessern, ist aber aufgrund des Fehlens von verlässlichen und spezifischen Tumormarkern kaum möglich. Kürzlich konnten wir eine bestimmte Glykanstruktur identifizieren, die sich ausschliesslich an der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen, nicht aber auf normalen Epithelzellen des Ovars (HOSE) befindet. Diese Glykanstruktur enthält ein als «bisecting» GlcNAc bekanntes Monosaccharid, dessen Präsenz mit der Expression des MGAT3 Glykosyltransferase-Gens korreliert. In diesem Projekt konnten wir

zeigen, dass die Expression von MGAT3 in HOSE-Zellen epigenetisch durch DNA-Methylierung unterdrückt ist, während MGAT3 in Ovarialkarzinomzellen durch DNA-Demethylierung des MGAT3-Promotors exprimiert wird. Weiter konnten wir zeigen, dass die (unterdrückte) Expression sowohl von MGAT3 wie auch von «bisecting» GlcNAc in HOSE-Zellen durch den DNA-Methyltransferase-Inhibitor 5-Aza wiederhergestellt wird. Unsere Resultate weisen nicht nur auf die Expression von «bisecting» GlcNAc und MGAT3 als mögliche Ovarialkarzinommarker hin, sondern postulieren eine epigenetische Regulation der MGAT3-Expression. Vorläufige Daten lassen zudem vermuten, dass ein ähnlicher epigenetischer Mechanismus für die in einer stammzellähnlichen Subpopulation von HOSE-Zellen beobachtete, erhöhte MGAT3-Expression verantwortlich sein könnte.

Hohmann Joachim | **Vergleich von PET/CT und Ultraschall (Abdomen und periphere Lymphknoten) in der Ausbreitungsdiagnostik von Patienten mit malignem Melanom**

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Basel

Comparison of ¹⁸F-FDG-PET/CT and ultrasonography (abdomen and peripheral lymph nodes) in the initial staging and the follow-up of patients with melanoma

Laufzeit: 01.12.2013 – 30.11.2014

Die Therapie des malignen Melanoms ist u. a. vom Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik abhängig (Lymphknotenbefall, Fernmetastasen). Die Erkennung eines Lymphknotenbefalls und weiter entfernter Absiedelungen in anderen Organen wie z. B. der Leber oder der Lunge (sogenannte Fernmetastasen) ist primär Aufgabenbereich der radiologisch-nuklearmedizinischen Bildgebung. Welche Untersuchungsmethode jedoch die höchste Genauigkeit erbringt, oder ob es eine Kombination mehrerer bildgebenden Modalitäten erfordert, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Der Abschlussbericht des deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom Mai 2011 zum Thema sowie publizierte Meta-Analysen weisen auf den Mangel an vergleichenden Studien hin, welche die Genauigkeit verschiedener bildgebender Modalitäten innerhalb eines Patientenkollektivs bestimmen.

Am Universitätsspital Basel erhalten Patienten mit malignem Melanom seit mehreren Jahren sowohl ein Ganzkörper-PET/CT als auch eine Ultraschalluntersuchung der abdominalen Organe sowie der Lymphknoten. Ziel der Studie ist die retrospektive Auswertung der bislang durchgeführten FDG-PET/CT- und Ultraschall-Untersuchungen am gleichen Patientenkollektiv. Der Nutzen der Studie liegt im Erkenntnisgewinn, welche Untersuchungsstrategie für die betroffenen Patienten optimal ist, und der möglichen Kostenreduktion für das Gesundheitswesen.

Hynes Nancy | **Ein neues transgenes Modell zur Erforschung der Funktion der Rezeptor-Tyrosinkinase Ret in der Entstehung und dem Verlauf von Brustkrebs**
Friedrich Miescher Institut für biomedizinische Forschung (FMI), Basel

Aberrant Ret expression causes mammary tumours and developmental defects during the post-lactational transition

Laufzeit: 01.07.2014–01.11.2014

Die Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) Ret nimmt aufgrund von funktionsgewinnenden Mutationen eine Schlüsselrolle bei Schilddrüsenkrebs ein, wird aber auch mit anderen Krebsarten in Verbindung gebracht. Wir haben über eine Ret-Überexpression in 40 % von humanen Tumoren berichtet, was mit einer schlechten Prognose für Patienten korreliert. Mithilfe eines transgenen Mausmodells, in dem die Expression von Ret durch die Zugabe von Doxozyklin spezifisch im Brustepithel induziert werden kann, können wir zeigen, dass Überexpression von Ret zur Entstehung von Brusttumoren führt. Diese Tumoren weisen eine solide Morphologie auf, was Eigenschaften von duktalem Karzinomen *in situ* entspricht. Wesentlich ist, dass diese durch Ret induzierten Tumoren zu schrumpfen beginnen, sobald Doxozyklin abgesetzt wird. Dies weist darauf hin, dass Ret das treibende Onkoprotein in diesen Tumoren ist.

Es ist bekannt, dass RTKs, die in Brustkrebs involviert sind wie z. B. die ErbB-Rezeptoren, auch wichtige Funktionen in der normalen Entwicklung übernehmen. Wir haben eine erhöhte Ret-Expression während der Laktation feststellen können. Tatsächlich scheint Ret eine Rolle in der Transition von der Laktation zur Involution der Brust zu spielen, da eine Induktion der Ret-Expression zu einer beschleunigten Involution führt. Die Phase der Involution ist bekannt für ihre krebsfördernde Wirkung. Unsere Resultate legen daher nahe, dass eine Deregulierung der Ret-Expression während dem Übergang von der Laktation zur Involution die Entstehung von Brustkrebs begünstigen kann.

Kovac Michal | **Exom-Sequenzierung zur Untersuchung der Entwicklung multifokaler hepatozellulärer Karzinome in Raum und Zeit**

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel
Deep exome sequencing approach to investigate the evolution of multi-focal hepatocellular carcinoma through space and time

Laufzeit: 01.09.2013–01.09.2014

Die Behandlung hepatozellulärer Karzinome (HCC) wird durch eine hohe Rezidivrate stark erschwert (75 % innerhalb von fünf Jahren). Eine zumindest partielle Erklärung für dieses Phänomen stellt das Nebeneinander verschiedener Zellklone mit Mutationen in unterschiedlichen Genen und Signalwegen im gleichen Tumor dar, von denen nur wenige gezielt therapiert werden können. Da mehr und mehr Medikamente entwickelt werden, die sich gegen mehrere Ziele der gleichen Signalkaskade richten, wird es für den behandelnden Arzt immer wichtiger, die klonale Komplexität eines Tumors zu verstehen, um die optimale Kombination von Medikamenten für einen indi-

viduellen Patienten auszuwählen und hierdurch das maximal erreichbare krankheitsfreie Überleben zu erreichen. Die klonale Struktur multifokaler HCCs zu verstehen stellt eine weitere Herausforderung dar, die allerdings mittels «next generation deep sequencing» und mathematischen Modellen zur Aufarbeitung der Daten aktuell möglich geworden ist.

Das vorgestellte Projekt soll ein besseres Verständnis der genetischen Komplexität multifokaler HCCs erzielen und speziell den Einfluss der Tumorumgebung und der klonalen Verhältnisse auf die Prognose der Patienten untersuchen. Da nicht zwingend davon auszugehen ist, dass in heterogenen Tumoren immer der anteilmässig dominierende Klon auch derjenige ist, der zur Ausbildung von Rezidiven, Metastasen oder zur Therapieresistenz führt, ist das Projekt von grossem klinischen Interesse und soll die Grundlage für personalisierte Therapieansätze besser beleuchten.

Müller Philipp | **Die Wirkweise des Tyrosinkinase-Inhibitors Axitinib auf die zelluläre Anti-Tumor-Immunantwort – immunologische Mechanismen und mögliche klinische Implikationen**

Departement Biomedizin, Universitätsspital Basel, Basel
Exploring the immunomodulatory mechanisms of the tyrosine kinase inhibitor axitinib in tumour-bearing hosts: implications for combination therapies with anti-cancer immunotherapy

Laufzeit: 01.07.2013–30.06.2014

Neue Forschungsergebnisse liefern starke Hinweise dafür, dass Therapien, welche die Blutgefässe im Tumor angreifen, diese dahingehend verändern, dass Anti-Krebs-Immuntherapien wie z. B. therapeutische Antikörper den Tumor effizienter angreifen können. Weiter wurde gezeigt, dass c-Kit-positive Mastzellen die Blutgefässbildung im Tumor fördern. Mastzellen können auch die Zahl der immunsuppressiven myeloischen Suppressor-Zellen und regulatorischen T-Zellen im Tumor erhöhen, was die Anti-Tumor-Immunantwort behindert. Axitinib ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Tyrosinkinasehemmer. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptoren (VEGFR) welche an der Gefässneubildung und am Tumorstadium beteiligt sind. Zusätzlich inhibiert Axitinib die Funktion von c-Kit. Axitinib bietet daher den Vorteil eines Zwei-Säulen-Therapieansatzes, nämlich der Inhibition der Blutgefässbildung im Tumor und der Blockade der c-Kit-abhängigen Mastzellen. Mithilfe moderner *In-vivo*- und *In-vitro*-Tumormodelle werden wir eine genaue immunologische Definition der therapeutischen Mechanismen dieses zweigleisigen Ansatzes erarbeiten sowie die immunologischen Grundlagen der Synergien zwischen Axitinib und immunmodulatorischen, therapeutischen Antikörpern aufklären. Unsere Arbeit wird eine Grundlage liefern, um diese Kombinationstherapien in klinischen Studien bei Krebspatienten zu testen.

Obermann Ellen | **Mechanische Eigenschaften von Tumorzellen bei Brustkrebs**

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel
Evaluation of the mechanical properties of metastatic tumour cells of the breast by atomic force microscope (AFM)

Laufzeit: 01.09.2014–31.08.2015

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung von Frauen in der Schweiz. Heutzutage kann Brustkrebs oft frühzeitig entdeckt und geheilt werden. Beim Auftreten von Metastasen sinkt jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Heilung deutlich. Daher ist es wichtig zu verstehen, wann und warum Metastasen auftreten. Für die Metastasierung spielen unter anderem die nanomechanischen Eigenschaften der Tumorzelle eine Rolle. Nanomechanische Eigenschaften sind zum Beispiel die «Steifigkeit» von Tumoreinzellen. Diese «Steifigkeit» von Zellen lässt sich mit sogenannten Rasterkraftmikroskopen messen. In einer Pilotstudie konnten wir mithilfe eines speziellen Rasterkraftmikroskops (ARTIDIS®) in einem transgenen Mausmodell zeigen, dass Brustkrebszellen weicher sind als Zellen von normalem Brustdrüsengewebe. In dieser aktuellen Studie wird die Technik der Steifigkeitsmessung mittels ARTIDIS® an menschlichen Gewebeproben etabliert. Wir untersuchen systematisch mechanische Eigenschaften von Zellen des menschlichen Brustkrebses und vergleichen diese mit normalem Gewebe. Langfristig möchten wir in der Lage sein, die Abläufe der Metastasierung besser zu verstehen, die Wahrscheinlichkeit eines Tumors Metastasen zu verursachen, präzise vorauszusagen sowie neue therapeutisch nutzbare Zielmoleküle zu erkennen.

Rothschild Sacha | **Methylphenidat zur Behandlung der krebsassoziierten Müdigkeit**

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel
Methylphenidate for the treatment of cancer-related fatigue

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2020

Die krebsassoziierte Müdigkeit (Fatigue) ist ein sehr häufiges Symptom bei Tumorkranken in verschiedenen Phasen der Erkrankung und nimmt mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung zu. Für Krebspatienten ist die Fatigue eine der im Vordergrund stehenden und unangenehmsten Beschwerden, welche die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigen kann. Insgesamt sind 50–90 % der Krebspatienten von Fatigue betroffen. Behandlungsoptionen gegen die Fatigue können in nicht-pharmakologische und pharmakologische Therapien kategorisiert werden. Die nicht-pharmakologischen Behandlungsansätze beinhalten psychosoziale Interventionen, körperliches Training, Anpassung der Ernährung und Verbesserung des Schlafs. Bei den pharmakologischen Therapiemöglichkeiten wurden verschiedene Medikamente untersucht, darunter stimulierende Substanzen wie Methylphenidat und Modafinil. Die Resultate der klinischen Studien zu diesen Substanzen sind widersprüchlich, und es existiert keine generelle Empfehlung, diese bei Krebspatienten einzusetzen. Das Ziel des aktuellen Studienprojekts besteht darin, in einer Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Methylphenidat bei Patienten mit Lungen- und Nierenkrebs, die sich einer Tumorthherapie unterziehen, zu untersuchen.

Ruiz Christian | **Die Untersuchung der Rolle des Gens ANO1 beim Blasenkarzinom**

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel
Evaluation of the role of ANO1 as a potential therapeutic target in urinary bladder cancer

Laufzeit: 01.10.2013–30.09.2014

Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten wie z.B. dem Lungen- oder Brustkarzinom gibt es beim Blasenkarzinom leider noch keine zielgerichteten Therapien. Das Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob sich das Gen ANO1 als Ziel einer solchen gerichteten Therapie eignet. Das Gen ANO1 liegt in einer genomischen Region (11q13), die in ungefähr 11 % der Blasenkarzinome amplifiziert ist: Das heisst, diese DNA-Region ist in den Tumorzellen in mehrfacher Anzahl vorhanden. Dies kann dazu führen, dass die Gene in dieser Region übermässig exprimiert, d.h. aktiv sind. Es ist auch bekannt, dass das Gen ANO1 für den Prozess der Migration, der für die Metastasierung mitverantwortlich ist, benötigt wird. In dieser Studie möchten wir nun die Expression dieses Gens an einem grösseren Blasenkarzinomkollektiv und damit verbunden eine mögliche klinische Signifikanz dieser Expression erforschen. Dabei werden wir sowohl Primärtumoren als auch Lymphknoten und Fernmetastasen von Blasenkarzinompatienten untersuchen. Zusätzlich werden wir Zellkulturexperimente durchführen, um bei lebenden Zellen herauszufinden, ob die Inaktivierung dieses Gens zu einer Reduktion der Migration und des Zellwachstums führt. Die hier durchgeführten Experimente sind ein erster aber wichtiger Schritt, um herauszufinden, ob sich das Gen ANO1 als mögliches Ziel für gerichtete Medikamente beim Blasenkarzinom eignet.

Spagnoli Giulio | **Expansion und funktionelle Analyse von CD8⁺ Gedächtnis-T-Zellen spezifisch für tumorassoziierte Antigene aus peripherem Blut von gesunden Probanden und Patienten mit Melanom oder nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom**

Departement Biomedizin, Universitätsspital Basel, Basel
Expansion and functional analysis of "bulk"- and tumour-associated antigen specific stem cell memory CD8⁺ T-cells from peripheral blood of healthy donors and patients with melanoma or non-small cell lung carcinoma

Laufzeit: 01.06.2013–31.05.2014

Das Verhalten von T-Zellen bei der Tumorabstossung sowie der Verhinderung eines Tumorrezidivs wurde in der experimentellen Immunologie sehr gut untersucht. Unerwarteterweise sind tumorspezifische zytotoxische T-Zellen *in vivo* auf Grund ihres kurzen Überlebens und ihrer Unfähigkeit, sich stark zu vermehren, sehr ineffizient. Im Gegensatz dazu konnte bei Gedächtnis-T-Zellen gezeigt werden, dass in experimentellen Tumormodellen eine Abstossung stattfindet. In unserer Studie versuchen wir, Lymphozyten, die spezifisch für tumorassoziierte Antigene sind, zu identifizieren und *In-vitro*-Protokolle zu entwickeln, die eine Vermehrung dieser Zellen bei gesunden Probanden und Krebspatienten bewirken. Die erfolgreiche Umsetzung dieses Projekts könnte eine Voraussetzung für Studien in der Grundlagenimmunologie und in der klinischen Immuntherapie bilden, die auf dem Nutzen der eigenen Gedächtnis-T-Zellen bei Krebspatienten aufbauen.

Bouchet Audrey | Verbesserte Wirkstofffreisetzung bei der Behandlung von Hirntumoren mittels Bestrahlung

Institut für Anatomie, Universität Bern, Bern

Increased vascular permeability by synchrotron microbeam radiation generates a highly efficient drug delivery system for tumour treatment

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2016

Trotz der in jüngster Zeit erzielten Fortschritte ist Glioblastoma multiforme immer noch der häufigste und schlimmste Hirntumor. Da die spezifischen anatomischen Eigenschaften von soliden Tumoren und die biologische Barriere (Blut-Hirn-Schranke) den Zugang von Chemotherapeutika zu allen Tumorzellen im Allgemeinen blockieren, ist die Wirksamkeit von intravenösen Chemotherapien beschränkt. Bei der Mikrostrahltherapie (microbeam radiation therapy, MRT) handelt es sich um eine neuartige, auf einer Mikrofraktionierung der Röntgenstrahlen basierende Strahlentherapie, bei der dünne Strahlen, die einen Abstand von wenigen hundert Mikrometern zueinander haben, zum Einsatz gelangen. Unsere jüngsten Beobachtungen weisen darauf hin, dass eine niedrigdosierte MRT die Gefässpermeabilität in einem Zeitintervall von einigen Minuten nach der MRT drastisch erhöht, ohne die Gefässintegrität zu beeinträchtigen. Wir haben diese Zeitspanne «therapeutisches Fenster» genannt.

In Versuchen hat sich das therapeutische Fenster als sehr wirksam erwiesen: Eine kombinierte Behandlung mit einer MRT gefolgt von einer Chemotherapie verlangsamte das Wachstum des Glioblastoms in einem Mausmodell sehr deutlich; einige Tumore sind sogar ganz verschwunden. Am besten lassen sich diese positiven Ergebnisse damit erklären, dass die Blut-Hirn-Schranke unterbrochen wird, und die Chemotherapeutika folglich in den Tumor eindringen können. Gestützt auf diese vielversprechenden vorläufigen Daten beabsichtigen wir, ausgehend von diesem therapeutischen Fenster ein neues Behandlungsprotokoll zu erarbeiten, mit dem die biologische Barriere überwunden und die Wirksamkeit erhöht werden soll.

Dufour Jean-François | Erfassung von klinischen Informationen über Leberkrebs zur Verbesserung des Patientenmanagements

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Bern
The Bern hepatocellular carcinoma (HCC) cohort

Laufzeit: 01.08.2013–31.07.2016

Weltweit ist das hepatozelluläre Karzinom der fünfthäufigste solide Tumor. Bei der Sterblichkeit infolge eines soliden Tumors nimmt es weltweit den dritten Platz ein. In Europa stirbt alle elf Minuten eine Person an einem hepatozellulären Karzinom. Eine frühe Diagnose ist richtungsweisend für die Prognose: Wenn erst die Symptome zur Diagnose führen, überleben die Patientinnen und Patienten nur einige Monate. Wird die Diagnose hingegen früh gestellt, das heisst, wenn der Tumor noch klein ist, können die Patientinnen und Patienten oft geheilt werden. Etwa 80 % der hepatozellulären Karzinome treten unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache im Rahmen einer Zirrhose auf. Daher besteht bei Zirrhosepatientinnen und -patienten ein erhöhtes Risiko. Bei ihnen sollte

regelmässig eine Früherkennungsuntersuchung durchgeführt werden. Trotz dieser Tatsachen werden hepatozelluläre Karzinome oft übersehen, und bei vielen Patientinnen und Patienten wird die Diagnose zu spät gestellt.

Ziel dieses Projektes ist es, die epidemiologischen und klinischen Daten von allen Patientinnen und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom, die im Universitätsspital Bern behandelt werden und der Teilnahme zustimmen, zusammenzutragen. Konkret stellen die Patientinnen und Patienten spezifische Informationen einschliesslich Blut- und Urinproben zur Verfügung und füllen einen Fragebogen über die Lebensqualität aus. So werden in der Schweiz zum ersten Mal genaue Informationen über das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose, die Lebensqualität, die Behandlung und die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten mit dieser Krebserkrankung bereitgestellt. Diese Informationen sind entscheidend, um die Gründe, die eine frühe Diagnose verhindern, zu verstehen und das Management der Patientinnen und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom zu verbessern.

Höpner Sabine | Signalweg-Untersuchung in leukämischen Stammzellen

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Bern
Lymphotoxin- β receptor (LTBR) signalling in leukaemic stem cells

Laufzeit: 01.10.2013–01.10.2015

Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Untersuchung von leukämischen Stammzellen und deren Mechanismen sich zu erneuern und Immunreaktionen abzuwehren. Dabei spielen Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNF-Rezeptoren) und deren Liganden eine entscheidende Rolle. Sie bilden ein breites Netzwerk, das sowohl die Proliferation, das Überleben als auch die Apoptose beeinflusst. Unter Verwendung eines leukämischen Mausmodells ist es uns möglich, verschiedene Signalwege ausgesuchter TNF-Rezeptoren näher zu studieren. Wir konnten erstmals zeigen, dass Leukämie-Stammzellen (LSC) im Knochenmark den TNF-Rezeptor LTBR (lymphotoxin- β receptor) exprimieren. Dieser Rezeptor könnte eine Rolle als neuer Therapieansatz spielen, da es LTBR-Signalwege gibt, welche die Progression der chronisch myeloischen Leukämie fördern, als auch Signalwege, die in Immunzellen die Immunabwehr gegen Krebszellen unterstützen. Wir möchten mit dieser Studie genauer untersuchen, inwiefern die LTBR-Signalwege therapeutische Relevanz haben könnten.

Marti Thomas | Bekämpfung der tumor-initiiierenden Zellen bei Lungenkrebs

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Bern
Targeting tumour-initiating cells in lung cancer

Laufzeit: 01.10.2013–30.09.2016

Lungenkrebs ist die häufigste Ursache für krebserkrankte Todesfälle in den entwickelten Ländern. Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt in diesen Ländern etwa 30 %. Bei mehr als 80 % der Lungentumore handelt es sich um nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC). Es wurde postuliert, dass die Tumorausbreitung durch sogenannte tumor-initiiierende Zellen hervorgerufen wird. Diese Zellen können sich selber erneuern und differenzieren und sind daher für die Entstehung der Mehrheit der Tumorzellen verantwortlich. Die tumor-initiiierenden Zellen in den NSCLC wurden



Sandzeichnung, Videostill, 2012

identifiziert, und die anschliessende Analyse zeigte, dass das Wachstum der tumor-initiierenden Zellen und die Tumorgenese durch eine spezifische Steigerung des Stoffwechsels angetrieben werden. Diese Zellen wiesen eine erhöhte Glycin-Decarboxylase-Aktivität und eine Deregulation des DNA-Schadensantwort-Signalwegs auf, der für die DNA-Reparatur verantwortlich ist. Diese Studie hat zum Ziel, die Schlüsselproteine des DNA-Schadensantwort-Signalwegs zu identifizieren, die in den tumor-initiierenden Zellen der NSCLC dereguliert sind. Diese Herangehensweise könnte es ermöglichen, neue Ansatzpunkte für pharmakologische oder genetische Interventionen gegen Lungenkrebs zu identifizieren.

Müller Loretta | **Karzinogenes Potenzial der Benzinabgase von Autos**

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Bern
Carcinogenic potential of gasoline car exhaust (including nanoparticles) and their effect on natural killer cells
 Laufzeit: 01.06.2013–31.05.2016

In der Schweiz hat die Mehrheit der Autos einen Benzinmotor. Im Gegensatz zu den Dieselabgasen ist jedoch nur wenig über das gesundheitsschädigende Potenzial von Benzinabgasen bekannt. Vor Kurzem wurden zudem neue Benzintechnologien und Abgasnachbehandlungssysteme (z. B. Partikelfilter) auf den Markt gebracht, was eine Untersuchung der potenziellen Auswirkungen der Benzinabgase auf die menschliche Gesundheit notwendig macht.

Bei den meisten ausgestossenen Partikeln handelt es sich um Nanopartikel. Das sind Partikel in der Grösse von 1 bis 100 Nanometern, die verschiedene bekannte oder potenzielle Kanzerogene enthalten. Da die ausgestossenen Partikel extrem klein sind, können sie leicht in Zellen eindringen.

Die Epithelzellen der Atemwege, die als Vermittler zwischen dem Respirationssystem und der Immunantwort angesehen werden, gehören zu den ersten Zellen im Respirationssystem, die mit den inhalierten Luftschadstoffen in Kontakt kommen. Sie sind den Abgasemissionen ausgesetzt und interagieren mit den Immunzellen, wie beispielsweise den natürlichen Killerzellen. Zudem sind sie bei der Entstehung von Lungenkrebs die hauptsächlich betroffenen Zellen. Natürliche Killerzellen sind die Zellen des Immunsystems, die bei der Bekämpfung von Infektionen eine wichtige Rolle spielen. In diesem Projekt wird das kanzerogene Potenzial der Benzinabgase von Autos auf zwei verschiedenen Ebenen untersucht. Zum einen werden die direkten Auswirkungen auf die Epithelzellen und auf die Bakterien untersucht. Zum anderen wird untersucht, ob die Funktionalität der natürlichen Killerzellen durch Benzinabgase beeinträchtigt werden kann, was die Entstehung von Tumoren wahrscheinlicher machen würde.

Peng Ren-Wang | Identifikation und Bekämpfung der menschlichen Lungenkrebs-Stammzellen

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Bern
Functional identification and molecular targeting of human lung cancer stem cells
 Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2014

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebstodesursache; die Fünfjahresüberlebensrate beträgt 10 %. Die Gründe für diese schlechte Prognose sind Therapieresistenzen und Tumorrezidive, deren Ursachen nicht genau bekannt sind. Aktuellere Daten legen nahe, dass die Tumorentstehung, das anhaltende Wachstum und die Bildung von Rezidiven auf eine Untergruppe von Krebszellen zurückzuführen sind: die Krebsstammzellen. Diese Stammzellen könnten auch für die Resistenz gegen Chemo- und Strahlentherapien verantwortlich sein. Das macht die Bekämpfung und die dauerhafte Inaktivierung der Krebsstammzellen zu einer vielversprechenden Strategie für die nächste Generation der Krebstherapie. Die Identität der menschlichen Lungenkrebs-Stammzellen ist immer noch umstritten. Zudem ist unklar, ob und wie Lungenkrebs-Stammzellen mit der Resistenz gegen Chemotherapie in Verbindung stehen, und ob ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Krebsstammzellen und der schlechten Prognose von Lungenkrebs besteht. Das Ziel dieses Projekts ist es, die Untergruppe der Krebsstammzellen in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen – die häufigste Lungenkrebsart – zu identifizieren, die molekulare Signatur der Krebsstammzellen aufzuklären und die Vulnerabilität dieser Zellen für therapeutische Interventionen zu beschreiben.

Schäfer Stephan | Molekulare Charakterisierung adenosquamöser Lungenkarzinome als Prototyp intratumoraler Heterogenität

Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern
Molecular characterization of adenosquamous carcinoma of the lung as a prime type model of tumour heterogeneity
 Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2014

Das adenosquamöse Karzinom der Lunge ist eine eigene Unterart des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, das für etwa 4 % aller Lungenkarzinome verantwortlich ist. Es zeichnet sich durch das gleichzeitige Vorhandensein von Komponenten des Adeno- und des Plattenepithelkarzinoms aus. So betrachtet ist das adenosquamöse Karzinom ein Paradebeispiel für die Tumorerheterogenität. Tumorerheterogenität bedeutet, dass die verschiedenen Krebszellen innerhalb eines Tumors unterschiedliche morphologische Profile aufweisen. Da die Suche nach therapeutisch relevanten genetischen Veränderungen durch die morphologische Unterart gesteuert wird, stellen das adenosquamöse Lungenkarzinom und die Tumorerheterogenität im Allgemeinen ein Problem dar. Denn die kleinen Biopsien, die in fortgeschrittenen Tumorstadien für die molekulare Analyse verwendet werden, sind potenziell anfällig für Probeentnahmefehler. Dies kann zu einer inadäquaten Behandlung führen.

Das Verständnis der Tumorerheterogenität ist daher von grösster Bedeutung und wird es ermöglichen, die Ursachen und die Progression des Krebses besser zu verstehen. Das Ziel dieser Studie ist die molekulare Charakterisierung des adenosquamösen Karzinoms der Lunge, wobei der Fokus auf die therapeutisch relevanten Mutationen gelegt wird. Zudem wollen wir die Veränderungen identifizieren, die für beide Komponenten spezifisch sind, und unsere Ergebnisse mit reinen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Lunge vergleichen. Die Ergebnisse werden zu einem besseren Verständnis der molekularen Grundlagen der morphologischen Unterscheidung und des Auftretens von Resistenzen im Rahmen einer gezielten Therapie führen.

Schlapbach Christoph | Untersuchung der menschlichen TH9-Zellen und ihrer Rolle in der Anti-Melanom-Immunantwort

Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern
Characterizing human interleukin 9-producing T-helper memory cells and their role in anti-tumour immune response in malignant melanoma
 Laufzeit: 01.10.2013–30.09.2014

Menschliche T-Helfer-Zellen (TH-Zellen) sind zentrale Mediatoren im Immunsystem. Sie unterstützen die Aktivität anderer Immunzellen, indem sie T-Zellen-Zytokine freisetzen. Das sind kleine Proteine mit einer wichtigen Signalfunktion. Um auf die unzähligen infektiösen und nicht-infektiösen Herausforderungen zu reagieren, haben sie sich zu funktionell unterschiedlichen Untergruppen entwickelt, wie TH1, TH2 usw. TH9-Zellen produzieren ein spezifisches Zytokin, IL-9. Diese Zellen wurden kürzlich als neue Untergruppe von T-Helfer-Zellen beschrieben, und Studien an Tiermodellen legen nahe, dass diese Zellen im Rahmen der Tumormunität eine Schutzfunktion wahrnehmen. Studien über menschliche TH9-Zellen fehlen jedoch bisher.

Neuere Studien an Mäusen haben gezeigt, dass IL-9 die gegen Melanome und andere Krebsarten gerichtete Anti-Tumor-Immunantwort deutlich fördert. Dank dieser vielversprechenden Ergebnisse sind die TH9-Zellen ins Rampenlicht für neue Ansätze in der Krebstherapie gerückt. Doch die Rolle der TH9-Zellen im menschlichen Melanom muss noch untersucht werden. Unsere vorläufigen Daten weisen zum ersten Mal auf die Existenz menschlicher TH9-Zellen hin, was die Möglichkeit beinhaltet, wichtige Fragen im Zusammenhang mit ihrer Identität und ihren funktionalen Eigenschaften zu klären. Zudem fanden wir im Immuninfiltrat des menschlichen Melanoms grosse Mengen von IL-9-exprimierenden Zellen. Das übergeordnete Ziel dieses Projekts ist die Erforschung der Identität und der Eigenschaften der TH9-Zellen sowie ihrer Rolle in der menschlichen Anti-Melanom-Immunantwort.

Schucht Philippe | **Das Resektionsausmass als Prädiktor des Überlebens bei Hirntumorpatienten**

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Extent of resection thresholds as predictor of survival in patients with glioblastoma

Laufzeit: 01.07.2013–30.06.2017

Das Glioblastom ist ein bösartiger, lokal invasiver Hirntumor, dessen Prognose trotz verschiedener Verbesserungen der Behandlungsmöglichkeiten düster bleibt. In der Vergangenheit wurde die radikale Chirurgie aufgrund der aggressiven infiltrativen Merkmale des Tumors skeptisch betrachtet. Doch in den vergangenen zehn Jahren wies eine steigende Anzahl von retrospektiven Studien auf ein verlängertes Gesamtüberleben nach einer umfangreicheren Resektion hin. Die Entfernung des Grossteils des Tumors – des kontrastmittelverstärkten Teils – ist daher zu einem wichtigen Ziel der chirurgischen Behandlung geworden. Die Ausdehnung der Chirurgie von einfachen Biopsien hin zu radikalen Resektionen kontrastmittelverstärkter Tumore erfordert eine kostspielige technische Unterstützung und beinhaltet das Risiko von neurologischen Defiziten, wenn der Tumor funktionell intakte Hirnbereiche infiltriert hat.

In den letzten Jahren haben wir in Bern verfeinerte Methoden entwickelt, um die Sicherheit der radikalen Chirurgie zu erhöhen. Die entscheidende Frage ist jedoch, ob und inwieweit eine radikale Resektion das Überleben verlängert. In dieser Studie wird dieser Frage nachgegangen. Nachdem eine homogene Patientengruppe gebildet wurde, führt der Chirurg den Eingriff durch. In einigen Fällen wird eine radikale Resektion vorgenommen, in anderen nicht. Dabei ist zu beachten, dass in der heutigen Neurochirurgie das Ergebnis auch als gut gilt, wenn nach der Resektion noch kleine Tumorreste vorhanden sind. Entscheidend ist, dass 90–95 % der Tumormasse reseziert wurde. Wir werden analysieren, ob sich zwischen den beiden operierten Gruppen ein Unterschied in der Überlebensrate feststellen lässt bzw. ob zwischen der radikalen Chirurgie und einem besseren Ergebnis ein Zusammenhang besteht.

Ligue genevoise contre le cancer

Ansari Marc | **Vers une amélioration des résultats cliniques des enfants ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques**

Département de pédiatrie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Association of a CTH gene variant with veno-occlusive disease in children receiving busulfan before haematopoietic stem cell transplantation

Durée: 01.01.2013–31.12.2014

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) résident dans la moelle osseuse et ont la capacité unique de donner naissance à tous les différents types de cellules du sang. Les transplantations de cellules souches sont de nos jours utilisées pour le traitement des maladies cancéreuses telles que la leucémie ainsi que pour le traitement d'autres maladies. La plupart des patients répondent bien à la greffe mais malheureusement pas tous.

Il est impossible de prédire quels patients vont développer des complications ou rechuter après une greffe de cellules souches. Cependant, il a été observé que les résultats cliniques sont liés au protocole de conditionnement administré aux patients avant la transplantation. Ces protocoles de conditionnement sont importants car ils éliminent les cellules cancéreuses du corps et réduisent la réponse immunitaire, permettant ainsi une meilleure prise de la greffe des cellules souches du donneur.

Le busulfan est l'un des principaux médicaments utilisés dans ce protocole de conditionnement, et il a été observé que les patients exposés à des niveaux élevés de busulfan sont plus à risque d'un mauvais résultat clinique tandis que des faibles niveaux corrélaient avec une rechute de la maladie. La dose est déterminée en ajustant pour l'âge et le poids du patient mais il y a encore 20 % des patients qui souffrent de dangereux effets secondaires ou de rechute. Nous pensons que les gènes responsables de la formation de protéines impliquées dans l'activité et l'élimination du busulfan influencent cette variabilité, étant donné que le busulfan est éliminé plus ou moins rapidement selon quels gènes sont exprimés ce qui permettrait un effet plus ou moins fort du médicament.

Par conséquent, notre hypothèse est que les gènes impliqués dans l'activité et l'élimination du busulfan nous aideront à prédire les patients ayant besoin d'une dose plus ou moins élevée et ainsi assurer de meilleurs résultats cliniques de la transplantation. Notre objectif est d'identifier les gènes qui seront les plus utiles pour prédire un bon résultat clinique après une transplantation où le patient a subi un protocole de conditionnement au busulfan.

Cohen Marie | **Nouvelles approches thérapeutiques contre la récurrence du cancer de l'ovaire**

Département de gynécologie et d'obstétrique,

Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Novel therapeutic approaches against ovarian cancer recurrence

Durée: 01.01.2012–31.12.2014

Le cancer de l'ovaire affecte 600 à 700 femmes chaque année en Suisse. Il représente la principale cause de décès parmi les cancers gynécologiques. La plupart des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé, lorsque le taux de survie est très faible. A un stade avancé de la maladie, la thérapie standard est la chirurgie cytoréductrice, suivie de chimiothérapie. Suite à cela, la plupart des patientes présentera une rémission; malheureusement, la majorité d'entre elles rechutera. Une des stratégies pour diminuer la mortalité liée au cancer de l'ovaire serait donc de raréfier les rechutes en utilisant une thérapie ciblée après le traitement standard.

La «glucose-related protein 78» (GRP78) est une protéine chaperone impliquée dans le repliement des protéines, nécessaire à la survie des cellules stressées comme les cellules cancéreuses. La GRP78 est suspectée d'induire l'invasion des cellules tumorales et semble jouer un rôle critique dans la résistance de certaines cellules cancéreuses à la chimiothérapie. Cette protéine est localisée dans le réticulum endoplasmique, mais elle est également observée à la surface des cellules cancéreuses et deviendrait ainsi un «antigène associé aux tumeurs». Nous avons d'ailleurs récemment montré la présence d'auto-anticorps anti-GRP78 dans

le sérum de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Ces anticorps favorisent l'apoptose et diminuent l'invasivité des cellules de cancer de l'ovaire. La localisation membranaire de la GRP78 spécifique des cellules cancéreuses suggère qu'elle pourrait également représenter une cible thérapeutique. C'est pourquoi nous proposons de développer une thérapie ciblée combinant traitement photodynamique, chimiothérapie et immunothérapie pour lutter contre les récurrences du cancer de l'ovaire. A ces fins, nous utiliserons des vecteurs chargés en principe actif anti-cancéreux et/ou des photosensibilisateurs recouverts d'anticorps reconnaissant le même épitope que les anticorps purifiés de sérum de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire dans lesquels seront encapsulés les drogues et/ou les photosensibilisateurs.

Curran Joseph | Un nouveau marqueur diagnostic pour le cancer du sein

Département de microbiologie et médecine moléculaire, Université de Genève, Genève

The 5'UTR fingerprint: a new diagnostic marker for breast cancer

Durée: 01.01.2013–31.12.2015

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde. Il est étiologiquement et génétiquement hétérogène. Par conséquent, établir de nouveaux marqueurs génétiques d'une part pour le typage des tumeurs et d'autre part pour l'évaluation du risque de récurrences, reste toujours aussi indispensable au choix des thérapies. Dans une étude pilote, nous avons comparé les transcriptomes de deux lignées cellulaires: l'une dérivée d'une tumeur, l'autre dérivée de tissus mammaires sains. Nous avons observé une hétérogénéité de la région 5' non traduite des ARN messagers (ARNm) d'une centaine de gènes. Parmi les ARNm concernés, beaucoup jouent un rôle central dans le contrôle de la croissance cellulaire et certains ont déjà été associés au cancer du sein. Ces changements modifient l'expression des protéines et pourraient servir d'empreinte moléculaire caractéristique du phénotype tumoral. L'objectif de cette étude est de démontrer que cette empreinte aurait un réel potentiel diagnostique.

Dietrich Pierre-Yves | Immunothérapie des cancers du cerveau

Service d'oncologie, Département de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Identification and validation of glioma antigen: towards immunotherapies for brain tumours

Durée: 01.01.2011–31.12.2013

Depuis plus de dix ans, les objectifs de notre recherche sont de mieux comprendre comment notre système immunitaire peut nous défendre contre le développement des tumeurs dans le cerveau et, sur cette base, de développer des nouvelles stratégies thérapeutiques de type immunothérapies. Déclencher une réponse immunitaire efficace et utiliser les lymphocytes comme «cellules tueuses» des cellules tumorales semble maintenant réaliste, mais il est capital que cette action soit sélective, c'est-à-dire que les lymphocytes n'attaquent que les cellules tumorales, tout en respectant les cellules normales du cerveau. Jusqu'à présent,

cette sélectivité semblait impossible, en l'absence de structures (appelées antigènes) exprimées sélectivement par les cellules tumorales (et pas ou peu par les cellules normales).

Cet obstacle semble levé. En effet, grâce à une collaboration avec une spin-off de l'Université de Tübingen (Immatix), nous avons pu identifier dix antigènes de gliome qui semblent particulièrement intéressants. L'objectif de ce projet est de caractériser ces antigènes, afin de s'assurer qu'ils sont (1) hyper-exprimés par les cellules tumorales (leur quasi absence d'expression sur les cellules normales devrait fortement diminuer le risque d'auto-immunité et de toxicité); (2) immunogéniques, c'est-à-dire capables de déclencher une réponse du système immunitaire, non seulement chez les individus sains, mais également chez les patients souffrant de gliome; (3) exprimés par les cellules souches de gliome, qui jouent un rôle essentiel dans la résistance de ces cancers aux traitements conventionnels (radiothérapie, chimiothérapie). Nous espérons ainsi confirmer que ces antigènes de gliome sont des cibles idéales pour les futures immunothérapies, tant dans les stratégies vaccinales, que dans les stratégies de thérapie cellulaire.

Irminger Irmgard | Régulation des isoformes pro-oncogéniques du suppresseur de tumeurs BARD1 dans les cancers par les microARN et l'ARN non-codant

Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Regulation of the oncogenic isoforms of the tumour suppressor BARD1 in cancer by microRNAs and non-coding RNAs

Durée: 01.01.2012–31.12.2013

BARD1 est le partenaire principal de BRCA1 dont certaines mutations prédisposent au cancer du sein. L'activité ubiquitine-ligase de BARD1-BRCA1 joue un rôle dans de nombreuses fonctions onco-suppressives notamment au niveau du cycle cellulaire, de la régulation de la transcription et de la répartition de l'ADN endommagé. L'expression de différentes isoformes de BARD1, résultant d'épissage alternatif, est impliquée dans les cancers du sein, du côlon et du poumon. L'étude des mécanismes régulant l'expression de BARD1 est donc particulièrement importante.

Nos résultats préliminaires ont montré que le microARN miR-203 régule l'expression de BARD1 dans les cellules cancéreuses. Les microARN sont considérés comme d'importants régulateurs de la carcinogenèse et peuvent être utilisés en clinique comme biomarqueurs et agents ou cibles thérapeutiques. Nous avons découvert une nouvelle isoforme non-codante de BARD1 (9'L) exprimée dans les cellules cancéreuses. Son expression est corrélée à l'expression d'autres isoformes de BARD1 et elle est surexprimée de manière significative dans les tissus cancéreux. Nous suggérons donc que l'ARN 9'L inhibe les microARN suppresseurs de tumeurs et induit l'expression d'isoformes oncogéniques de BARD1. Ce mécanisme de régulation des microARN par des «ARN leurres» n'a été décrit que récemment et semble jouer un rôle significatif dans la carcinogenèse.

Dans ce projet, nous proposons d'évaluer plus en détail le rôle de miR-203 et d'autres microARN dans la régulation de BARD1. Nous confirmerons les propriétés d'ARN leurre de 9'L et nous évaluerons ses fonctions dans la régulation de BARD1 et des microARN. Nous évaluerons également l'intérêt de 9'L et de miR-203 pour le diagnostic chez le patient dans une large cohorte. Enfin, nous traduirons nos recherches dans un système test pour une application clinique. La recherche proposée ici a donc non seulement une valeur scientifique fondamentale pour la biologie des cancers mais permettra aussi l'utilisation de ses résultats vers des méthodes cliniques innovantes.

Le Gal Frédérique | Dépistage des cancers de la peau par imagerie infrarouge ultrasensible

Département des spécialités de médecine, Service de dermatologie et vénéréologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Skin cancer screening using high-sensitivity infrared imaging

Durée: 01.01.2013–31.12.2014

L'incidence des cancers de la peau est très élevée en Suisse et en hausse dans le monde entier. Leur pronostic dépend de la précocité du diagnostic. La détection de ces cancers est essentiellement clinique et dépend donc de l'expertise du clinicien. Les tumeurs débutantes manquant souvent de signes spécifiques, de nombreuses lésions bénignes sont excisées par prudence. En outre, certains cancers cutanés n'ont pas de limites visibles, ce qui complique le traitement chirurgical. Par conséquent, la détection et le traitement de ces tumeurs est coûteuse. Les tissus malins ont des propriétés thermiques qui peuvent être exploitées pour diagnostiquer les cancers de la peau. En collaboration avec l'Université des sciences appliquées de Zurich ZHAW (Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften), nous voulons optimiser et tester une nouvelle technique très sensible d'imagerie infrarouge pour détecter les cancers cutanés et définir leurs limites réelles. Cette méthode objective et non invasive permettrait d'améliorer la prise en charge des cancers cutanés et de réduire ses coûts.

Le Gal Frédérique | L'usage des bêtabloquants dans le traitement adjuvant du mélanome

Département des spécialités de médecine, Service de dermatologie et vénéréologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Beta-blockers in the adjuvant treatment of melanoma, an interventional clinical study

Durée: 01.01.2013–31.12.2014

Le mélanome métastatique représente la principale cause de décès parmi les cancers de la peau et l'incidence des mélanomes est grandissante dans le monde entier. Malgré de récentes avancées dans l'identification de mutations récurrentes dans ce cancer et l'apparition de nouveaux médicaments ciblant ces mutations, aucun traitement ne permet la guérison à long terme de cette maladie. Notre projet se fonde sur de récentes études menées rétrospectivement sur des patients atteints de mélanomes ainsi que les expériences que nous avons menées chez l'animal transplanté avec des cellules de mélanomes humain qui indiquent que les antagonistes bêta-adrénergiques sont des molécules de choix pour améliorer la survie des patients

souffrant de mélanome. Nous essayons de comprendre les voies de signalisations et les cibles responsables de l'effet bénéfique des bêtabloquants. Désormais nous projetons d'étudier le bénéfice d'un traitement adjuvant du mélanome par le propranolol au cours d'un essai clinique.

Mandriota Stefano | La voie de signalisation ATM/p53 dans la régulation de la sénescence cellulaire

Département de pédiatrie, Division d'onco-hématologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

The ATM/p53 signalling pathway in the regulation of cellular senescence

Durée: 01.01.2012–31.12.2014

La protéine suppresseur de tumeur p53 joue un rôle clé dans l'induction de la sénescence cellulaire, un obstacle important au développement du cancer. Cependant, très peu de choses sont connues concernant les médiateurs de la sénescence cellulaire induite par p53. CEACAM1 est un membre de la superfamille des immunoglobulines dont l'expression est souvent perdue dans les tumeurs humaines et qui présente plusieurs caractéristiques des suppresseurs de tumeurs dans plusieurs systèmes expérimentaux, y compris chez les souris n'exprimant plus CEACAM1 («knock-out»).

Nous savons peu de choses sur les mécanismes par lesquels CEACAM1 exerce sa fonction de suppresseur de tumeur. Nous avons récemment constaté que CEACAM1 est fortement régulée à la hausse au cours de la réponse cellulaire aux cassures double brin de l'ADN et que la régulation positive est médiée par la voie de signalisation ATM (ataxia telangiectasia mutated)/p53. Le silençage stable de CEACAM1 a montré que CEACAM1 est requis pour l'induction de la sénescence cellulaire par p53 en réponse aux dommages de l'ADN. Ces résultats montrent que CEACAM1 est un élément clé de la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN médiée par ATM/p53. De plus, cela fait de CEACAM1 le premier gène suppresseur de tumeur établi jouant un rôle dans la sénescence cellulaire en aval de p53.

Dans ce projet, nous proposons d'élucider le rôle de CEACAM1 dans l'induction de la sénescence cellulaire. Compte tenu de la nouveauté de l'identification de CEACAM1 comme composant de la voie de signalisation ATM/p53 en réponse aux dommages de l'ADN et des caractéristiques bien définies de CEACAM1 comme suppresseur de tumeur, nous croyons fermement que le projet apportera des nouvelles perspectives dans le rôle de p53 et de CEACAM1 en tant que suppresseurs de tumeur et dans la régulation de la sénescence cellulaire.

Martinou Jean-Claude | Rôle du transporteur mitochondrial du pyruvate dans la prolifération de cellules tumorales du sein et la formation de métastases par ces cellules

Département de biologie cellulaire, Faculté des sciences, Université de Genève, Genève

Role of the mitochondrial pyruvate carrier in the proliferation and metastasis of breast cancer cells

Durée: 01.01.2013–31.12.2014

Les cellules tumorales sont connues pour consommer de grandes quantités de glucose qu'elles transforment en pyruvate puis en acide lactique, pour produire de l'énergie, sans que cela n'implique la mitochondrie. Ce processus est communément appelé «l'effet Warburg». Bien que fréquemment observé, ce processus n'explique pas le métabolisme de toutes les tumeurs. Ainsi, dans de nombreux cancers, dont un grand nombre de cancers du sein, au lieu d'être transformé en acide lactique, le pyruvate est transporté dans les mitochondries pour y produire de l'énergie par le processus de phosphorylation oxydative. Nous avons récemment identifié le transporteur mitochondrial du pyruvate, qui représente la porte d'accès du pyruvate à la mitochondrie. De plus, une des sous-unités qui composent ce transporteur est surexprimée dans des cellules de cancer du sein. Ce transporteur pourrait donc représenter un chaînon extrêmement important dans la régulation du métabolisme du pyruvate et sa régulation pourrait représenter une étape importante dans la prolifération et le caractère invasif des cellules tumorales. C'est ce que nous proposons d'investiguer dans cette étude.

Preynat-Seaue Olivier | Identification de microARN cibles dans le cancer du cerveau

Laboratoire d'immuno-hématologie transfusionnelle, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève
Identification of miRNA targets for glioblastoma using a novel in vitro model

Durée: 01.01.2013–31.12.2015

Le glioblastome est la forme la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs cérébrales. Il n'existe aucun traitement curatif qui permette la guérison du glioblastome car la tumeur est hautement invasive et résistante aux thérapies anti-tumorales. Les miARN (micro-ARN) sont de petites molécules issues de l'ADN régulant fortement la biologie des cellules. Ils sont actuellement très étudiés en oncologie et représentent de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous avons récemment développé un modèle d'étude du glioblastome au laboratoire qui a permis l'identification de miARN jusqu'alors inconnus dans le glioblastome. Compte tenu de l'importance des miARN dans l'agressivité des tumeurs, nous proposons par ce projet l'étude précise de l'effet de ces nouveaux miARN sur l'agressivité de la tumeur (invasion) et sa capacité de résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie. La découverte de nouveaux miARN dans le glioblastome pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Reith Walter | Identification des fonctions cellulaires et gènes régulés par le microARN oncogénique miR155

Département de pathologie et d'immunologie, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève

Identifying the cellular functions and regulatory networks that underlie the link between microRNA-155 and cancer

Durée: 01.01.2012–31.12.2014

Les microARN forment une classe de petits ARN simple brin non-codants et très conservés. En s'appariant à des ARN messagers cibles, ils entraînent leur dégradation ou la répression de leur traduction en protéines. La régulation post-transcriptionnelle par ces microARN est impliquée dans un grand nombre de fonctions physiologiques essentielles ainsi que dans plusieurs maladies, en particulier, dans l'apparition et le développement du cancer. Le microARN-155 (miR-155) a été impliqué dans le développement du cancer, mais les gènes cibles de ce microARN n'ont pas encore été identifiés.

L'objectif de cette étude est de mieux comprendre le lien entre le miR-155 et le cancer en élucidant ses fonctions biologiques ainsi que ses gènes cibles dans les cellules dendritiques (DC). Nous avons récemment entrepris des études sur le rôle des microARN dans la différenciation, la maturation et la fonction des DC. Nous avons démontré que l'activation du miR-155 est une caractéristique générale et conservée de la maturation des DC. De plus, l'analyse des DC de souris knock-out pour le miR-155 ont démontré que l'induction du miR-155 est nécessaire à la maturation des DC. A l'aide d'approches fonctionnelles et d'analyses génomiques, nous avons montré que le facteur de transcription c-Fos représente une cible directe du miR-155 et que la répression de son expression est nécessaire à la maturation des DC.

Dans de futures expériences, nous proposons d'étudier en détail l'expression, l'activité enzymatique et la régulation d'une nouvelle cible potentielle du miR-155, l'arginase 2. Etant donné le rôle connu de l'arginase dans la progression et le développement des tumeurs, nous explorerons les conséquences de la dérégulation de son expression, en particulier sur l'activation et la prolifération des cellules T. Ces études devraient nous permettre de mieux comprendre les mécanismes contrôlés par le miR-155 dans le développement des tumeurs.

Thore Stéphane | Une nouvelle cible pour moduler la réponse aux hormones des cellules cancéreuses

Département de biologie moléculaire, Faculté des sciences, Université de Genève, Genève

Steroid receptor RNA activator: a new target for modulating the hormonal response in cancer cells

Durée: 01.01.2011–31.12.2013

Les cancers spécifiques de certains organes comme ceux touchant le sein, le pancréas ou le côlon ont en commun le fait que leur croissance et leur dangerosité dépendent étroitement de la présence de certaines hormones. L'étude de l'impact de ces hormones sur la physiologie de la cellule, qu'elle soit saine ou cancéreuse, est donc primordiale. Ces études nous permettront de mettre au point des traitements qui cibleront les mécanismes biologiques identifiés comme dépendant des hormones et ainsi de pouvoir mieux éliminer les cellules cancéreuses. Durant les dix années

écoulées, il a été montré que la régulation de la transcription par les récepteurs aux hormones était un des mécanismes fondamentaux liés aux hormones. Lors de l'étude de la régulation de la transcription par les hormones, un ARN dénommé «steroid receptor RNA activator» (SRA RNA) s'est avéré jouer un rôle de modulateur capable d'amplifier ou d'inhiber l'action des hormones sur la transcription. Cet ARN est le premier en son genre qui démontre une action de ce type, et représente à lui seul un nouveau niveau de régulation des voies d'activation par les hormones.

L'obtention de modèles moléculaires décrivant l'association spécifique du SRA RNA avec certains récepteurs nucléaires aux hormones ou des partenaires impliqués dans la réponse cellulaire aux hormones est essentielle à notre compréhension de son action. De plus, ces modèles atomiques pourront être utilisés pour identifier et/ou mettre au point des molécules capables de modifier son action. Grâce à ces recherches, nous disposerons de plus de possibilités pour lutter contre les cancers positifs aux hormones. Nous pourrions utiliser les molécules nouvellement identifiées seules ou en combinaison ce qui limitera d'autant les possibilités pour les cellules cancéreuses de développer des capacités de résistance, un problème récurrent dans le traitement des cancers.

Tille Jean-Christophe | Rôle des héparans sulfates anticoagulants dans l'angiogenèse tumorale dans le carcinome endométrioïde de l'utérus

Département de pathologie clinique, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève

Role of heparan sulfate in endometrioid carcinoma: tissue remodelling, angiogenesis and lymphangiogenesis
Durée: 01.01.2011–31.12.2013

L'angiogenèse et la lymphangiogenèse permettent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et lymphatiques dans l'endomètre suivant un processus physiologique lors du cycle ovarien et pathologique dans la croissance tumorale. Les héparans sulfates anticoagulants lient et activent l'antithrombine comme l'héparine. Ils sont présents dans la membrane basale endothéliale et confèrent des propriétés antithrombotiques à l'endothélium sain. La distribution et la modulation des héparans sulfates anticoagulants durant la plasticité tissulaire n'est pas connue. Ils semblent être diminués dans des conditions pathophysiologiques permissives à l'invasion cellulaire des tissus. Nous étudions la fonction des héparans sulfates anticoagulants dans la plasticité vasculaire et tissulaire durant l'invasion tumorale de l'endomètre *in vivo* et *in vitro*. Les données obtenues dans cette étude permettront d'évaluer le potentiel thérapeutique des héparans sulfates anticoagulants comme modulateurs de l'invasion tissulaire dans le cancer de l'endomètre.

Wehrle-Haller Bernard | Fonctions du récepteur c-kit dans la persistance des cellules souches cancéreuses

Département de physiologie cellulaire et métabolisme, Centre médical universitaire (CMU), Genève
Kinase-independent functions of the receptor tyrosine kinase c-kit in the persistence and adhesion of cancer stem cells to their environmental niche
Durée: 01.01.2012–31.12.2015

Les leucémies sont des cancers du sang qui développent souvent une résistance aux médicaments tels que les inhibiteurs de kinase. Ces médicaments inhibent l'activité enzymatique de protéines nécessaires à la prolifération cellulaire et la croissance tumorale. Une hypothèse pour la résistance observée contre ces médicaments est la capacité des cellules tumorales à se mettre dans un état de dormance en se cachant dans des niches dans lesquelles elles peuvent survivre. La persistance de quelques cellules tumorales dans les tissus des patients pourrait aussi permettre la formation de métastases. La maintenance de ces cellules cancéreuses dans les tissus serait due à des interactions impliquant des protéines d'adhésion, telles que les intégrines et le récepteur c-kit. Nous avons récemment démontré dans des cellules de mélanome que ces deux types d'adhésion travaillaient en synergie, et ce, même lorsque c-kit était spécifiquement inhibé. Nous proposons donc de mieux comprendre comment est transmis le signal d'adhésion via c-kit, et de développer des stratégies pour forcer toutes les cellules cancéreuses à sortir de leur niche et ainsi restaurer leur sensibilité aux traitements.

Krebsliga Ostschweiz

Ludewig Burkhard | Molekulare Charakterisierung der Mikroumgebung in Lungentumoren

Institut für Immunbiologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

Systems biology approach to molecularly characterize the lung cancer microenvironment
Laufzeit: 01.01.2012–31.12.2015

Neben den eigentlichen Tumorzellen, die unterschiedliche genetische Veränderungen aufweisen, finden sich in allen Tumoren auch normale Zellen der Mikroumgebung, die entartete Tumorzellen mit Nährstoffen und Überlebensfaktoren versorgen. Das Ziel dieses Projekts ist es, neue Erkenntnisse über die Mikroumgebung in Lungentumoren zu gewinnen. Am Kantonsspital St. Gallen wurden entsprechende Modellsysteme und Analysemethoden entwickelt, um Tumorstromazellen in Lungentumoren zu markieren und zu charakterisieren und um zu testen, ob eine gezielte Schädigung dieser Zellen einen therapeutischen Vorteil mit sich bringt. Wir erwarten, dass die Definition von einzigartigen Zielstrukturen auf Tumorstromazellen die Entwicklung von verbesserten therapeutischen Ansätzen und genaueren Diagnosemethoden fördert.

Fleischmann Achim | **Förderung der Krebsforschung bei gynäkologischen und urologischen Tumorerkrankungen**

Pathologie, Kantonsspital Münsterlingen, Münsterlingen
Promotion of cancer research, focused on the area of gynaecological and urological tumours

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2015

Forschungsschwerpunkt dieses Projekts sind prognostische und prädiktive Biomarker in urologischen Tumoren, insbesondere in metastasierten Harnblasen- und Prostatakarzinomen. Diese Tumoren sind relativ häufig und ermöglichen es, die für den tödlichen Ausgang der Krankheit verantwortlichen Metastasen genauer zu charakterisieren. Initial wird die prognostische Bedeutung von histopathologischen Tumormerkmalen und Kennzahlen des chirurgischen Eingriffs untersucht. In der Arbeitsgruppe für Uropathologie konnten Tumormarker auf zellulärer, Protein-, DNA- und microRNA-Ebene in Bezug auf Tumorerheterogenität, prognostische Relevanz und prädiktives Potenzial untersucht und die Tumoregression von Harnblasenkarzinomen nach einer Chemotherapie evaluiert werden. Diese Untersuchungen erlauben es, die Prognose der Erkrankung besser abzuschätzen, adjuvante Therapien individueller zu planen und Prozesse in der Metastasierung besser zu verstehen. Im Rahmen des Projekts bestehen Kollaborationen mit verschiedenen nationalen und internationalen Forschungsgruppen.

Legler Daniel | **Krebsforschungsprojekt Brustkrebs** Biotechnologie Institut Thurgau, Universität Konstanz, Kreuzlingen

Breast cancer project

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2016

Neuste Erkenntnisse aus der aktuellen Forschung am Biotechnologie Institut Thurgau deuten darauf hin, dass ein neuer Signalübergangsweg entdeckt wurde, der für die effiziente Einwanderung von Brustkrebszellen in die Lymphdrüsen und damit für die Metastasierung verantwortlich zu sein scheint. In diesem Projekt wollen Forschende des Instituts einerseits untersuchen, ob eine natürlich vorkommende Mutante als diagnostischer Marker für Brustkrebs dienen kann, und andererseits die Rolle des neu entdeckten Signalübertragungswegs auf die Zellwanderung und Metastasierung von Brustkrebszellen erforschen.

Reuter Christiane | **Studie zur intraoperativen Bestrahlung der Brust**

Radioonkologie, Kantonsspital Münsterlingen, Münsterlingen

Study of intraoperative radiotherapy of the breast

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2014

Nach brusterhaltender Operation sollte der verbleibende Brustdrüsenkörper bestrahlt werden, was das intramamäre Rezidivrisiko um den Faktor drei bis vier reduziert. Die Bestrahlung der operierten Brust muss in häufigen kleinen Dosen erfolgen, um möglichst wenig Nebenwirkungen zu verursachen. Deshalb dauert eine Nachbestrahlung der Brust fünf bis sechs Wochen mit täglichen Bestrahlungssitzungen, wobei einerseits der ganze Brustdrüsenkörper und andererseits das Tumorbett gezielt be-

strahlt wird («boost»). Um die Bestrahlungszeit zu verkürzen und das Tumorbett gezielter bestrahlen zu können, wurde die intraoperative Bestrahlung entwickelt. Hierbei platziert der Operateur die kugelförmige Bestrahlungsquelle intraoperativ in die Exzisionshöhle, und die Bestrahlung erfolgt unter Kontrolle des Radioonkologen während der Operation, was die Narkosezeit um ca. 40 Minuten verlängert. Durch diese intraoperative Bestrahlung entfällt die Boost-Bestrahlung, wodurch mindestens eine Woche postoperative Bestrahlung eingespart wird. In einer streng definierten Patientinnengruppe mit niedrigem Risiko kann die intraoperative Radiotherapie die postoperative Nachbestrahlung ganz ersetzen.

Die Radioonkologie der Spital Thurgau AG hat eine Beobachtungsstudie begonnen, die genau nachverfolgen wird, ob durch die intraoperative Bestrahlung die Rückfallrate, die Heilungsrate, die Nebenwirkungen, die Lebensqualität und die Kosmetik der Patientinnen besser ist als mit der alleinigen Bestrahlung von aussen. Dazu werden unter anderem Fotos der Patientinnen mit einem Computerprogramm ausgewertet und die Lebensqualität mit Fragebögen erfasst. Notwendig dazu ist das Führen einer Datenbank und die Anstellung einer Studienkoordinatorin. Die Thurgauische Krebsliga unterstützt die wissenschaftliche Arbeitsbegleitung und Auswertung. Die Patientinnen werden so bei der Anwendung einer neuen Strahlentherapiemethode sehr genau überwacht, wodurch die neue Methode besser bewertet werden kann.

Leggicinese contro il cancro

(Fondazione ticinese per la ricerca sul cancro)

Catapano Carlo | **Les ARNs non codant et les réseaux épigénétiques dans la pathogenèse du cancer de la prostate**

Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Non-coding RNAs and epigenetic networks in prostate cancer pathogenesis and novel therapeutic strategies

Durée: 01.01.2013–31.12.2013

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays occidentaux. De toute évidence, il est absolument nécessaire de trouver de nouveaux biomarqueurs de diagnostic et pronostic ainsi que des stratégies de traitement plus efficaces. Plusieurs facteurs génétiques contribuant au développement du cancer de la prostate sont connus, mais nous savons aujourd'hui qu'il existe aussi des facteurs externes (dits épigénétiques), qui peuvent moduler l'expression des défauts génétiques. Ces processus épigénétiques ont un impact dans l'initiation et la progression des tumeurs. Dans cette étude, nous avons l'intention d'identifier de nouvelles molécules dites ARN non codant (des structures d'acide ribonucléique), qui pourraient jouer un rôle important dans le développement des tumeurs de la prostate. Nous ferons des expériences sur des lignées cellulaires du cancer de la prostate, ainsi dans des biopsies de tumeurs. Nous espérons que cette étude permettra de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour ce type de tumeur, principalement dans les cas résistants au traitement endocrinien.



Sandzeichnung, Videostill, 2012

Ceppi Francesco | Formation post-universitaire en pédiatrie oncologique

Hôpital Notre-Dame, Montréal, Canada

Post-graduate training in paediatric oncology

Durée: 01.01.2013–31.12.2013

Francesco Ceppi a terminé sa formation en oncologie pédiatrique à Lausanne. Au moyen de cette bourse, il va maintenant se spécialiser dans certains aspects du traitement des enfants atteints de cancer au Canada.

Civenni Gianluca | Isolation de cellules souches à partir de biopsies de cancer de la prostate

Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Isolation of stem cells from human prostate biopsy to study tumour initiation

Durée: 01.01.2013–31.12.2013

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme dans les pays occidentaux mais son origine reste mal comprise. L'évolution clinique du cancer de la prostate est très variable: très favorable chez beaucoup de patients, elle est défavorable chez d'autres qui mourront rapidement des suites des métastases générées par la tumeur. Cette évolution très différente pourrait être liée à différentes caractéristiques des cellules souches dans les différents cas de cancer de la prostate. Dans cette étude, nous allons essayer d'isoler des cellules souches dans les tissus prostatiques normaux mais aussi dans des biopsies de pa-

tients ayant un cancer de la prostate. En comparant les caractéristiques biologiques de ces cellules souches, nous espérons gagner de nouvelles connaissances sur la biologie du cancer de la prostate ce qui pourrait alors générer de nouvelles approches thérapeutiques.

Frattini Milo | Importance de NEU3 dans le cancer colorectal

Istituto cantonale di patologia, Locarno

Investigation of the role of NEU3 in colorectal carcinogenesis

Durée: 01.01.2013–31.12.2013

Au cours des dernières années, beaucoup de progrès dans le traitement du cancer colorectal ont été fait. On sait que la réponse aux différents traitements varie en fonction de l'expression de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épithéliale), mais on ne connaît pas exactement les facteurs pouvant moduler l'expression de l'EGFR. Dans cette étude, nous voulons évaluer le rôle que peut jouer NEU3 (une enzyme) dans la modulation de l'expression de l'EGFR dans des lignées cellulaires. Nous essayerons aussi de comprendre dans quelles conditions les nouveaux traitements ciblés peuvent être plus actifs en fonction de l'expression de NEU3 et de l'EGFR.

Molinari Francesca | **Identification de nouvelles altérations génétiques dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle**

Istituto cantonale di patologia, Locarno

Identification of new alterations in the small intestine adenocarcinoma through new sequencing methodology

Durée: 01.01.2013–31.12.2013

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle représentent une tumeur rare avec un comportement clinique agressif. Le principal traitement est une intervention chirurgicale, mais malheureusement aucune chimiothérapie standard efficace n'a été mise en place pour prolonger la survie des patients atteints de cette tumeur. Jusqu'à présent, les altérations moléculaires impliquées dans le développement de cette tumeur n'ont été que marginalement étudiées, limitant ainsi la possibilité de découvrir des lésions génétiques qui pourraient devenir la cible de nouveaux traitements. Dans cette étude, les modifications survenant dans une cohorte de patients atteints de ce type de cancer seront étudiées à l'aide d'une nouvelle méthode de profilage génétique. Cette méthode est capable d'analyser simultanément des centaines de mutations se produisant dans des gènes associés au cancer. Surtout, cela peut se faire également sur du matériel fixé, qui est déjà présent dans notre institut. La définition de ces lésions génétiques inconnues jusqu'à présent pourrait contribuer au développement d'un traitement plus ciblé pour cette forme rare de tumeur.

Krebsliga Zentralschweiz

Diebold Joachim | **Führen die neuen Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie bei fortgeschrittenen Lungenkarzinomen zu einer Verbesserung der Überlebensraten bei Lungenkrebspatienten in der Zentralschweiz?**

Zentralschweizer Krebsregister, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Do the new possibilities for targeted therapy lead to an improvement in survival rates of advanced lung cancer patients in Central Switzerland?

Laufzeit: 01.01.2011–31.12.2013

Aufgrund der Zahlen des Zentralschweizer Krebsregisters soll der Frage nachgegangen werden, bei wie vielen Patienten die neuen Therapien grundsätzlich in Frage kommen, bei wie vielen Patienten die neuen Medikamente effektiv eingesetzt werden, und ob die neuen Therapieansätze zu einer Verbesserung der Überlebenschancen auch im klinisch-onkologischen Alltag führen. Dabei werden mittels Korrelation der Krebsregisterdaten mit den histopathologischen Befunden und den genetischen Analysen auch neue Informationen gewonnen, mit denen in Zukunft die Anwendung der neuen zielgerichteten Therapien und die Bestimmung der Prognose der Patienten verbessert werden können.

Krebsliga Zürich

Bernasconi Michele | **Die Rolle von Proprotein-Konvertasen in pädiatrischen Sarkomen: nützliche therapeutische Zielstrukturen?**

Experimentelle Infektiologie und Krebsforschung, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Role of proprotein convertases in paediatric sarcomas: useful therapeutic targets?

Laufzeit: 01.01.2011–31.12.2013

Die Behandlung von Tumorerkrankungen bei Kindern erfolgt anhand spezifischer Bedürfnisse, da der übermässige Einsatz von Chemotherapeutika und vor allem der Radiotherapie zu erheblichen Spätfolgen führen kann. Nebst der Entwicklung von neuartigen Therapiemöglichkeiten ist es daher ein Ziel unserer Forschungsarbeiten, neue Therapieziele zu identifizieren. Wir haben eine Familie von Proteasen (proteolytische Enzyme) identifiziert, die eine wichtige Rolle beim Wachstum von pädiatrischen Sarkomen spielt. Wir werden die Funktion dieser Proteasen in pädiatrischen Sarkomen genauer untersuchen, um sie als Ziel für neue Therapien einsetzen zu können. Mit diesem Projekt erhoffen wir uns, neue Protokolle zur Behandlung von pädiatrischen Sarkomen mit weniger Nebenwirkungen entwickeln zu können.

Bornhauser Beat | **Identifizierung neuer Zielstrukturen bei refraktären Leukämien mittels gross angelegter Bestimmung des Ansprechprofils auf Medikamente**

Forschungsgruppe Leukämie/Onkologie, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Large scale drug response profiling to identify new targets in refractory leukaemia

Laufzeit: 01.01.2011–31.12.2013

Die Behandlung von Rückfällen bei Kindern mit einer Leukämie stellt eine grosse Herausforderung dar. Mithilfe einer mikroskopiebasierten Analyseplattform erfassen wir systematisch das Ansprechen von Proben von Leukämiepatienten auf eine Vielzahl von neuen therapeutischen Substanzen und vergleichen diese Profile mit der genetischen Information, um spezifische Muster zu erkennen. Wir hoffen aufgrund der Resultate, neue Therapieansätze zur Behandlung von Rezidivpatienten entwickeln zu können.

Graf Rolf | **Einfluss der Entzündung auf veränderte Zellen der Bauchspeicheldrüse**

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Inflammation contributes to the regression of acinar-to-ductal metaplasia in the injured pancreas

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2013

Während einer Pankreatitis entsteht ein Gewebeschaden, der durch die Entzündung verstärkt wird. Dennoch heilt das Pankreas durch regenerative Prozesse, bei denen sich die Zellen stark verändern und Anzeichen von krebsähnlichen Strukturen ausbilden. Erste Resultate zeigen, dass Entzündungsfaktoren positiv auf die veränderten Pankreaszellen wirken.

Hottiger Michael | Untersuchung von ADP-ribosylierten Proteinen zur Verbesserung der Therapie mit PARP-Inhibitoren

Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiologie, Universität Zürich, Zürich

Assessment of ADP-ribosylomes to identify specifically ADP-ribosylated proteins that regulate PARP inhibitor sensitivity of cancer cells

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2015

Ziel dieses Projekts ist es, die Gesamtheit der ADP-ribosylierten Proteine in PARP-Inhibitor-sensitiven und nicht-sensitiven Zelllinien mit neuentwickelten Methoden zu bestimmen, um jene Proteine zu identifizieren, die den individualisierten Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Krebstherapie zukünftig verbessern könnten.

Müller Anne | Einfluss von Tumorsuppressorgenen in der Entwicklung von diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen

Institut für Molekulare Krebsforschung, Universität Zürich, Zürich

Epigenetic silencing of tumour suppressor genes in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2015

Das Ziel dieses Projekts ist es, den funktionalen Einfluss von neu identifizierten, epigenetisch unterdrückten putativen Tumorsuppressorgenen in der Pathogenese des diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu untersuchen.

Münz Christian | Umprogrammierung von T-Zellen durch Einschleusen monoklonaler Antikörper

Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Zürich, Zürich

Boosting of NY-ESO-1-specific re-directed T-cells

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2014

Durch das Einschleusen von monoklonalen Antikörpern in T-Zellen können diese umprogrammiert und damit gezielt gegen Tumorzellen gerichtet werden. Die Effektivität dieses neuen immuntherapeutischen Ansatzes soll in sogenannten humanisierten Mäusen, d.h. Mäusen mit einem humanen Immunsystem, getestet werden.

Nadal David | Natürliche Killerzellen als Therapie gegen virusbedingte Krebskrankheiten bei Kindern

Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Natural killer cell control of Epstein-Barr virus-induced cancerous B-cell transformation

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2013

Wir erforschen, wie körpereigene natürliche Killerzellen die Entstehung von durch das Epstein-Barr-Virus bedingten Krebserkrankungen verhindern, um wirksame Therapien gegen diese bei Kindern häufige und oft tödlich verlaufende Krebsart zu entwickeln.

Rohrer Bley Carla | Profilerstellung von DNA-Schäden und -Reparatur zur Verbesserung von Prognose und Therapie

Abteilung für Radio-Onkologie, Universität Zürich, Zürich

In vivo profiling of DNA damage and repair kinetics after anti-neoplastic treatment: use of a minimally invasive approach

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2013

In diesem Projekt untersuchen wir die Geschwindigkeit und das Ausmass der Schadensbildung in der DNA der Tumorzellen nach einer Strahlentherapie sowie die Reparatur der Schäden durch die zelleigenen Reparaturmechanismen in verschiedenen Tumoren. Diese Profilerstellung der DNA-Schadensbildung und -Reparatur hat zum Ziel, für die Patienten individuelle prognostische Informationen zu liefern und die Therapie durch zusätzliche Massnahmen verbessern zu können.

Tabatabai Ghazaleh | Einfluss des Thymosin-beta-4-Signalwegs bei der Gefässbildung in Hirntumoren

Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Thymosin beta-4 in malignant gliomas: a novel regulator of angiogenesis?

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2014

Glioblastome sind bösartige, stark vaskularisierte primäre Hirntumoren. In diesem Projekt untersuchen wir, welchen Beitrag der Thymosin-beta-4-Signalweg für die Gefässentstehung in Glioblastomen hat.

Weber Achim | Die Rolle bestimmter Entzündungszellen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Darmkrebs

Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Role of innate lymphoid cells (ILC) in intestinal inflammation and carcinogenesis

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2014

Die Entstehung und das Wachstum von Krebszellen werden wesentlich von der Umgebung der Tumorzellen beeinflusst. In einem Mausmodell für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) und spontane Darmkrebsentstehung wird die Rolle eines bestimmten Typs von Entzündungszellen, den sogenannten «innate lymphoid cells», untersucht. Von den Ergebnissen erwarten wir die Rolle dieser Immunzellen bei der Krebsentstehung in Rahmen einer CED besser verstehen und neue therapeutische Ansätze bei CED und Darmkrebs aufzeigen zu können.



Genominstabilität, DNA-Reparatur und Krebs

Die Entstehung von Krebs erfolgt in der Regel über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten. Es ist ein komplizierter und langwieriger Prozess der Umwandlung von normalen Körperzellen zu entarteten Zellen mit mehreren ungünstigen Eigenschaften. Diese Veränderungen sind genetischer Natur. Sie werden bei der Zellteilung von der Mutter- an die Tochterzelle vererbt und verbreiten sich somit in Zellklonen. Die Ursachen und Mechanismen dieser genetischen Vorgänge aufzuklären ist zentral für das Verständnis des «Wesens» von Krebs, seiner Entstehung, seiner Fähigkeit, sich selbst widrigsten Bedingungen immer wieder anzupassen, aber auch seiner Schwachstellen, die therapeutisch genutzt werden können.

Identität und Entartung von Zellen

Will man diese Transformation bzw. Entartung von Zellen verstehen, muss man sich zunächst vergegenwärtigen, wodurch die Identität einer normalen Körperzelle festgelegt ist. Obwohl im menschlichen Körper unterschiedlichste Arten von Zellen mit sehr

spezialisierten Funktionen existieren, trägt jede einzelne von ihnen eine identische Kopie des gesamten genetischen Bauplans des Menschen in ihrem Zellkern. Diese Erbinformation liegt in der DNA in codierter Form als spezifische Abfolge ihrer vier chemischen Bausteine vor. Zusammen beinhalten die mehr als drei Milliarden Bausteine des menschlichen Genoms (die gesamte in der DNA codierte Erbinformation) Tausende von Genen, die für spezifische biologische Funktionen verantwortlich sind.

Die Differenzierung unterschiedlicher Körperzellen kommt dadurch zustande, dass je nach Zelltyp jeweils nur eine bestimmte Auswahl dieser Gene abgelesen wird, und zwar jene, die je nach Organ bzw. Gewebe die spezifisch benötigten Zellfunktionen bereitstellen. Diese zelltypspezifische Expression des Genoms wird durch sogenannte epigenetische Mechanismen gesteuert. Durch die chemische Modifikation der DNA und/oder ihres Proteingerüsts wird eine Art übergeordneter genetischer Code generiert, der schliesslich

Prof. Dr. phil. nat. Primo Schär

Professor für Molekulare Genetik und Forschungsgruppenleiter am Departement Biomedizin,
Universität Basel

festlegt, welche Gene abgelesen werden können und welche nicht. Dieser epigenetische Code wird aufgrund von Signalen aus der Umgebung während der Differenzierung eines Zelltyps festgeschrieben und anschliessend innerhalb einer Zelllinie bei jeder Zellteilung weitervererbt. Identität und Funktion einer Gewebezelle sind somit durch das Zusammenwirken zweier Ebenen von genetischer Information bestimmt: des in der DNA-Sequenz gespeicherten genetischen Codes und der übergeordneten epigenetischen Programmierung der Aktivität dieses Codes.

Solange sowohl die Erbinformation selbst als auch deren epigenetische Programmierung stabil bleiben und bei der Zellteilung unverändert weitervererbt werden, bleibt die normale, vorgesehene Funktion einer Zelllinie erhalten. Kommt es aber zu Änderungen in der DNA-Sequenz einer bestimmten Zelle, so dass Genfunktionen beeinträchtigt oder gar zerstört werden (genetische Mutationen), oder zu Änderungen im epigenetischen Programmierungsmuster, so dass Gene, die in einem Zelltyp aktiv sein sollten, plötzlich inaktiviert werden oder umgekehrt, kann eine Zelle beginnen, ihre Eigenschaften zu verändern, und kann schliesslich entarten.

Betrachtet man das Genom von Krebszellen, stellt man eine Vielzahl solcher genetischer und epigenetischer Veränderungen fest. Typischerweise betreffen diese Modifikationen Zellfunktionen, welche die Zellteilung und den Zelltod derart deregulieren, dass Zellen unkontrolliert wachsen können. Je nach Stadium eines Tumors kommen zusätzliche Veränderungen hinzu, etwa solche, die es den Zellen ermöglichen, die Immunabwehr zu unterlaufen, den Metabolismus zu optimieren, sich vom Gewebe ihres Ursprungs abzulösen und an andern Körperstellen wieder anzusiedeln. Krebs ist somit die Folge einer progressiven genetischen und epigenetischen Instabilität, die letztlich zum Verlust der Zellidentität führt und der entarteten Zelle eine hohe Anpassungsfähigkeit (Plasti-

zität) und damit einen selektiven Vorteil gegenüber normalen Körperzellen verschafft. Eine der zentralen Fragen der Krebsforschung ist daher, weshalb es zu solchen Veränderungen kommt und ob man diese verhindern kann.

Die (In-)Stabilität des (Epi-)Genoms

Genetische Mutationen entstehen hauptsächlich als Folge von Schädigungen der DNA und/oder Kopierfehlern im Prozess der Verdoppelung der DNA vor der Zellteilung. Chemisch gesehen ist die DNA ein sehr grosses, relativ reaktives Molekül, das in der Umgebung des Zellkerns dem Einfluss verschiedener chemischer Reaktionen (z. B. Oxidation, Hydrolyse oder Modifikation durch Nebenprodukte des Zellmetabolismus) ausgesetzt ist. Zu dieser sogenannten endogenen DNA-Schädigung kommt jene hinzu, die durch Umgebungseinflüsse ausgelöst wird. Bekannte Beispiele hierfür sind die ultraviolette (UV) Komponente des Sonnenlichts, ionisierende Strahlung, Tabakrauch oder eine Vielzahl von chemischen Substanzen, einschliesslich einiger prominenter Chemotherapeutika wie etwa die verschiedenen Derivate des Cisplatin. Messungen zeigen, dass die DNA in unseren Zellen täglich mehr als 50 000 solcher Schäden erfährt. Die Mehrzahl davon wird durch zellinterne Prozesse hervorgerufen, während die Häufigkeit und die Bedeutung der umweltbedingten Schäden je nach Exposition sehr stark variieren. All diese Einflüsse können eine mutagene Wirkung haben und/oder epigenetische Modifikationsmuster verändern.

Schäden an der DNA beeinträchtigen in unterschiedlicher Art und Weise deren Struktur und Funktion als genetische Kopiervorlage. Ohne die zellulären DNA-Kontroll- und -Reparatursysteme würden diese Schäden in den meisten Fällen zu Ablesefehlern während der DNA-Verdoppelung und dadurch zu genetischen Mutationen führen. Allerdings betreiben die Zellen einen beträchtlichen Aufwand für die Pflege ihres Genoms. Sie unterhalten ein komplexes Netzwerk

von spezialisierten Funktionen und Mechanismen zur Detektion und koordinierten Elimination von DNA-Schäden. Durch das Zusammenwirken dieser Systeme wird die Mutationshäufigkeit in Schranken gehalten. Resultat ist eine ausgewogene Balance zwischen genetischer Veränderung und Stabilität, die uns einerseits die Möglichkeit zur Evolution offenlässt, und uns andererseits vor den Folgen einer zu progressiven genetischen Instabilität wie etwa frühzeitiges Altern und Krebs schützt.

DNA-Schäden, DNA-Reparatur und Krebs

Genetische Mutationen lassen sich also nicht gänzlich verhindern, da ihre Entstehung durch die chemischen Eigenschaften unserer Erbsubstanz vorgegeben ist. Folglich ist es unumgänglich, dass unsere Zellen im Verlauf des Lebens Mutationen anhäufen. Je älter wir werden, desto mehr steigt das Risiko von bösartigen Zelltransformationen. Erhöhen wir die Mutationsrate unseres Genoms zusätzlich durch verstärkte Exposition mit DNA-schädigenden Einflüssen wie zum Beispiel übermässiges ungeschütztes Sonnenbaden oder Tabakrauchen (beides bekannte Krebsrisikofaktoren), wird dieser Prozess beschleunigt. Diese Beschleunigung verdeutlicht sich insbesondere, wenn man sich die Auswirkungen seltener genetischer Defekte in den DNA-Kontroll- und -Reparatursystemen vor Augen führt. Defekte in solchen Systemen verursachen in der Regel komplexe Syndrome, denen ein erhöhtes Auftreten von Krebs bereits in relativ jungem Alter gemeinsam ist. So erhöhen zum Beispiel erbliche Fehlfunktionen in der Reparatur von durch UV-Licht verursachten DNA-Schäden das Risiko, bereits im Kindesalter Hautkrebs zu entwickeln.¹ Defekte in Genen, die für die Reparatur von DNA-Brüchen verantwortlich sind, stellen die häufigsten Formen von vererbbaarem Brustkrebs dar², und das Fehlen der Korrektur von DNA-Kopierfehlern führt zu verfrühtem Auftreten von erblich bedingtem Dickdarmkrebs.³

Diese und viele weitere Beispiele zeigen, dass eine mangelhafte Kontrolle und Reparatur der DNA, die nachgewiesenermassen die genetische Mutationsrate erhöhen, die Entwicklung spezifischer Krebsarten beschleunigen. Dabei ist die Beziehung zwischen diesen genomstabilisierenden Funktionen und der Tumorentwicklung nicht direkt vergleichbar mit der Wirkung aktiv tumorfördernder oder -hemmender Krebsgene, den sogenannten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die in der Regel direkt in die Wachstumskontrolle der Zellen eingreifen. Defekte im DNA-Unterhalt wirken indirekt, indem sie die genetische (und epigenetische) Instabilität erhöhen und dadurch die Mutation von Krebsgenen begünstigen. Fehler in den Kontroll- und Reparaturmechanismen der DNA sind also nicht direkt krebsauslösend, sondern begünstigen die Initiation und Progression von Tumoren.

Nutzen für die Krebsbekämpfung

Das Wissen um die Ursachen und die Mechanismen der genetischen (In-)Stabilität ist Voraussetzung, um Krebs in seiner Entstehung und in seinen grundlegenden Eigenschaften zu verstehen. Einblicke in die Ursachen genetischer Mutationen helfen uns, Umwelt- oder Lifestyle-Risiken (z.B. sich ungeschützt dem UV-Licht auszusetzen oder zu rauchen) zu erkennen und durch unser Verhalten zu minimieren. Das Verständnis der grundlegenden Mechanismen ermöglicht uns zudem, genetische Tests für die Identifikation eines erhöhten Krebsrisikos zu entwickeln. So können heute familiäre Veranlagungen für Brust- und Dickdarmkrebs im Rahmen von Vorsorgemassnahmen nachgewiesen werden, bevor Beschwerden auftreten. Engmaschige präventive Massnahmen helfen Betroffenen, der frühzeitigen Entwicklung von Krebs entgegenzuwirken.

Wirklichen Nutzen für die Behandlung von Krebs wird dieses Wissen aber dann haben, wenn die dynamischen Eigenschaften von Krebsgenomen durchschaubar und vorhersagbar werden. Das ist wesentlich, weil die (epi-)genetische Instabilität die kritische Unbekannte darstellt, die im Hintergrund einer tumortreibenden, d.h. Überleben und Wachstum steigernen Mutation für eine hohe Plastizität der Krebszellen sorgt. Diese Anpassungsfähigkeit bestimmt massgebend die Eigenschaften eines Tumors, inklusive seines Ansprech- und Resistenzverhaltens in Bezug auf die Therapie. Während heutige therapeutische Ansätze sich hauptsächlich gegen die Treibermutation(en) richten, werden zukünftige Strategien die DNA-Kontroll- und -Reparatursysteme einbeziehen müssen, um neben der Wachstumshehmung eben diese Plastizität von Krebs – seine eigentliche Achillessehne – in den Griff zu bekommen und gezielt zu seinem Nachteil zu nutzen. Je mehr wir über die zugrundeliegenden Mechanismen und deren Interaktionen wissen, je besser wir also die genetische Dynamik eines Tumors mit seinen spezifischen Defekten verstehen, desto besser werden wir sein Verhalten voraussagen können. Und desto besser werden wir Krebs gezielt und umfassend bekämpfen können. Auch wenn der heutige Kenntnisstand dies erst in Ansätzen erlaubt, zeigt eine zunehmende Anzahl von Studien mit Medikamenten, die auf DNA-Reparaturenzyme oder epigenetische Regulatoren wirken, vielversprechende Erfolge in diese Richtung.^{4,5}



Prof. Dr. phil. nat. Primo Schär
Primo Schär studierte Mikrobiologie an der Universität Bern und schloss im Jahr 1991 mit einer Doktorarbeit in Genetik ab. Von 1991 bis 1997 forschte er als Molekulargenetiker an der Universität Bern sowie ab 1993 am Imperial Cancer Research Fund (heute: Cancer Research UK) in London.

Danach war er sechs Jahre lang Junior-Forschungsgruppenleiter am Institut für Molekulare Krebsforschung der Universität Zürich. Seit 2003 ist er Professor für Molekulare Genetik und Forschungsgruppenleiter am Department Biomedizin der Universität Basel. Primo Schär ist einer der profiliertesten Schweizer Experten zum Thema DNA-Reparatur und Krebs. 2012 ehrte ihn die Basler Regierung mit dem Wissenschaftspreis der Stadt Basel für seine herausragenden Arbeiten in der Krebsforschung. Seit 2010 ist er Mitglied der Wissenschaftlichen Kommission von Krebsliga Schweiz und Krebsforschung Schweiz.
Tel. +41 61 267 07 67

primo.schaer@unibas.ch

<https://biomedizin.unibas.ch/research>

Literatur

1. Leibel D, Laspe P, Emmert S. Nucleotide excision repair and cancer. *J Mol Histol.* 2006; 37(5–7): 225–238.
2. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014; 19: 605–618.
3. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003; 138(7): 560–570.
4. Ratner ES, Sartorelli AC, Lin ZP. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: on the horizon of tailored and personalized therapies for epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(5): 564–571.
5. Campbell RM, Tummino PJ. Cancer epigenetics drug discovery and development: the challenge of hitting the mark. *J Clin Invest.* 2014; 124(1): 64–69.

Liste der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013

Aguet Michel | KFS 2674-08-2010 | CHF 234 400.–

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Role of BCL9/BCL9L in regulating Wnt-mediated epithelial-mesenchymal transition, stem cell traits and drug sensitivity in Wnt-activated human cancers

Andres Anne-Catherine | KLS 2825-08-2011 | CHF 114 000.–

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

The molecular mechanisms provoking the ephrin-B2 induced deregulation of the mammary stem cell niche and leading to metastatic tumour growth

Briskén Cathrin | KFS 2462-08-2009 | CHF 331 200.–

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Mechanisms of action of progesterone in the human breast

Brown Steven A. | KFS 2642-08-2010 | CHF 240 100.–

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich, Zürich

The mechanism of cancer and circadian clock interactions and its usefulness in the design of therapeutic strategies

Christofori Gerhard | KLS 2535-02-2010 | CHF 283 200.–

Institut für Biochemie und Genetik, Departement Biomedizin, Universität Basel, Basel

The functional role of the transcription factors Dlx2 and Lhx2 in epithelial-mesenchymal transition (EMT) and in malignant tumour progression

Constam Daniel | KFS 2487-08-2009 | CHF 307 600.–

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Role of activin signalling in metastatic melanoma

Dufour Jean-François | KFS 2541-02-2010 | CHF 202 200.–

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Universität Bern, Bern

Hepatocarcinogenic roles of mTOR, raptor and rapamycins in absence of Pten

Gönczy Pierre | KLS 2584-02-2010 | CHF 197 000.–

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Mechanisms of centrosome duplication: from model organism towards therapeutic opportunities

Grassi Fabio | KFS 2445-08-2009 | CHF 144 000.–

Istituto di ricerca in biomedicina (IRB), Bellinzona

Purinergic signalling in the pathophysiology of central nervous system infiltration in T-cell leukaemia

Hall Jonathan | KFS 2648-08-2010 | CHF 226 000.–

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, ETH Zürich, Zürich

Targeting pre-let-7 biogenesis in cancer

Hynes Nancy | KFS 2743-02-2011 | CHF 205 400.–

Friedrich Miescher Institut für biomedizinische Forschung (FMI), Basel

Role of the bone marrow niche in breast cancer metastasis and therapy response

Krek Wilhelm | KFS 2690-08-2010 | CHF 226 000.–

Institut für Zellbiologie, ETH Zürich, Zürich

Roles of the URI oncoprotein in B-RAF signalling and melanoma cancer cell proliferation

Meraldi Patrick | KFS 2707-08-2010 | CHF 226 000.–

Centre médical universitaire (CMU), Université de Genève, Genève

How does overexpression of the Aurora-A oncogene override the spindle checkpoint?

Michielin Olivier | KFS 2555-02-2010 | CHF 304 500.–

Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Rational design of anti-MART-1 TCR sequences for adoptive transfer immunotherapies

Ochsenbein Adrian F. | KLS 2342-02-2009 | CHF 320 450.–
 Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern
Immunogenicity of chronic myeloid leukaemia stem cells

Pertz Olivier | KFS 2485-08-2009 | CHF 333 000.–
 Institut für Biochemie und Genetik, Departement Biomedizin, Universität Basel, Basel
A Slit/Robo signalling pathway regulating contact-mediated repulsion during cell migration: implications of its deregulation for the acquisition of an invasive phenotype during breast cancer

Petrova Tatiana | KLS 2570-02-2010 | CHF 198 300.–
 Centre pluridisciplinaire d'oncologie (CePO), Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
 et Université de Lausanne, Epalinges
Lymphatic endothelial calcineurin/NFAT signalling in tumour lymphangiogenesis and metastasis

Pruschy Martin | KFS 2551-02-2010 | CHF 303 700.–
 Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich
Differential response to proton versus photon radiotherapy: biological implications for new indications and combined treatment concepts

Radtke Freddy | KFS 2272-08-2008 | CHF 191 800.–
 Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne
Candidate genes implicated in melanoma – genetic and developmental in vivo analysis

Ruiz i Altaba Ariel | KFS 2359-02-2009 | CHF 339 500.–
 Département de génétique médicale et de développement, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève
Role and prevalence of hedgehog signalling in human colorectal cancer

Schäfer Beat W. | KLS 2784-02-2011 | CHF 217 500.–
 Abteilung Onkologie, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich
Preclinical and mechanistic evaluation of FGFR4 signalling in rhabdomyosarcoma

Schär Primo | KFS 2585-02-2010 | CHF 237 500.–
 Institut für Biochemie und Genetik, Departement Biomedizin, Universität Basel, Basel
DNA repair, epigenetic stability, and CpG island hypermethylation in colorectal tumourigenesis

Schorderet Daniel | KFS 2565-02-2010 | CHF 197 000.–
 Institut de recherche en ophtalmologie (IRO), Sion
Retinoblastoma: understanding its development for better treatment

Schwaller Jürg | KFS 2778-02-2011 | CHF 238 500.–
 Departement Biomedizin, Universitätsspital Basel, Basel
Dissecting the cellular origin and molecular targets in MLL acute leukaemia

Thome-Miazza Margot | KFS 2561-02-2010 | CHF 198 300.–
 Département de biochimie, Université de Lausanne, Epalinges
Analysis of the role of the protease MALT1 in human lymphomas

Widmann Christian | KFS 2543-02-2010 | CHF 205 300.–
 Département de physiologie, Université de Lausanne, Lausanne
The 317–326 sequence of RasGAP as potential anti-metastatic agent

Wymann Matthias P. | KFS 2680-08-2010 | CHF 343 000.–
 Institut für Biochemie und Genetik, Departement Biomedizin, Universität Basel, Basel
Identification and modulation of targets to reprogramme glioblastoma cancer stem cells

Zavolan Mihaela | KFS 2477-08-2009 | CHF 303 000.–
 Departement Biozentrum, Universität Basel, Basel
Identification of cancer-related targets of individual members of the miR-17-92 cluster of miRNAs

Präsentation der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

Aguet Michel | **Erforschung der Rolle des Proteins BCL9 bei der Erhaltung von Tumorstammzellen bei Dickdarmkrebs** (KFS 2674-08-2010)

Role of BCL9/BCL9L in regulating Wnt-mediated epithelial-mesenchymal transition, stem cell traits and drug sensitivity in Wnt-activated human cancers

Ein Hauptproblem bei der Tumorbehandlung ist die Therapieresistenz und damit verbunden das Auftreten von Tumorrezidiven. Neuere Forschungen deuten darauf hin, dass therapieresistente Tumorzellen oft Stammzeleigenschaften aufweisen. Tumore mit einem hohen Anteil von Stammzellen sind allgemein bösartiger, neigen zur Metastasierung und Entwicklung von Therapieresistenz.

Unsere Gruppe hat einen Signalisierungsvorgang beschrieben, der in einem Mausmodell von Dickdarmkrebs spezifisch Tumorstammzeleigenschaften reguliert. Seine Unterdrückung verhindert zwar nicht die Entstehung von Dickdarmkrebs, aber Tumore, in denen die entsprechenden Gene (BCL9) ausgeschaltet wurden, verlieren ihre Stammzeleigenschaften, sowie eine Reihe von Merkmalen, die mit bösartigem Verhalten einhergehen.

Ziel des Projekts war es, diese Ergebnisse auf andere Modelle auszuweiten und namentlich menschliche Darmkrebszelllinien zu identifizieren, in denen diese Stammzellregulation ebenfalls beobachtet und untersucht werden kann. Wir konnten eine derartige Linie charakterisieren und zeigen, dass sie sich aus heterogenen Subpopulationen von stammzellähnlichen und mehr differenzierten Zellen zusammensetzt und demnach in diesem vereinfachten *In-vitro*-Modell ein spontaner Differenzierungsvorgang abzulaufen scheint. Wir verfügen über erste Hinweise darauf, dass auch in diesem Modell der oben beschriebene Signalisierungsprozess involviert ist und sich differenziertere Zellen weniger bösartig verhalten.

Ein weiteres Ziel des Projekts war es, zu validieren, inwiefern im Rahmen einer Kombinationstherapie eine pharmakologische Hemmung der BCL9-Proteine von therapeutischem Nutzen sein könnte, um damit den Anteil von Tumorstammzellen und das Rezidivrisiko zu vermindern.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Michel Aguet
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1011 Lausanne
michel.aguet@epfl.ch

Andres Anne-Catherine | **Untersuchung der Regulationsmechanismen, die das Verhalten der Bruststammzellen kontrollieren** (KLS 2825-08-2011)

The molecular mechanisms provoking the ephrin-B2 induced deregulation of the mammary stem cell niche and leading to metastatic tumour growth

Stamm- und Vorläuferzellen stellen den Ursprung der Krebsentstehung dar und werden für das metastasierende Tumorstadium verantwortlich gemacht. Deshalb hängt die Entwicklung von effizienten Behandlungsstrategien auch vom Verständnis der Wachstumskontrolle der Stammzellen ab.

Wir konnten zeigen, dass die deregulierte Expression des EphB4-Rezeptors oder seines Liganden Ephrin-B2 im Brustepithel die Stammzellnische verändert und dadurch zur Entstehung von metastasierenden Tumoren beiträgt. Wir haben nun untersucht, ob das abnorme Verhalten der Stammzellen von diesen selbst ausgeht oder ob es die Folge einer gestörten Stimulierung durch Nachbarzellen, die ihre Nische aufbauen, darstellt. Zudem wollten wir die Übermittlermoleküle der Eph-Ephrin-Signale identifizieren.

Zur Beantwortung dieser Fragen haben wir die Brustepithelzellen von transgenen Mäusen, die eine deregulierte EphB4- oder Ephrin-B2-Expression zeigen, isoliert und in vier definierte Subpopulationen getrennt: lumbale und basale Vorläufer, bipotente Vorläufer und die Stammzellen selbst. Von jeder dieser Populationen haben wir ein Genexpressionsprofil erstellt und die transgenen Zellen mit normalen Kontrollepithelzellen verglichen.

Unsere Experimente haben gezeigt, dass vor allem Komponenten des Wnt-Signalübermittlungswegs, sowie der Östrogenrezeptor durch die aberrante EphB4- oder Ephrin-B2-Expression beeinträchtigt wurde. Der Östrogenrezeptor ist der hauptsächliche Induktor der Proliferation im adulten Brustepithel, während die Signale der Wnt-Wachstumsfaktoren in eine Vielzahl morphogenetischer Prozesse involviert sind, wie das Festsetzen von Gewebegrenzen oder die Mustergebung. Interessanterweise fanden wir die grössten Veränderungen in der Stammzellpopulation und in den bipotenten Vorläuferzellen, die beide selbst keine Expression der beiden Transgene aufweisen.

Diese Resultate zeigen, dass EphB4 und Ephrin-B2 ihre regulatorische Wirkung auf die Stammzellen indirekt via Aktivierung der Wnt-Signalkaskade und die Östrogenstimulierung ausüben. Wir haben damit einen Aspekt der für die Homöostase der Stammzellnische erforderlichen Signalmechanismen identifiziert, der sich als Angriffspunkt für eine stammzellspezifische therapeutische Intervention eignen könnte.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. phil. nat. Anne-Catherine Andres
Departement Klinische Forschung
Universität Bern
CH-3010 Bern
anne-catherine.andres@dkf.unibe.ch

Briskén Cathrin | **Wie Progesteron auf die Brust wirkt**
(KFS 2462-08-2009)

Mechanisms of action of progesterone in the human breast

Die weiblichen Sexualhormone steuern die Brustentwicklung und beeinflussen das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Es wurde zum Beispiel gezeigt, dass Frauen, die im Rahmen einer Hormonersatztherapie, Östrogene und ein künstliches Progesteron (Progestin) einnehmen, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben. Leider ist es schwer, die Wirkung der Hormone auf die Brust zu erforschen. Aus Gründen, die wir bis anhin nicht erklären können, verlieren frisch isolierte Brustzellen die Hormonrezeptoren, sobald man sie im Labor wachsen lässt. Mausmodelle sind sehr nützlich, doch die Tumoren, die in der Brustdrüse der Maus wachsen, unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von den meisten menschlichen Brustkrebstypen.

Wir haben frisches Brustgewebe von Frauen, die sich einer Reduktionsmammaplastik (Brustverkleinerung) unterziehen (ohne Brustkrebs in der Anamnese) untersucht und Gewebemikrostrukturen entwickelt, welche die natürliche Umgebung der Brustzellen sogar im Labor weitestgehend erhalten.

Wir haben dabei festgestellt, dass Progesteron das Zellwachstum in der normalen Brust stimuliert. Zellen in den Milchgängen produzieren und sezernieren ein Protein namens RANKL in grossen Mengen, wenn sie mit Progesteron stimuliert werden. RANKL ist wie ein Lautsprecher, den das Progesteron nutzt, um den Brustzellen mitzuteilen, dass sie sich teilen sollen. Wenn die Zellen wiederholt mit Progesteron stimuliert werden, nimmt das Brustkrebsrisiko zu. Man kann den Progesteronrezeptor mit neuen Präparaten blockieren. Zum Blockieren von RANKL steht ein neues Medikament namens Denosumab zur Verfügung. Denosumab wird in der Klinik bereits bei verschiedenen Knochenkrankungen angewendet.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. Cathrin Briskén
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
cathrin.briskén@epfl.ch

Brown Steven A. | **Die innere Uhr, der Zellzyklus und Krebs: Zusammenhänge und mögliche Therapieimplikationen** (KFS 2642-08-2010)

The mechanism of cancer and circadian clock interactions and its usefulness in the design of therapeutic strategies

Die innere Uhr und der Zellzyklus, zwei zellautonome zyklische Vorgänge, interagieren komplex. Die innere Uhr hat Einfluss auf den Fortgang des Zellzyklus, läuft aber auch unabhängig von ihm. Störungen der inneren Uhr und des Zellzyklus können zu Krebs führen. In unserem Projekt haben wir den Mechanismus, der dieser Interaktion zugrunde liegt, untersucht, um herauszufinden, ob und wie man diese Interaktion ausnutzen kann, um bestehende Therapieansätze zu verbessern.

Studienziel

Zunächst haben wir untersucht, ob Zellen aus Biopsien von Glioblastomen sowie Glioblastomzelllinien, sich in solche mit und ohne funktionierende Uhr aufteilen lassen. Dann haben wir untersucht, welchen Einfluss diese Dichotomie auf das Tumorwachstum und die Physiologie hat, also welche funktionellen Konsequenzen sich daraus ergeben.

Methode und Vorgehen

Mithilfe von Biolumineszenz-Reportern haben wir in einem ersten Schritt die zellautonomen Rhythmen verschiedener Gliomazelllinien und -zellen aus Tumorbiopsien charakterisiert, um zu verstehen, wie die innere Uhr durch die onkogenen Veränderungen in diesen Tumorzellen beeinflusst wird. In einem zweiten Schritt wurden rhythmische Tumorzelllinien mit solchen ohne funktionsfähige innere Uhr verglichen. Das Wachstum der Tumore und die Genexpression von Uhren- und Zellzyklusgenen dieser beiden Tumore wurde dann im Tiermodell beobachtet.

Ergebnisse

In vitro konnten wir feststellen, dass die aus einigen Tumorbiopsien gewonnenen Zellen eine funktionierende Uhr hatten, während andere, selbst Tumoren gleichen Grades, keine rhythmische Genexpression zeigten. Im Tiermodell haben wir dann aber überraschend festgestellt, dass Tumore mit und ohne eigene innere Uhr gleich schnell wachsen. Daraus ergibt sich, dass die innere Uhr des Tieres die Genexpression und damit auch das Wachstum des Tumors steuert, selbst dann, wenn er keine eigene innere Uhr hat.

Potenzieller Nutzen für Patienten

Wenn die Zellteilung im Tumor – und damit sein Wachstum – tatsächlich durch die innere Uhr gesteuert wird, dann ergibt sich daraus, dass die Stärkung der inneren Uhr zur Optimierung der Zeitpunkte für den Beginn einer heute zur Verfügung stehenden Chemo- und Radiotherapie führen kann.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Steven A. Brown
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Zürich
CH-8057 Zürich
steven.brown@pharma.unizh.ch

Christofori Gerhard | **Kontrolle der Genfunktion während der bösartigen Krebsentwicklung**

(KLS 2535-02-2010)

The functional role of the transcription factors Dlx2 and Lhx2 in epithelial-mesenchymal transition (EMT) and in malignant tumour progression

Die vorwiegende Ursache für den Tod von Krebspatienten liegt in der Bildung von Tochtergeschwulsten in entfernten Organen, sogenannte Metastasen. Metastasen entstehen dadurch, dass sich Krebszellen vom ursprünglichen Primärtumor lösen und als einzelne Zellen oder als Zellgruppe in andere Organe gelangen. Normalerweise bleiben Zellen im Körper an ihrem Platz, wo sie sich mithilfe von Haftmolekülen aneinander und an der extrazellulären Substanz festhalten. Krebszellen lernen jedoch, wie sie sich aus diesen Bindungen lösen und in das umliegende Gewebe sowie in Blut- oder Lymphgefässe einwandern können. Dieser Übergang von sesshaften, hoch ausgedehnten Zellen in wandernde, invasive und wenig strukturierte Zellen wird auch epithelial-mesenchymale Transition (EMT) genannt.



Fotogramm / Erle, 2011

und scheint in der Verteilung von Krebszellen im Körper und im Entstehen von Metastasen eine wichtige Rolle zu spielen. EMT ist ein vielstufiger Prozess, der mit einer fundamentalen Änderung der Zellmorphologie und einer Vielzahl genetischer Programme einhergeht. Die molekularen Regelkreise, die diesen Vorgang steuern, sind jedoch noch wenig verstanden.

In diesem Projekt haben wir kultivierte Zellen und transgene Mausmodelle dazu eingesetzt, die wichtigen Knotenpunkte der Regulation von EMT zu identifizieren und ihren funktionellen Beitrag zu EMT und zur Metastasenbildung zu charakterisieren. Insbesondere haben wir die Funktion der Transkriptionsfaktoren *Dlx2* und *Lhx2* untersucht, welche die zeitlich aufeinanderfolgenden Schritte von EMT durch die Aktivierung spezifischer Gene einleiten und dadurch die Wanderung und Metastasenbildung von Krebszellen bewirken. Wir haben auch mögliche Korrelationen zwischen der Expression dieser Transkriptionsfaktoren und der von ihnen regulierten Gene während der Metastasenbildung in Patienten untersucht.

Wir haben festgestellt, dass beide Faktoren für Zellwanderung und Metastasenbildung benötigt werden. Dabei scheint *Dlx2* für das Überleben der Zellen während der Metastasenbildung verantwortlich zu sein, indem es die TGF β -vermittelte Zellzyklusarretierung verhindert und darüber hinaus den EGF-Rezeptor und damit Überlebenssignale aktiviert. *Lhx2* seinerseits stimuliert vor allem die Expression des Wachstumsfaktors PDGF-B, der in einem autokrinen Signalweg die Zellwanderung und Metastasenbildung aktiviert und in einem parakrinen Signalweg für die Reifung von Blutgefäßen und für das primäre Tumorstromwachstum verantwortlich ist.

Projektverantwortlicher
 Prof. Dr. phil. Gerhard Christofori
 Institut für Biochemie und Genetik
 Departement Biomedizin
 Universität Basel
 CH-4058 Basel
gerhard.christofori@unibas.ch

Constam Daniel | Bedeutung von Activin für die Metastasierung von Pigmentzelltumoren

(KFS 2487-08-2009)

Role of activin signalling in metastatic melanoma

Studienziel

Für Melanome, die Metastasen bilden, sind die Prognosen schlecht: Es ist die tödlichste Form von Hautkrebs. Welche Faktoren die Absiedlung von Metastasen verursachen, ist derzeit noch unklar. Activin und verwandte Wachstumsfaktoren, die in gesunden Geweben u.a. die Entwicklung von Stammzellen steuern, findet man häufig auch in Melanomen und anderen Krebsarten, besonders im Stadium der Metastasierung. Wir untersuchten deshalb, ob und auf welche Weise solche Faktoren das Fortschreiten von Melanomen begünstigen.

Vorgehen

Mithilfe von genetischen Methoden prüften wir den Einfluss von Activin auf transplantierte Melanome in Mäusen. Zudem untersuchten wir, ob Activin die Krebszellen direkt beeinflusst oder indirekt durch eine Veränderung in gesunden Zellen aus der Mikroumgebung der Tumore.

Resultate

In immungeschwächten Mäusen bildeten menschliche Melanomzellen unabhängig von Activin erfolgreich Metastasen. Activin erwies sich aber als verantwortlich für einen beträchtlichen Gewichtsverlust durch Muskelschwund in Übereinstimmung mit einer hemmenden Funktion in Muskelstammzellen. Auch in Mäusen mit normaler Immunabwehr verursachte Activin Muskelschwund, aber hier gepaart mit einer drastischen Beschleunigung des Tumorwachstums und vermehrter Absiedlung von Metastasen in die Lunge. Demzufolge fördert Activin die Bildung von Melanomen indirekt, indem es die Tumorabwehr durch das Immunsystem beeinträchtigt. Der direkte Einfluss von Activin auf die Krebszellen selber spielte im Vergleich dazu nur eine untergeordnete Rolle.

Relevanz

Die Entstehung von Metastasen und der systemische Kräfteverlust sind massgeblich verantwortlich für die durch Krebs verursachte Mortalität. Was diese Prozesse verursacht, ist auf molekularer Ebene aber noch nicht genügend bekannt, um gezielte Therapien zu entwickeln. Eine Häufung von genetischen Veränderungen in Krebszellen begünstigt zudem die rasche Entstehung von Resistenz gegen potenzielle Medikamente.

Unsere neuen Befunde bedeuten, dass bestehende oder künftige Activin-blockierende Substanzen zumindest einem Teil der Melanompatienten helfen könnte, körpereigene Abwehrfunktionen gegen den Tumor zu reaktivieren. Zudem erscheint bei solchen Medikamenten die Entstehung von Resistenz unwahrscheinlich, da Activin nicht nur auf sich stetig verändernde Krebszellen wirkt, sondern primär auf genetisch stabile Zellen des Immunsystems.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Daniel Constam
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
daniel.constam@epfl.ch

Gönczy Pierre | Etudier la duplication du centrosome pour découvrir de nouveaux médicaments

(KLS 2584-02-2010)

Mechanisms of centrosome duplication: from model organism towards therapeutic opportunities

Nous avons focalisé l'essentiel de notre étude sur l'analyse de deux protéines, HsSAS-6 et CPAP, qui sont nécessaires à la duplication des centrosomes, un processus qui est essentiel pour la prolifération cellulaire et qui est souvent aberrant dans les cellules cancéreuses.

Objectif de l'étude

Le centrosome comprend deux centrioles et est l'organite qui assure l'organisation des microtubules dans les cellules animales. La duplication du centrosome a lieu uniquement dans les cellules prolifératives et est nécessaire à une division cellulaire correcte. Les cellules cancéreuses ont fréquemment des anomalies dans le nombre ou la structure des centrosomes. Par conséquent, la duplication du centrosome offre des opportunités thérapeutiques dans la lutte contre le cancer.

Méthodes et procédés

Nous avons combiné les avantages de deux systèmes expérimentaux, le nématode *C. elegans* et les cellules humaines en culture, pour obtenir de nouvelles informations concernant les mécanismes de la duplication des centrosomes, en analysant en particulier les protéines HsSAS-6 et CPAP.

Résultats de l'étude

Chez *C. elegans*, nous avons commencé l'étude des conséquences engendrées par un nombre ou une structure centriolaire anormale dans une lignée de cellules souches. Par ailleurs, nous avons analysé en détail la manière dont HsSAS-6 et CPAP contribuent à la formation des centrioles dans des cellules humaines en culture. D'autre part, utilisant pour cela des méthodes de protéomique, nous avons identifié des protéines associées à HsSAS-6 et qui pourraient moduler sa fonction dans les cellules saines ainsi que dans les cellules tumorales. A terme, nous escomptons que cette recherche débouche sur l'identification de nouveaux médicaments qui ciblent préférentiellement des cellules qui prolifèrent avec des anomalies des centrosomes, comme c'est le cas de nombreuses cellules cancéreuses.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Pierre Gönczy
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
pierre.gonczy@epfl.ch

Grassi Fabio | «Purinergic signaling» dans la physiopathologie de l'infiltration du système nerveux central au cours de leucémie à cellules T (KFS 2445-08-2009)

Purinergic signalling in the pathophysiology of central nervous system infiltration in T-cell leukaemia

L'adénosine triphosphate (ATP) est généralement confinée à l'intérieur de la cellule où elle constitue la source d'énergie chimique pour les fonctions cellulaires. L'ATP est également libérée par les cellules comme molécule de

signalisation. L'ATP extracellulaire régule la prolifération et l'activité de la cellule T par les récepteurs purinergiques P2, mais peut également promouvoir la mort cellulaire.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était d'examiner si l'inhibition pharmacologique des récepteurs P2 pourrait être utile dans le traitement de la leucémie T lymphoblastique aiguë (T-ALL) et lutter contre l'infiltration du système nerveux central, une complication dramatique de la T-ALL.

Méthode et procédé

Nous avons testé *in vitro* l'effet de l'ATP oxydée (oATP), un inhibiteur des récepteurs P2, sur la prolifération des cellules T-ALL de souris atteintes de leucémie. Dans la population de cellules leucémiques, seul un petit sous-ensemble de cellules souches cancéreuses peut initier, maintenir et régénérer la leucémie après transplantation de cellules souches. La niche hématopoïétique de la moelle osseuse constitue un réservoir de cellules souches T-ALL. Nous avons étudié si l'antagonisme purinergique pouvait contrôler les cellules souches hématopoïétiques et l'auto-renouvellement dans la moelle osseuse. Enfin, nous avons testé un traitement avec oATP *in vivo* chez des souris immunodéficientes auxquelles des cellules T-ALL avaient été transplantées.

Résultats de l'étude

Le traitement avec oATP a inhibé l'expansion de cellules T-ALL *in vitro*, ce qui suggère que l'ATP contribue à l'expansion de T-ALL via les récepteurs P2. Nous avons montré que l'oATP diminue le nombre de cellules en prolifération dans la niche hématopoïétique de la moelle osseuse, qui est exploitée par les cellules souches T-ALL, ce qui indique que l'activation P2 contribue à la leucémogénèse. La stimulation des récepteurs P2 par l'ATP peut à son tour provoquer la libération d'ATP. L'autoperpétuation de l'activité P2 dans les cellules souches T-ALL pourrait jouer un rôle important dans la production chronique des cellules leucémiques. Le traitement *in vivo* avec oATP a révélé l'importance de la niche de la moelle osseuse pour la prolifération des cellules T-ALL qui prélude l'infiltration du système nerveux central par la leucémie.

Bénéfices potentiels pour les patients

Ce projet a révélé l'importance de l'ATP dans la régulation du potentiel leucémogène de cellules T-ALL résidant dans la moelle osseuse et la moelle osseuse comme site important pour la progression de la forme neuropathologique de la maladie.

Responsable de l'étude
Dr Grassi Fabio
Istituto di ricerca in biomedicina (IRB)
CH-6500 Bellinzona
fabio.grassi@irb.unisi.ch

Hall Jonathan | **Die pre-let-7-Biogenese als Ziel in der Krebsbehandlung** (KFS 2648-08-2010)
Targeting pre-let-7 biogenesis in cancer

Viele menschliche Krebsarten entstehen durch eine Fehlregulation der microRNA-Expression. Daher stellt die Klasse der microRNA einen neuen therapeutischen Angriffspunkt in der Behandlung von Krebserkrankungen dar.

Die Reifung von microRNA wird von verschiedenen Proteinen reguliert. Die Interaktion zwischen dem RNA-bindenden Protein Lin28 und der let-7-microRNA-Vorstufe, dem sogenannten «precursor», spielt eine sehr wichtige Rolle in der Entwicklung verschiedener Krebsarten. Kürzlich publizierte Studien zeigen, dass spezifische Tumoren übermässig viel Lin28-Protein enthalten, das den let-7-Precursor bindet und damit zu dessen Abbau beiträgt. Let-7 ist für ein kontrolliertes, nicht-onkogenes Zellwachstum mitverantwortlich.

Ziel des Forschungsprojekts war es, molekulare Inhibitoren der oben erwähnten Interaktion zu finden. Dazu synthetisierten wir kurze Antisense-Oligonukleotide, die total komplementär zu let-7 sind und daher den Precursor vor einer Bindung mit Lin28 schützen. Eine grosse Anzahl Antisense-Oligonukleotide wurden auf ihre Bindungsaffinität zum let-7-Precursor getestet. Die potentesten Antisense-Oligonukleotide wurden anschliessend in verschiedenen Arten von Leberkrebszellen getestet. Dabei konnten wir mit verschiedenen Nachweismethoden zeigen, dass die Bindung von Lin28 zum let-7-Precursor inhibiert wird und daher ein Abbau von let-7 nicht mehr stattfindet. Dies führt zu einer Erhöhung des zelleigenen let-7 und zeigt sich in einem Wachstumsstopp der Krebszellen. Die identifizierten Antisense-Oligonukleotide stellen einen interessanten, neuartigen Weg dar, wie Krebsarten mit einer fehlregulierten Lin28-let-7-Interaktion behandelt werden könnten.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Jonathan Hall
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
ETH Zürich
CH-8093 Zürich
jonathan.hall@pharma.ethz.ch

Hynes Nancy | **Die Rolle des Knochenmarks als Nische für die Metastasierung von Brustkrebs sowie für die Therapieantwort** (KFS 2743-02-2011)
Role of the bone marrow niche in breast cancer metastasis and therapy response

Brustkrebsmetastasen, die häufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle, sind nicht behandelbar. Um Methoden, die zur Entdeckung neuer Therapien führen könnten, zu etablieren, haben wir Mausmodelle häufiger Brustkrebstypen geschaffen, die Knochenmetastasen zeigen. Um Unterschiede zwischen diesen Knochenmetastasen und den primären Brusttumoren zu entdecken, wurde die Genexpression in beiden Fällen bestimmt und unterschiedlich exprimierte Gene wurden identifiziert.

Das Gen ID1 ist ein interessantes Beispiel unter den unterschiedlich stark transkribierten Genen, denn seine Expressionswerte sind in den Knochenmetastasen signifikant höher als in den primären Brusttumoren. ID-Proteine (ID: Inhibitor of Differentiation/DNA Binding) sind negative Regulatoren der Helix-loop-helix-Transkriptionsfaktorfamilie, die auch für die Differenzierung von verschiedenen Zelltypen benötigt wird. Die ID1-Expression korreliert mit unterdifferenzierten Phänotypen, hoher Bösartigkeit und schlechter klinischer Prognose bei Patientinnen mit Brustkrebs. Darum könnte ID1 für die Knochenmetastasenentwicklung verantwortlich sein. Wir testen diese Hypothese, indem wir Tumorzellen, die durch einen «knock-

down» weniger ID1 exprimieren, in Knochen einführen und ihr Metastasierungspotenzial messen.

Parallel dazu haben wir auch analysiert, wie verschiedene Zellsubpopulationen im Knochenmark von Tumorzellen beeinflusst werden können. Endotheliale, osteoblastische und mesenchymale Knochenmarkszellen von Mäusen, mit oder ohne Knochenmetastasen, wurden durch FACS (fluorescence-activated cell sorting) isoliert. Die Genexpression wurde dann gemessen und Gene, die entweder positiv oder negativ mit der Präsenz von Knochenmetastasen korrelierten, wurden identifiziert. Anhand einer «ingenuity pathway»-Analyse bestimmten wir dann Signalwege, die in den verschiedenen Stromazellspopulationen aktiv sind, wenn sich Tumorzellen im Knochenmark aufhalten. Diese Analyse wird es unserem Labor in Zukunft erlauben, im erwähnten Mausmodell neue und spezifische Inhibitoren zur Knochenmetastasenbehandlung zu testen.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. Nancy Hynes
Friedrich Miescher Institut für
biomedizinische Forschung (FMI)
CH-4058 Basel
nancy.hynes@fmi.ch

Meraldi Patrick | Wie kann die Überexpression des Aurora-A-Onkogens den Spindel-«Checkpoint» ausser Kraft setzen? (KFS 2707-08-2010)

How does overexpression of the Aurora-A oncogene override the spindle checkpoint?

Amplifikation oder Überexpression des Aurora-A-Gens wird häufig in humanen Krebserkrankungen beobachtet und wurde in Krebspatienten mit einer Resistenz gegenüber Taxanen, eine der wichtigsten Klassen von Anti-Krebsagenzien, assoziiert.

Aurora A ist eine Proteinkinase. Sie kontrolliert den Eintritt in die Mitose und die Formierung der bipolaren Spindel, jener Struktur, welche die Schwesterchromatiden während der Zellteilung trennt. Die pathologischen Effekte einer Aurora-A-Überexpression sind jedoch bis anhin weniger gut verstanden. Die meistgenannte Hypothese ist, dass eine erhöhte Aurora-A-Kinaseaktivität zu einem Defekt des Spindel-«Checkpoints» führt, ein mitotischer Überwachungsmechanismus, der den Austritt aus der Mitose bei Bestehen von fehlerhaften Bindungen der Chromosomen an die mitotische Spindel verhindert. Erfolgversprechend sind daher Aurora-A-Kinase-Inhibitoren, eine neue Klasse von Arzneimitteln, die gegenwärtig als Krebsmedikamente in klinischen Studien getestet werden.

Unser Ziel war es, zu verstehen, wie die Überexpression der Aurora-A-Proteinkinase den Spindel-«Checkpoint» auf molekularer Ebene beeinflusst. Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Studien, die zeigen, dass eine Überexpression von Aurora A zu Fehlern der Chromosomentrennung während der Zellteilung führt. Zu unserer Überraschung fanden wir heraus, dass die Überexpression von Aurora A die Genauigkeit der Zellteilung auch dann beeinträchtigt, wenn Aurora A keine Kinaseaktivität besitzt. Zudem fanden wir heraus, dass die Aurora-A-Überexpression den Spindel-«Checkpoint» nicht ausser Kraft setzt. Vielmehr führt die Überexpression von Aurora A zu Chromosomenbrücken, feinen Fäden von DNA, welche die sich teilenden Chromosomenmassen auch während der Zellteilung ver-

binden. Derartige Chromosomenbrücken können die Zellteilung behindern und zu Zellen mit der doppelten Menge an Chromosomen führen. Dies weist auf einen neuen Mechanismus hin, durch den Aurora A sich teilende Zellen schädigt.

Unser aktuelles Ziel ist es, zu verstehen, wie eine Überexpression von Aurora A in DNA-Brücken geschehen kann. Ausserdem deuten unsere Daten darauf hin, dass Aurora A-Kinase-Inhibitoren wohl nicht in der Lage sind, Aurora-A-überexprimierende Zellen anzusteuern, denn es scheint, dass die Überexpression von Aurora A die Mitose in einer kinaseunabhängigen Weise beeinflusst.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Patrick Meraldi
Centre médical universitaire (CMU)
Université de Genève
CH-1211 Genève
patrick.meraldi@unige.ch

Michielin Olivier | Conception rationnelle de nouveaux récepteurs de cellules cytotoxiques pour l'immunothérapie du mélanome (KFS 2555-02-2010)

Rational design of anti-MART-1 TCR sequences for adoptive transfer immunotherapies

L'immunothérapie du cancer par transfert adoptif repose sur la capacité des cellules tueuses T du système immunitaire de reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Ce phénomène est dû à un récepteur, appelé TCR, qui reconnaît spécifiquement un antigène cancéreux présenté à la surface d'une cellule anormale par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), initiant ainsi une cascade d'événements biologiques qui aboutiront à la destruction finale de la cellule cancéreuse. L'immunothérapie du cancer par transfert adoptif consiste à prélever des cellules tueuses chez le patient, à les multiplier *ex vivo*, puis à les réinjecter au patient pour créer une réponse immunitaire contre la tumeur.

L'objectif de ce projet était de modifier la structure d'un TCR se liant spécifiquement à des cellules de mélanome en utilisant une méthode d'ingénierie des protéines assistée par ordinateur, afin d'optimiser la reconnaissance des cellules cancéreuses et leur destruction. Nous avons développé une nouvelle méthode basée sur la structure 3D du complexe TCR/antigène et sur la simulation d'énergie de liaison avec laquelle nous avons pu modifier un TCR ciblant un antigène cancéreux appelé NY-ESO-1. Nous avons obtenu un accroissement de la force de liaison TCR/antigène cancéreux d'un facteur 150. Nous avons aussi montré que, en modifiant les cellules tueuses T de patients pour qu'elles expriment ces nouveaux TCR, il était possible d'augmenter considérablement la réponse immunitaire *in vitro* contre des cellules du mélanome.

Dans ce projet, nous avons utilisé cette méthode pour modifier rationnellement un TCR ciblant un autre antigène cancéreux très courant dans le mélanome, i.e. Melan-A. Nous avons choisi de modifier en particulier le TCR Mel5, dont la structure 3D en complexe avec l'antigène Melan-A présenté par le CMH HLA-A*0201 était disponible. Nous avons conçu 26 mutations susceptibles d'accroître la reconnaissance TCR/antigène. Ces mutants furent produits et testés par titration ELISA et comparés au TCR naturel. 19 des 26 mutants se sont avérés plus actifs que ce dernier.

Grâce à ce succès, nous disposons maintenant d'un ensemble de TCR optimisés reconnaissant spécifiquement plusieurs antigènes du mélanome, et qui pourraient s'avérer d'une importance majeure pour l'amélioration de l'immunothérapie du cancer par transfert adoptif.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Olivier Michielin
Département d'oncologie
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1011 Lausanne
olivier.michielin@unil.ch

Ochsenbein Adrian F. | **Immunkontrolle der Stammzellen der chronischen myeloischen Leukämie**

(KLS 2342-02-2009)

Immunogenicity of chronic myeloid leukaemia stem cells

Die chronisch-myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale myelo-proliferative Erkrankung, die von der Transformation einer hämatopoietischen Stammzelle ausgeht. Dadurch entstehen sogenannte Leukämienstammzellen (LSC). LSC sind resistent gegen verschiedene bisherige Therapieformen wie Imatinib, Bestrahlung oder Chemotherapie. Eine Heilung der Erkrankung setzt jedoch die Eliminierung der LSC voraus.

Wir etablierten ein Mausmodell einer CML-ähnlichen Erkrankung durch retrovirale Transduktion von Knochenmarkzellen mit dem Onkogen BCR/ABL. Wir konnten zeigen, dass Leukämie-spezifische zytotoxische T-Zellen (CTL) aktiviert werden. Diese CTL können einen Grossteil der differenzierten Leukämiezellen eliminieren. Im Gegensatz dazu steigt jedoch die Anzahl der LSC nach einer Therapie mit spezifischen CTL an.

Wir haben zwei Mechanismen gefunden, wie CTLs zu einer Vermehrung der LSC führen. Als Erstes haben wir die Rolle der CD27-Signaltransduktion in der Leukämieentwicklung untersucht. CD27 ist ein bekanntes Co-Stimulationsmolekül, das bei den T-Zellen zu Proliferation und Effektorfunktion führt. Wir konnten zeigen, dass LSC CD27 exprimieren und die CD27-Signaltransduktion bei LSC deren Proliferation und die Differenzierung zu malignen Granulozyten fördert. Da der Ligand für CD27 (CD70) nur auf aktivierten Lymphozyten und auf ausgereiften dendritischen Zellen exprimiert wird, führt das adaptive Immunsystem somit zu einer Progression der Leukämie. Entsprechend kann durch eine Blockierung der CD27/CD70-Interaktion die Leukämieprogression verhindert werden.

In einer zweiten Studie konnten wir zeigen, dass aktivierte CTL grosse Mengen des Zytokins Interferon-gamma produzieren, wenn sie direkt in eine Maus mit einer fortgeschrittenen Leukämie injiziert werden. Dieses Zytokin führte ebenfalls zu einer Vermehrung der LSC. Entsprechend ist eine Immuntherapie mit CTL am wirksamsten, wenn sie nach einer Reduktion der Leukämie durch eine Chemotherapie oder in Kombination mit einer Interferon-gamma-blockierenden Therapie durchgeführt wird.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Adrian F. Ochsenbein
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
adrian.ochsenbein@insel.ch

Pertz Olivier | **Das Abtasten der Nachbarzellen hält die Krebszellen an Ort und Stelle** (KFS 2485-08-2009)

A Slit/Robo signalling pathway regulating contact-mediated repulsion during cell migration: implications of its deregulation for the acquisition of an invasive phenotype during breast cancer

Gesunde Zellen werden durch die konstante Wechselwirkung mit ihrer Umgebung in der richtigen Anordnung innerhalb eines Gewebes gehalten. Das Abtasten der benachbarten Zellen und die Wahrnehmung von Abstoßungssignalen blockiert die Zellbeweglichkeit. Metastasierende Zellen hingegen erlangen die Fähigkeit, sich aus dem Zellverband zu lösen, zwischen benachbarte Zellschichten einzudringen und schliesslich entfernte Organe zu befallen. Somit könnte die Fähigkeit, Nachbarzellen korrekt wahrzunehmen, der Invasivität vorbeugen. Das Ziel dieses Projekts ist die Identifizierung von Signalwegen, die Abstoßungssignale hervorrufen und/oder wahrnehmen.

Im Rahmen dieses Projekts wurde der Slit-Robo-srGAP-Signalweg als ein Regulator der Zell-Zell-Abstoßung identifiziert. Dieser Signalweg funktioniert folgendermassen: Das extrazelluläre Protein Slit bindet an Robo-Rezeptoren, die in der Plasmamembran verankert sind. Daraufhin wird Robo aktiviert, welches das Signal ins Innere der Zelle übermittelt, was wiederum zur Aktivierung von srGAP führt. srGAP-Moleküle veranlassen den Umbau des Cytoskeletts, was letzten Endes die Zell-Zell-Abstoßung einleitet.

Wenn man die Mengen von Slit-, Robo- oder srGAP-Proteinen in der Zelle verringert, so führt das zu längerer Kontaktdauer sowie zu grösserer Überlappung zwischen den Zellen. Diese Zellen können sich nicht mehr abtasten und unterwandern somit benachbarte Zellen sehr effizient. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Proteine Slit und srGAP spezifisch an der Front von sich bewegenden Zellen vorhanden sind. Das bedeutet, dass migrierende Zellen bereits lange auf Zusammenstösse vorbereitet sind, bevor diese tatsächlich eintreffen. Diese Kollisionsmaschinerie funktioniert somit als eine Art «Stosstange», die unbeabsichtigte Zellbewegungen unterdrückt. Dies könnte ein weiterer Mechanismus sein, der in der Bildung von Metastasen eine wichtige Rolle spielt. In der Tat wurden bereits wissenschaftliche Berichte veröffentlicht, die eine Deregulierung des Slit-Robo-Signalwegs in menschlichen Tumoren belegen. Allerdings sind die dahinterstehenden Mechanismen noch immer nicht vollständig aufgeklärt worden. Deshalb ist das Verständnis dieser Mechanismen in der Metastasierung für eine erfolgreiche Krebstherapie entscheidend.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Olivier Pertz
Institut für Biochemie und Genetik
Departement Biomedizin
Universität Basel
CH-4058 Basel
olivier.pertz@unibas.ch

Pruschy Martin | **Unterschiedliche biologische Wirksamkeit von Protonen- versus Photonenradiotherapie: Implikationen für neue Indikationen und Kombinationstherapien** (KFS 2551-02-2010)

Differential response to proton versus photon radiotherapy: biological implications for new indications and combined treatment concepts

Gegenüber der klassischen Radiotherapie mit Photonen kann mit der Protonentherapie ionisierende Strahlung gezielter auf den Tumor ausgerichtet werden, was die Applikation höherer Energiedosen und die Schonung des den Tumor umgebenden Normalgewebes erlaubt. Es fehlen jedoch solide radiobiologische Untersuchungen, die neue klinische Indikationen stützen, speziell bei Kombinationstherapien.

Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit dem Paul Scherrer Institut durchgeführt, das weltweit führend in der Entwicklung der Protonentherapie ist. Wir haben in streng definierten Zellsystemen spezifische physikalische und molekulare Parameter untersucht, welche die relative biologische Effektivität der Protonenbestrahlung beeinflussen. Dabei identifizierten wir, dass Zellen, die einen speziellen DNA-Reparaturdefekt aufweisen, eine besonders hohe Sensibilität auf Protonenstrahlung aufweisen.

Diese Ergebnisse sollen nun in diesem weitergeführten Projekt klinisch ausgetestet werden. Zudem liefern sie wichtige biologische Grundlagenerkenntnisse der Protonen-/Partikelinteraktion mit dem Gewebe.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. sc. nat. Martin Pruschy
Klinik für Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
martin.pruschy@usz.ch

Radtke Freddy | **Kandidatengene beim Melanom – genetische Untersuchungen an einem Mausmodell** (KFS 2272-08-2008)

Candidate genes implicated in melanoma – genetic and developmental in vivo analysis

Melanome gehören zu den bösartigsten Hauttumoren. Sie entstehen aus entarteten Melanozyten. Melanozyten sind Pigmentzellen, die in der Haut, in Haaren, im Inneren des Ohrs oder Auges zu finden sind. Das bösartige Melanom hat in den letzten Jahren mit einer Wachstumsrate von >2 % zugenommen. Der fatale Verlauf dieser Krankheit ist auf eine hohe Metastasierungsrate zurückzuführen. Obwohl die häufigsten Melanom-assoziierten genetischen Veränderungen bekannt sind, bleibt die Therapie von metastasierten Melanomen eine sehr grosse Herausforderung. Es ist daher wichtig, ein besseres biologisches und mechanistisches Verständnis der Entstehung sowie der Tumorprogression zu erlangen, um bessere Therapien gegen das Melanom entwickeln zu können.

Studienziel

In diesem Projekt haben wir gezielt die Funktion von Kandidatengen (Notch und c-Myc) für die normale Melanozytenentwicklung sowie für die Entstehung und Progression des bösartigen Melanoms untersucht.

Methode und Vorgehen

Wir haben verschiedene genetische Mausmodelle verwendet und kombiniert, die es erlauben, Notch-Rezeptoren oder das Proto-Onkogen c-Myc spezifisch in Pigmentzellen oder Melanomen zu inaktivieren oder zu überexprimieren. Darüber hinaus haben wir Proteinlevels von c-Myc in Maus- und humanen Melanomproben mit der Aggressivität der Tumore korreliert.

Resultate

Unsere Experimente haben gezeigt, dass sowohl Notch-Signalisierung als auch das Gen c-Myc für die Entwicklung normaler Melanozyten in Haut und Haaren wichtig sind. Des Weiteren konnten wir eine wichtige Rolle für Notch in pigmentierten Strukturen des Auges aufzeigen, die den Augendruck regulieren. Der Verlust von Notch resultiert in okulärer Hypotonie, wohingegen zu starke Notch-Signalisierung eine Hypertonie im Auge verursacht.

Durch die Inaktivierung von c-Myc in einem genetischen Maus-Melanommodell konnte die essenzielle Rolle dieses Proto-Onkogens für die Entstehung sowie für den Erhalt des Melanoms etabliert werden.

Die Untersuchung der Proteinlevels von c-Myc in primären und metastasierten Melanomen von Maus und Mensch haben gezeigt, dass c-Myc in wesentlich stärkerer Masse in Metastasen vorhanden ist und mit der Aggressivität des Tumors korreliert. c-Myc-positive Tumorzellen haben darüber hinaus ein höheres Potenzial neue Tumore zu initiieren.

Relevanz

Unsere Untersuchungen in pigmentierten Strukturen des Auges haben neue Erkenntnisse über die Funktion von Notch im Auge erbracht. Die neu etablierten genetischen Mausmodelle stellen gute Modellsysteme dar, um Augenkrankheiten zu untersuchen, die durch die Veränderungen des inneren Augendrucks verursacht werden. Unsere Studien über c-Myc im Melanom weisen auf eine wichtige Rolle von c-Myc als diagnostischen und prognostischen Biomarker für die Tumorprogression und -aggressivität hin.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Freddy Radtke
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
freddy.radtke@epfl.ch

Ruiz i Altaba Ariel | **Rôle et prévalence de la voie de signalisation Sonic Hedgehog-Gli dans le cancer colorectal humain** (KFS 2359-02-2009)

Role and prevalence of hedgehog signalling in human colorectal cancer

Dans ce projet, nous essayons de déterminer le rôle de cette importante voie de signalisation dans le cancer du côlon. Dans les tumeurs, tout comme dans les tissus normaux, les cellules communiquent entre elles. Comprendre la nature de cette communication est de la plus haute importance pour appréhender le destin des tissus, dans notre cas les cancers, mais également pour élaborer des thérapies rationnelles et ciblées.

Il n'existe qu'une poignée de différentes voies de communication qui sont utilisées extensivement, mais de différentes façons, avec des intensités différentes et dans divers contextes. Pour notre part, nous nous focalisons sur la voie HEDGEHOG (HH)-GLI, qui est importante dans le développement embryonnaire, la construction de plusieurs tissus et leur maintenance chez l'adulte et dans de nombreux types de cancers.

Avant nos études, il était proposé que la voie HH-GLI n'était pas importante dans le cancer du côlon. Nos résultats ont prouvé l'inverse. Nous montrons que cette voie est grandement nécessaire pour la croissance tumorale et les métastases. Nous avons utilisé des échantillons provenant de patients que nous avons obtenus par nos collaborateurs chirurgiens, et avons montré que le blocage de l'activité de cette voie de signalisation *in vitro* et dans les greffes sur les souris (l'environnement le plus proche de celui du patient que l'on peut avoir dans un laboratoire) mène à une régression tumorale, que cela prévient les rechutes et aboutit à une mort des cellules cancéreuses. Surtout, nous montrons également que les cellules souches de cancer semblent également dépendre de cette voie de signalisation. Ces cellules seraient responsables du maintien de la croissance tumorale et de la dispersion locale et distale du cancer par la formation de métastases.

Par conséquent, nos résultats prouvent que la voie de signalisation HH-GLI joue un rôle dans les cancers du côlon humains ainsi que leurs cellules souches et donc ouvre la possibilité de les traiter avec des inhibiteurs de la voie HH-GLI. Puisque plusieurs compagnies ont développé et développent de tels inhibiteurs, nos données ouvrent la voie à des essais cliniques rationnels et bien conçus.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Ariel Ruiz i Altaba
Département de génétique médicale et
de développement
Faculté de médecine
Université de Genève
CH-1211 Genève 4
ariel.ruizaltaba@unige.ch

Schäfer Beat W. | **Vorklinische und mechanistische Untersuchung des FGFR4-Signalwegs in Rhabdomyosarkomen** (KLS 2784-02-2011)

Preclinical and mechanistic evaluation of FGFR4 signaling in rhabdomyosarcoma

Beim kindlichen alveolären Rhabdomyosarkom (aRMS) ist der FGF-Rezeptor 4 (FGFR4) durch verschiedene Mechanismen stark aktiviert. FGF-Rezeptoren steuern eine Reihe von Signalwegen in der Zelle, welche die therapeutische Wirkung von Medikamenten beeinflussen können. Ein vertieftes Verständnis dieser Signalwege kann helfen, die Resistenzmechanismen besser zu verstehen, um diese dann gezielt auszuschalten.

Studienziel

Die Charakterisierung der FGFR4-abhängigen Signalwege unter Behandlung mit verschiedenen Medikamenten, damit daraus neue therapeutische Schlüsse abgeleitet werden können.

Methode und Vorgehen

Acht aRMS-Zelllinien wurden mit verschiedenen etablierten oder neuen Medikamenten behandelt, wobei gleichzeitig der FGFR4-Signalweg durch Zugabe des Liganden bFGF aktiviert wurde. Anschliessend wurde die Induktion des zellulären Selbstmordprogramms mittels gängiger Tests untersucht. Unterschiede zwischen den Zelllinien wurden dann auf molekularer Ebene charakterisiert und in einer grossen Kohorte von 45 aRMS-Tumorbiospien mittels Genexpressionsanalyse und immunhistochemischen Färbungen überprüft.

Resultate

bFGF blockierte das zelluläre Selbstmordprogramm in einer Untergruppe der Zelllinien. Die beiden Untergruppen unterscheiden sich im molekularen Sensor, der den Zelltod aktiviert. In der Gruppe der Zellen, in welcher der Zelltod blockiert ist, ist dieser Sensor das Protein Bim oder Bad, in der nicht blockierten Gruppe das Protein Bmf. Der FGFR4-Signalweg kann durch eine Kombination von Mechanismen die Aktivität von Bim blockieren, während dies für Bmf nicht der Fall ist. Die beiden unterschiedlichen Zelltypen liessen sich auch in RMS-Tumoren nachweisen. Dabei kommen die beiden Zelltypen in den einzelnen Tumoren in unterschiedlicher Zahl vor. Nebst Tumoren, die praktisch nur aus dem einen oder anderen Zelltyp bestehen, gibt es auch solche mit einer Mischung der Zelltypen. Durch gezieltes Ausschalten des FGFR4 konnte der blockierende Einfluss auf den Zelltod in den Tumorzellen verhindert werden.

Relevanz für die Krebsforschung

Diese Studie zeigt zum ersten Mal, dass verschiedene Zelltypen mit unterschiedlichen Eigenschaften beim aRMS vorkommen. Künftige Therapien sollten daher beide Zelltypen angreifen. Bei Zellen mit aktivem FGFR4-Signalweg und blockiertem Selbstmordprogramm können FGFR4-Inhibitoren in Kombination eingesetzt werden, um das Therapieergebnis zu verbessern.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. sc. nat. Beat W. Schäfer
Abteilung Onkologie
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
CH-8032 Zürich
beat.schaefer@kispi.uzh.ch

Schär Primo | **DNA-Reparatur und epigenetische Stabilität beim Dickdarmkrebs** (KFS 2585-02-2010)

DNA repair, epigenetic stability, and CpG island hypermethylation in colorectal tumourigenesis

Krebs entsteht, wenn normale Körperzellen als Folge von genetischen Mutationen und epigenetischen Veränderungen entarten. Epigenetische Veränderungen betreffen chemische Modifikationen im Chromatin, die als Signale für das korrekte Ablesen der Gene dienen. Eine wichtige epigenetische Modifikation ist die Methylierung von Cytosinbasen in der DNA. Diese wird in gewebespezifischen Mustern angelegt, verändert sich aber dann in der Krebsentstehung. Oft entwickeln Krebszellen einen Methylationstyp, der sich durch die verbreitete Methylierung von normalerweise unmethylierten Stellen kennzeichnet und auf einen unbekannten Defekt im Methylierungssystem hindeutet. Unsere bisherige Forschung hat zur

Entdeckung geführt, dass ein durch die Thymin-DNA-Glykosylase (TDG) eingeleiteter DNA-Reparaturprozess der Hypermethylierung von Genpromotoren entgegenwirkt. Dieses Projekt untersucht, inwiefern eine Fehlfunktion dieses Systems für die fehlerhafte Methylierung von Genpromotoren in der Entstehung des Kolorektalkarzinoms (CRC) verantwortlich sein könnte.

Ziele der Studie

Die Ziele waren, die DNA-Methylierungsmuster von CRC zu definieren, die Expression von TDG und assoziierter Faktoren mit dem Methylatorphänotyp zu korrelieren und den Beitrag von TDG-abhängigen Prozessen zur Methylierungsstabilität von Genpromotoren zu testen.

Methoden

Genomische Analysen kombiniert mit bioinformatischen Auswertungen wurden eingesetzt, um DNA-Methylierungsmuster in der Dickdarmschleimhaut, im CRC und in CRC-Zelllinien zu bestimmen. Die Expression relevanter Demethylierungsfaktoren wurde auf mRNA- und Proteinebene bestimmt und die Assoziation von TDG und TET mit relevanten Genpromotoren wurde mittels Chromatinimmunpräzipitation geprüft.

Resultate

Unsere Daten erlauben erstmals, alters- und krebisbedingte DNA-Methylierungsveränderungen im Genom mit grosser Auflösung zu unterscheiden. Damit wurden über 800 Stellen identifiziert, an welchen der Methylierungsstatus zur Einschätzung des Risikos einer Krebsentwicklung genutzt werden kann. Wir konnten weiter zeigen, dass sich CRC mit und ohne Methylatorphänotyp primär in der Dichte und nicht in der Verteilung der fehlerhaften Methylierung unterscheiden, und dass die erhöhte Methylierung beim Methylatorphänotyp mit einer reduzierten Expression des TET-TDG-Systems einhergeht.

Relevanz

Diese Studie bietet wesentliche neue Erkenntnisse über die Rolle von DNA-Methylierungsveränderungen in der Entstehung des CRC. Sie identifiziert ein umfassendes Set von genetischen Elementen, die als Biomarker für die Früherkennung von krebisrelevanten Veränderungen in der Dickdarmschleimhaut dienen können, und sie beschreibt einen molekularen Mechanismus zur Erklärung des Methylatorphänotyps beim Dickdarmkrebs.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. phil. Primo Schär
Institut für Biochemie und Genetik
Departement Biomedizin
Universität Basel
CH-4058 Basel
primo.schaer@unibas.ch

Schorderet Daniel | **Le rétinoblastome: comprendre son développement pour trouver un traitement plus efficace** (KFS 2565-02-2010)

Retinoblastoma: understanding its development for better treatment

Le rétinoblastome est une tumeur maligne de la rétine qui se manifeste chez le jeune enfant. Le développement du rétinoblastome est dû à l'inactivation des deux allèles du gène RB1 ainsi qu'à des modifications génomiques et épigénétiques consécutives. Dans cette tumeur maligne, l'ex-

pression de nombreux gènes peut être modifiée, avec la surexpression de certains oncogènes et la sous-expression de certains gènes suppresseurs de tumeur. Toutes les modifications génomiques observées après l'inactivation de RB1 sont à l'origine d'une grande hétérogénéité tumorale et conduisent à la résistance des cellules cancéreuses.

Objectifs de l'étude

Cibler la mitochondrie, un élément clé de la cellule impliquée dans les différentes voies de mort cellulaires (apoptose, autophagie, nécroptose), avec de petites molécules thérapeutiques afin d'induire la mort des cellules tumorales. Mettre en évidence de nouveaux facteurs impliqués dans la phase de prolifération du rétinoblastome, afin de pouvoir, dans un deuxième temps, utiliser ces facteurs comme cibles pour développer de nouvelles molécules thérapeutiques.

Méthodes

Des modèles cellulaires et animaux sont utilisés pour étudier les voies de signalisation impliquées et les effets des nouvelles molécules identifiées.

Résultats

L'étude ciblant la mitochondrie a démontré que deux molécules, BIRO1 et ABT-737, induisent la mort de cellules dérivées de rétinoblastomes en culture. Dans les études *in vivo*, BIRO1 et ABT-737 sont injectés dans l'espace intravitréen chez des souris développant un rétinoblastome. ABT-737, seul, est incapable d'induire la mort des cellules tumorales, alors qu'en combinaison avec un inhibiteur de E2F, son effet délétère est augmenté. BIRO1 réduit la croissance tumorale, mais a malheureusement un effet secondaire important sur la rétine saine, induisant une mort des cellules rétinienne. Dans la deuxième partie du projet, plusieurs facteurs potentiellement impliqués dans le développement du rétinoblastome ont été identifiés. Leur rôle dans la progression de la tumeur est en cours d'étude dans des modèles cellulaires et un modèle de zebrafish (poisson zèbre).

Bénéfice potentiel pour les patients

L'identification de nouvelles molécules thérapeutiques devrait permettre un meilleur traitement des stades avancés de la maladie. De plus, le gène RB1 étant muté dans de nombreux autres types de cancer, ces molécules pourraient avoir un impact plus général en oncologie.

Responsable de l'étude
Prof. Dr med. Daniel Schorderet
Institut de recherche en ophtalmologie (IRO)
CH-1950 Sion
daniel.schorderet@irovision.ch

Schwaller Jürg | **Ursprung und molekulare Mechanismen der MLL-Leukämie** (KFS 2778-02-2011)

Dissecting the cellular origin and molecular targets in MLL acute leukaemia

Eine akute Leukämie mit MLL-Fusionsgenen (mixed lineage leukemia) kann in jedem Alter auftreten und ist oft mit einer schlechten Prognose verbunden. Experimentelle Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass MLL-Fusionen eine essenzielle Rolle in der Entstehung und Erhaltung der akuten Leukämie spielen. Genetische und biochemische Untersuchungen konnten wichtige molekulare Kofaktoren sowie Zielgene der MLL-Fusionen identifizieren.



Fotogramm / Drei Kreise, 2013

In unserem Projekt haben wir mittels eines neuen konditionalen und voll reversiblen Mausmodells für MLL-AF9-induzierte akute myeloische Leukämie (AML) die Rolle der Ursprungszelle für die Biologie und Klinik der Krankheit studiert. Dabei konnten wir zeigen, dass die Aktivierung von MLL-AF9 in den Blutstammzellen eine viel aggressivere Krankheit auslöst, als wenn man diese in reiferen Blutvorläuferzellen induziert. Durch Vergleichen der Genexpressionsmuster der Leukämie im Mausmodell mit Expressionsprofilen von Patienten mit einer AML konnten wir mehrere mit dem Ursprung assoziierte und klinisch relevante Zielgene definieren, die nun weiter funktionell validiert werden.

Zudem konnten wir zeigen, dass durch Aufbrechen der Interaktion zwischen der MLL-Fusion und einem Adapterprotein (lens epithelial-derived growth factor, LEDGF) die leukämischen Zellen selektiv im Wachstum gehemmt werden. Wir versuchen diese Beobachtungen nun auszunutzen, um selektiv anti-leukämische Hemmstoffe zu finden. Nebst der gezielten Interferenz mit dem MLL-Fusionskomplex haben wir auch mit funktioneller RNA-Interferenz nach potenziell pharmakologisch hemmbaren Pro-

teinkinasen gesucht, die zur Erhaltung der MLL-Leukämie wichtig sind. Hierbei konnten wir mehr als 50 mögliche Kandidaten identifizieren und in einem zweiten «screen» validieren. Fünf dieser Proteinkinasen werden nun in unseren Zell- und Tierleukämiemodellen als mögliche therapeutische Ziele weiter untersucht.

Unsere Experimente haben klar gezeigt, dass die Natur der Ursprungszelle die Biologie der von MLL-Fusionen induzierten akuten myeloischen Leukämie bestimmt. Dabei haben wir auch eine Vielzahl von Genen identifiziert, die nicht nur als mögliche prognostische Marker dienen können, sondern es auch erlauben, je nach Ursprung Therapieansätze zu suchen.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Jürg Schwaller
Departement Biomedizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
j.schwaller@unibas.ch

Thome-Miazza Margot | **Relevanz der Protease MALT1 in humanen Lymphomen** (KFS 2561-02-2010)

Analysis of the role of the protease MALT1 in human lymphomas

Die Aktivierung und anschliessende Vermehrung von Lymphozyten im Blut wird normalerweise durch die Detektion einer Infektion eingeleitet. Dieser Prozess ist in Lymphomen oder Leukämien durch Zellveränderungen gestört. Dadurch kommt es zu einer ungehemmten Vermehrung von Lymphozyten und zur Entwicklung von Lymphomen oder Leukämien.

Unser Ziel war die Erforschung der Bedeutung der Protease MALT1 in diesem Prozess, da MALT1 eine wichtige Rolle in der Lymphozytenvermehrung spielt. Durch den Vergleich von normalen mit aktivierten Lymphozyten konnten wir in der Vergangenheit zeigen, dass MALT1 nur in aktivierten Lymphozyten aktiv ist. Wir konnten ausserdem zeigen, dass MALT1 in einer speziellen Form dieses Lymphomtyps, der sogenannte ABC-Subtyp, überaktiv ist und durch die Hemmung der MALT1-Aktivität das Wachstum dieser Krebszellen *in vitro* gehemmt werden kann.

Ziel dieses Projekts war es, herauszufinden, ob die MALT1-Aktivität auch für andere Lymphome von Bedeutung ist, wie zum Beispiel für kutane T-Zell-Lymphome oder Lymphome, die durch das krebserregende Humane Herpesvirus-8 verursacht werden. In Zelllinien von kutanen T-Zell-Lymphomen konnte keine MALT1-Aktivität nachgewiesen werden. Jedoch war ein MALT1-Inhibitor toxisch für eine HHV-8-infizierte Lymphoma B-Zelllinie. Ausserdem konnten wir zwei virale Proteine des HHV-8 als MALT1-Substrate identifizieren.

Diese Ergebnisse deuten auf eine mögliche Relevanz der Protease MALT1 für die Entwicklung von HHV-8-induzierten Lymphomen hin. Wir erhoffen uns von weiteren Untersuchungen zur Relevanz von MALT1 in verschiedenen Lymphomtypen neue Ansätze zur Diagnose und Therapie dieser Krebsformen.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. Margot Thome-Miazza
Département de biochimie
Université de Lausanne
CH-1066 Epalinges
margot.thomemiazza@ib.unil.ch

Widmann Christian | **La séquence 317-326 de la protéine RasGAP: un potentiel agent anti-métastatique** (KFS 2543-02-2010)

The 317-326 sequence of RasGAP as potential anti-metastatic agent

La dissémination de cellules cancéreuses dans l'organisme à partir d'une tumeur primaire est un des événements les plus redoutés par les oncologues. En effet, la formation de métastases est la cause principale de décès dus au cancer. Nous avons découvert qu'un peptide dérivé d'un fragment de la protéine RasGAP est justement capable *in vitro* d'augmenter considérablement l'adhésion de cellules cancéreuses et également de bloquer leur capacité migratoire. Ce peptide a donc potentiellement une activité anti-métastatique.

Dans ce projet, nous avons confirmé la capacité du peptide dérivé de RasGAP d'inhiber la capacité d'invasion des cellules tumorales. Nous avons également démontré que l'activité portée par le peptide inhibait la progression métastatique dans un modèle murin de cancer. L'identification de la cible du peptide dérivé de RasGAP faciliterait le développement de composés anti-métastatiques. Nous avons donc cherché quelles pouvaient être les protéines requises pour les fonctions anti-métastatiques du peptide et nous avons trouvé que le suppresseur de tumeur DLC1 était non seulement nécessaire pour l'activité anti-métastatique du peptide mais également que DLC1 se liait physiquement à ce peptide. DLC1 est donc une cible directe du peptide dérivé de RasGAP. Il est donc maintenant envisageable de rechercher des petites molécules capables de se lier à DLC1 au même endroit où se lie le peptide et de déterminer si ces petites molécules ont une activité anti-métastatique. De telles molécules, si elles ne causent pas d'effets secondaires trop marqués, pourraient être utilisées pour diminuer le risque de formation de métastases, après le traitement d'une tumeur primaire par exemple.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Christian Widmann
Département de physiologie
Université de Lausanne
CH-1005 Lausanne
christian.widmann@unil.ch

Wymann Matthias P. | **Reprogrammierung von Glioblastoma-Stammzellen** (KFS 2680-08-2010)

Identification and modulation of targets to reprogramme glioblastoma cancer stem cells

Hirntumore vom Typ der Glioblastoma multiforme (GBM) sind äusserst bösartig. Sie infiltrieren das angrenzende gesunde Hirngewebe und erschweren so ihre operative Entfernung. Genetische Untersuchungen haben in den letzten Jahren mögliche Zellkommunikationswege in GBM identifiziert, die eventuell als Ansatzpunkte für zukünftige Therapien genutzt werden könnten. Eine solche Signalkaskade wird durch eine Lipid-Kinase – die sogenannte Phosphoinositide-3-Kinase (PI3K) – gestartet. Dabei produziert PI3K das Lipid PIP3, das als Andockstelle für viele Signalmoleküle in der Plasmamembran dient. Welche relevanten Signalwege in GBM unterhalb von PI3K arbeiten, ist weitgehend unbekannt.

Studien, wie diese Zellen «reprogrammiert» werden können, haben jetzt zwei Proteinkinasen identifiziert, deren Inhibition selektiv den Zelltod in GBM induziert. Mechanistische Studien und erste kleine Moleküle deuten darauf hin, dass die gewonnen Erkenntnisse neue Therapieansätze eröffnen können.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Matthias P. Wymann
Institut für Biochemie und Genetik
Departement Biomedizin
Universität Basel
CH-4058 Basel
matthias.wymann@unibas.ch

Zavolan Mihaela | **Krebsrelevante Zielgene der micro-RNAs der miR-17-92-Familie** (KFS 2477-08-2009)

Identification of cancer-related targets of individual members of the miR-17-92 cluster of miRNAs

MicroRNAs (miRNAs) sind kleine (22 Nukleotide lange) RNA-Moleküle, die mit den sogenannten Argonaut-Proteinen Komplexe bilden und die Argonaut-Proteine zu ihren Zieltranskripten führen. Die Bindung dieses miRNA-Argonaut-Komplexes führt zur Degradierung der Zieltranskripte und zur Hemmung der Proteinproduktion aus den Zieltranskripten. MiRNAs spielen bei einer Vielzahl von zellulären Prozessen eine wichtige Rolle wie z. B. bei der Zellteilung, dem Zellwachstum, der Differenzierung oder beim selbst-induzierten Zelltod. Die Veränderung in der Expression von miRNAs kann zur Entstehung von Krankheiten wie etwa Krebs beitragen. Dabei können miRNAs sowohl die Rolle von begünstigenden Faktoren (onkogene miRNAs oder oncomirs) als auch von hemmenden Faktoren (Tumorsuppressor-miRNAs) einnehmen. Mitglieder des miRNA-Cluster miR-17-92 zählen zu den wohl am besten charakterisierten onkogenen miRNAs. Dieser Cluster besteht aus einem einzelnen Transkript, das in sechs einzelne miRNAs prozessiert wird. Über die proteincodierenden Zieltranskripte und somit auch über die Funktion der einzelnen miRNAs ist bis jetzt aber nur wenig bekannt.

In dieser Studie haben wir Hochdurchsatzexperimente mit Computermodellierung und nachfolgenden biochemischen Experimenten verbunden, um die Zieltranskripte der einzelnen miRNAs des miR-17-92-Clusters näher zu bestimmen. Ein wichtiger Teil dieser Studie besteht in der Entwicklung experimenteller Methoden, die es mit möglichst wenigen Eingriffen an den Zellen erlauben, die Bindungsstellen von miRNAs mit hoher Präzision zu bestimmen. Diese Methoden beruhen auf der stabilen Verlinkung

von Proteinen mit deren gebundenen RNAs mittels UV-Bestrahlung, gefolgt von der spezifischen Isolierung von Argonaut-Proteinen und deren assoziierten RNA-Molekülen. Das Sequenzieren der gebundenen RNA-Moleküle ermöglicht dann die Erstellung eines Katalogs von miRNA-Bindungsstellen.

Die Analyse dieser Daten hat gezeigt, dass, obwohl die individuellen miRNAs nicht die gleichen Zieltranskripte haben, diese aber oft von funktionell verwandten Genen oder biochemischen Signalwegen stammen. Unter den besten Vorhersagen, die mit unseren Methoden erstellt wurden, befinden sich eine Reihe wichtiger Gene, wie etwa das Tumorsuppressor-Gen PTEN, das von der miRNA miR-19a gebunden wird. Weitere wichtige Zielgene sind an Zellteilung oder Zelltod beteiligt, wie etwa das Gen Cyclin D1 oder der Transkriptionsfaktor E2F1, die beide unter der Kontrolle von miR-17 stehen. Des Weiteren haben wir die Gene Aurora-Kinase A und MDM2 Ubiquitin-Ligase identifiziert, die beide von miR-19a reguliert werden, sowie auch Komponenten des miRNA-Signalwegs selbst, im Besonderen das miRNA-prozessierende Enzym DICER1 und den Argonaut-assoziierten Faktor TNRC6b, die spezifisch von miR-18 gebunden werden. Obwohl die Auswirkungen von Veränderungen in diesen komplexen Netzwerken nur schwer vorherzusagen sind, sind wir überzeugt davon, dass die Erkenntnisse dieser Studie einen wesentlichen Beitrag zum besseren Verständnis der Rolle der miRNAs aus dem miR-17-92-Cluster als Onkogene beitragen.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. Mihaela Zavolan
Departement Biozentrum
Universität Basel
CH-4056 Basel
mihaela.zavolan@unibas.ch

83

Weitere abgeschlossene Forschungsprojekte 2013

Dufour Jean-François | KFS 2541-02-2010 | CHF 202 200.–

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Universität Bern, Bern

Hepatocarcinogenic roles of mTOR, raptor and rapamycins in absence of Pten

Krek Wilhelm | KFS 2690-08-2010 | CHF 226 000.–

Institut für Zellbiologie, ETH Zürich, Zürich

Roles of the URI oncoprotein in B-RAF signalling and melanoma cancer cell proliferation

Petrova Tatiana | KLS 2570-02-2010 | CHF 198 300.–

Centre pluridisciplinaire d'oncologie (CePO), Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)

et Université de Lausanne, Epalinges

Lymphatic endothelial calcineurin/NFAT signalling in tumour lymphangiogenesis and metastasis

Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Totalbetrag der bewilligten Mittel: CHF 5 624 000.–

Affolter Markus | KLS 3177-02-2013 | CHF 111 800.–

Departement Biozentrum, Universität Basel, Basel

Cellular analysis of tumour neoangiogenesis in the zebrafish embryo

Auwerx Johan | KFS 3082-02-2013 | CHF 203 300.–

Laboratory of Integrative and Systems Physiology, EPF de Lausanne, Lausanne

The role of the sirtuin ageing proteins on the development of colorectal cancer

Bachmann Martin | KFS 3111-02-2013 | CHF 239 800.–

Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich

Bispecific anti-tumour antibodies: combining tumour-specificity with cytokine agonism

Cafilisch Amedeo | KFS 3098-02-2013 | CHF 249 900.–

Biochemisches Institut, Universität Zürich, Zürich

Development of ATAD2 bromodomain inhibitors to fight breast and lung cancer

Carbone Giuseppina | KFS 3243-08-2013 | CHF 241 800.–

Laboratorio di oncologia sperimentale, Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Deregulated ETS transcriptional network and clinical implications for prostate cancer progression

Cejka Petr | KFS 3089-02-2013 | CHF 249 600.–

Institut für Molekulare Krebsforschung, Universität Zürich, Zürich

Maintenance of genome stability by hDNA2 in complex with BLM or WRN proteins

Clavien Pierre-Alain | KFS 3262-08-2013 | CHF 144 400.–

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Inositol tris-pyrophosphate (ITPP) and its anti-hypoxic potential in colorectal metastases of the liver

Dormond Olivier | KFS 3128-02-2013 | CHF 227 600.–

Service de chirurgie viscérale, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Mechanisms of acquired resistance of cancer cells to PI3K inhibition

Fajas Lluís | KFS 3236-08-2013 | CHF 210 600.–

Département de physiologie, Université de Lausanne, Lausanne

Cancer-induced metabolic changes in the host organism: beyond the Warburg effect

Foti Michelangelo | KFS 3246-08-2013 | CHF 209 300.–

Département de physiologie cellulaire et métabolisme, Université de Genève, Genève

Role of miR-22 in hepatocellular carcinoma

Gilliet Michel | KLS 3161-02-2013 | CHF 221 300.–

Service de dermatologie et vénéréologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Targeting intracellular nucleic acid receptors for melanoma immunotherapy

Hall Jonathan | KFS 3293-08-2013 | CHF 229 500.–

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, ETH Zürich, Zürich

Targeting the Lin28/pre-let-7 interaction in cancer

Hantschel Oliver | KLS 3132-02-2013 | CHF 225 400.–

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Identification and targeting of allosteric regulatory sites in oncogenic cytoplasmic tyrosine kinases

Huelsken Joerg | KFS 3135-02-2013 | CHF 229 800.–

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Immunotherapy against cancer stem cells

Lefort Karine | KFS 3301-08-2013 | CHF 197 500.–
Département de biochimie, Université de Lausanne, Epalinges
Notch signalling in lung squamous cell carcinoma

Levesque Mitchell | KLS 3151-02-2013 | CHF 201 900.–
Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich
Functional genomics of melanoma heterogeneity and invasion

Michielin Olivier | KFS 3180-02-2013 | CHF 236 700.–
Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne
Adoptive cell transfer for stage IV melanoma using rationally designed TCR

Müller Antonia | KFS 3183-02-2013 | CHF 201 900.–
Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich
Improving graft-versus-tumour effects by donor vaccination with WT1-peptide and transplantation of tailored haematopoietic grafts

85

Münz Christian | KFS 3234-08-2013 | CHF 214 000.–
Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Zürich, Zürich
Collaboration of Epstein Barr virus and Kaposi sarcoma-associated herpes virus during lymphomagenesis

Schäfer Beat W. | KFS 3238-08-2013 | CHF 229 500.–
Abteilung Onkologie, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich
Novel in vivo models of rhabdomyosarcoma tumourigenesis

Swartz Melody | KFS 3312-08-2013 | CHF 247 400.–
Institut interfacultaire de bioingénierie, EPF de Lausanne, Lausanne
Targeting tumour-associated lymphatics for cancer immunotherapy

Thome-Miazza Margot | KFS 3265-08-2013 | CHF 216 900.–
Département de biochimie, Université de Lausanne, Epalinges
Identification of a ubiquitin ligase driving lymphomagenesis

Tritschler Isabel | KFS 3305-08-2013 | CHF 246 600.–
Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich
TGF- β family members and proprotein convertases: potential therapeutic targets in glioblastoma?

van den Broek Maries | KFS 3233-08-2013 | CHF 214 000.–
Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Zürich, Zürich
The role of immune defense and platelets in the development of spontaneous metastases

Weller Michael | KLS 3110-02-2013 | CHF 223 700.–
Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich
CD317 immunotoxin therapy for glioblastoma

Zugg Kathrin | KLS 2901-02-2012 | CHF 199 800.–
Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern
Dose-rate effect of novel radiation technologies: relevance for the clinical use

Bewilligte Stipendien 2013

Totalbetrag der bewilligten Mittel: CHF 685 000.–

Bonalli Mario | MD PhD 3237-06-2013 | CHF 145 000.–

Isolation and characterization of novel transcription factors involved in neural crest stem cell maintenance and melanoma formation

Zielort: Anatomisches Institut, Universität Zürich, Zürich

Bührer Elias | MD PhD 3238-06-2013 | CHF 180 000.–

The role of CD27 signalling in acute myeloid leukaemia

Zielort: Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Jauch Annaïse | MD PhD 3239-06-2013 | CHF 180 000.–

The role of TSLP mediated inflammation in melanoma development and progression

Zielort: Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (ISREC), EPF de Lausanne, Lausanne

Waeber Sabine | MD PhD 3240-06-2013 | CHF 180 000.–

The role of inflammation in cancer progression: contribution of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) and the pro inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18

Zielort: Institut universitaire de pathologie de Lausanne (IUP), Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

86

Biomedizinische Grundlagenforschung

Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

Affolter Markus | **Zellverhalten in der Neoangiogenese**
(KLS 3177-02-2013)

Cellular analysis of tumour neoangiogenesis in the zebrafish embryo

Laufzeit: 01.04.2013 – 31.03.2014

Krebszellen sekretieren Substanzen, die zu einem vermehrten Wachstum der Blutgefässe hin zum Tumor und dadurch zu dessen besserer Versorgung mit Sauerstoff führen. Inzwischen hat sich gezeigt, dass die aus der Tumorangiogenese resultierenden Blutgefässe typischerweise unorganisiert sind und daher keine effiziente Sauerstoffversorgung des Tumors gewährleisten. Gleichzeitig ist das Endothel extrem permeabel, was die Streuung von Metastasen begünstigt.

Ein vielversprechender Ansatz zur Tumorbekämpfung liegt daher im Versuch, das Tumorendothel zu stabilisieren und dadurch die Metastasenbildung und -streuung zu unterbinden und eine effizientere Chemotherapie zu gewährleisten. Um diese «Normalisierung» des Endothels zu erreichen, ist es notwendig, die zellulären Mechanismen der Angiogenese beziehungsweise Tumorangiogenese besser zu verstehen, um dann entsprechend das Zellverhalten korrigieren zu können.

Die detaillierte Untersuchung von Zellverhalten erfordert ein *In-vivo*-System, in dem die Endothelzellen während der Angiogenese beobachtet werden können. Der Zebrafischembryo stellt ein ideales System für eine solche Analyse dar. Wir werden zunächst etablierte Tumormodelle verwenden, um spezifische Zellaktivitäten (Migration, Polarisierung, «junctional remodelling» und Zellinterakti-

onen) zu untersuchen. In anderen Studien werden wir die Funktionalität von Tumorgefässen hinsichtlich Blutfluss und Permeabilität untersuchen. Letztlich werden wir molekulare Parameter (unter anderem Notch, Wnt, VEGFR) analysieren und ihren Einfluss auf spezifisches Zellverhalten während der Tumorangiogenese überprüfen.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Markus Affolter
Departement Biozentrum
Universität Basel
CH-4056 Basel
markus.affolter@unibas.ch

Auwerx Johan | **Le rôle des protéines sirtuines dans le développement du cancer colorectal**

(KFS 3082-02-2013)

The role of the sirtuin ageing proteins on the development of colorectal cancer

Durée: 01.01.2014 – 31.12.2016

Le développement du cancer colorectal découle d'interactions entre les prédispositions génétiques de chaque individu et des facteurs environnementaux, tels que l'âge, l'alimentation et l'inflammation chronique. Les sirtuines sont un groupe d'enzymes extrêmement bien conservées dans le règne animal. Chez les mammifères, la famille des protéines sirtuines est composée de sept protéines, allant de SIRT1 à SIRT7. Bien que leur structure et activité soit similaire, la répartition tissulaire et intracellulaire de ces protéines varie d'une isoforme à l'autre.

Nous proposons ici d'identifier l'impact de SIRT1, 6 et 7 (nommées SIRT-X ci-après), les trois sirtuines localisées dans le noyau cellulaire, dans le développement du cancer colorectal induit par colite inflammatoire (CAC). Pour cela, nous proposons une stratégie combinant études cellulaires et moléculaires dans un modèle de souris génétiquement modifiées, dans lequel les gènes SIRT-X sont supprimés spécifiquement dans l'intestin (SIRT-X^{int-/-}).

Notre stratégie vise les objectifs suivants: (1) génération et caractérisation globale des souris SIRT-X^{int-/-}; (2) détermination du rôle de la délétion spécifique des gènes SIRT-X dans le développement du CAC; (3) caractérisation des voies de signalisation gouvernées par SIRT-X impliquées dans le développement du CAC. Etant donné que l'activité des sirtuines peut être modulée à l'aide de composés, la confirmation de l'implication des sirtuines nucléaires dans le cancer colorectal pourrait permettre à terme le développement de nouveaux traitements pour cette maladie.

Responsable de l'étude
Prof. Dr med. et Dr phil. Johan Auwerx
Laboratory of Integrative and Systems Physiology
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
johan.auwerx@epfl.ch

Bachmann Martin | Entwicklung neuer bispezifischer Antikörper für die Behandlung von Krebs

(KFS 3111-02-2013)

Bispecific anti-tumour antibodies: combining tumour-specificity with cytokine agonism

Laufzeit: 01.07.2013 – 30.06.2016

Das Immunsystem kann Krebs bekämpfen. Starke lokale Entzündungsreaktionen können Tumoren schrumpfen lassen oder gar eliminieren. Solche entzündlichen Reaktionen werden von potenten Mediatoren, den Zytokinen, induziert. Indem man pro-inflammatorische Zytokine gezielt in einen Tumor dirigiert, könnte es möglich sein, das Immunsystem im Kampf gegen Krebs zu unterstützen.

In diesem Projekt werden wir Moleküle entwickeln, welche die gezielte Applikation von Zytokinen in einen Tumor erlauben. Wir werden deren Potenz gegen Krebs am Mausmodell testen. Falls diese Untersuchungen erfolgreich verlaufen, könnten ähnliche Biologika für die Anwendung bei Menschen entwickelt werden.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Martin Bachmann
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
martin.bachmann@usz.ch

Caflisch Amedeo | Inhibiteurs de cibles épigénétiques (KFS 3098-02-2013)

Development of ATAD2 bromodomain inhibitors to fight breast and lung cancer

Durée: 01.04.2013 – 31.03.2016

Les protéines épigénétiques, qui influencent l'expression des gènes, sont au cœur d'un nouveau domaine de recherche prometteur pour le développement de thérapies ciblées contre le cancer. La protéine ATAD2 est une de ces cibles épigénétiques qui est surexprimée dans plusieurs types de tumeurs solides et dont la surexpression est corrélée avec une mortalité rapide dans certains cancers du sein et des poumons. En se basant sur une approche multidisciplinaire, nous identifierons des molécules qui inhibent l'association de la partie nommée bromodomaine d'ATAD2 avec les histones, autour desquelles l'ADN est enroulé.

Notre stratégie repose sur (1) des simulations informatiques d'ATAD2 afin d'identifier des régions au sein de celle-ci qui forment des interactions sélectives avec les molécules sélectionnées (Amedeo Caflisch); et (2) la synthèse et l'optimisation de ces molécules afin d'améliorer leurs activités d'inhibition d'ATAD2, leurs profils de sélectivité ainsi que leurs propriétés pharmaceutiques (Cristina Nevado, Département de chimie, Université de Zurich). La collection d'inhibiteurs résultante sera évaluée sur des cellules d'origine cancéreuse afin d'étudier le rôle d'ATAD2 dans le développement tumoral. Les molécules prometteuses seront testées dans un modèle animal, la souris, en vue de développer un traitement destiné à l'homme.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Amedeo Caflisch
Biochemisches Institut
Universität Zürich
CH-8057 Zürich
caflisch@bioc.uzh.ch

Carbone Giuseppina | Classification moléculaire des tumeurs de la prostate (KFS 3243-08-2013)

Deregulated ETS transcriptional network and clinical implications for prostate cancer progression

Durée: 01.01.2014 – 31.12.2015

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes et une des principales causes de décès par cancer dans les pays développés. Le cancer de la prostate a un comportement clinique très hétérogène allant des formes indolentes à des formes agressives. Une fois que la maladie progresse, il y a peu d'options thérapeutiques. Ainsi, une question importante est d'identifier les facteurs qui déterminent le comportement de la tumeur et de trouver des stratégies thérapeutiques plus spécifiques pour les sous-types de tumeurs. Nos données indiquent que l'expression dérégulée de facteurs de transcription ETS joue un rôle important dans la progression de la maladie et l'hétérogénéité tumorale.

L'objectif global de la présente demande consiste à appliquer de nouvelles stratégies pour la classification moléculaire des tumeurs de la prostate et à comprendre la biologie du cancer de la prostate. Pour atteindre ces buts, nous allons combiner de nouvelles approches bioinformatiques utilisant plusieurs ensembles de données provenant de tumeurs primaires et métastatiques de la prostate avec

des expériences fonctionnelles dans des lignées cellulaires *in vitro* et *in vivo*. Nous évaluerons les voies critiques dans les tumeurs présentant une expression ETS altérée, en mettant particulièrement l'accent sur les modifications épigénétiques des effecteurs. Cette connaissance ouvrira de nouvelles perspectives pour l'évaluation du pronostic et l'application des stratégies thérapeutiques dépendant du contexte tumoral.

Responsable de l'étude
Dr Giuseppina Carbone
Laboratorio di oncologia sperimentale
Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI)
CH-6500 Bellinzona
giuseppina.carbone@ior.iossi.ch

88

Cejka Petr | **Molekularer Mechanismus der DNA-Reparatur durch die Proteine BLM, WRN und DNA2**

(KFS 3089-02-2013)

Maintenance of genome stability by hDNA2 in complex with BLM or WRN proteins

Laufzeit: 01.04.2014–31.03.2018

Die genetische Information, die grundlegend für das Überleben aller Organismen ist, ist in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) gespeichert. Die vollständige Erhaltung dieser Information und die Reparatur allfälliger Schäden an der DNA sind somit essenzielle Prozesse. Sind die Mechanismen dieser Prozesse unvollständig oder beschädigt, kann das zu Krebs führen.

Wir untersuchen die Funktionen des Enzyms DNA2. DNA2 scheint eine Schlüsselrolle in der DNA-Reparatur zu spielen. In verschiedenen Arten von menschlichem Krebs ist die DNA2-Proteinmenge erhöht und korreliert mit einem negativen Krankheitsausgang. Bis jetzt sind die genauen Wirkungsweisen von DNA2 jedoch unbekannt.

In einem ersten Schritt möchten wir Interaktionen zwischen DNA2 und anderen Proteinen identifizieren. Davon erhoffen wir uns, Hinweise zu den Aufgaben von DNA2 im DNA-Metabolismus zu erhalten. Weiter werden wir die biochemischen Aktivitäten von DNA2 auf verschiedenen DNA-Substraten untersuchen. Nicht zuletzt sind wir daran interessiert, das Zusammenspiel zwischen DNA2-, BLM- und WRN-Proteinen zu erforschen. Alle drei Proteine scheinen in verschiedener Art und Weise die Krebsentstehung zu begünstigen oder zu verhindern. Das detaillierte Verständnis der Mechanismen des molekularen DNA-Metabolismus wird den Grundstein für die Entwicklung zukünftiger Behandlungsmethoden von Krebs legen.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Petr Cejka
Institut für Molekulare Krebsforschung
Universität Zürich
CH-8057 Zürich
cejka@imcr.uzh.ch

Clavien Pierre-Alain | **Inositol-Trispyrophosphat (ITPP) – Krebstherapie durch erhöhte Sauerstoffzufuhr**

(KFS 3262-08-2013)

Inositol tris-pyrophosphate (ITPP) and its anti-hypoxic potential in colorectal metastases of the liver

Laufzeit: 01.02.2014–31.01.2016

Inositol-Trispyrophosphat (ITPP) ist ein ausserordentlicher Wirkstoff, der die Sauerstoffabgabe an das umliegende Gewebe erhöht, ohne toxisch zu wirken. Praktisch alle soliden Tumoren weisen einen verminderten Sauerstoffgehalt (Hypoxie) auf. Diese Hypoxie fördert ein aggressives Tumorverhalten und erhöht somit das Risiko für Krebsableger (Metastasen), die Haupttodesursache durch Krebs.

Das Ziel unserer Studie ist es, die Wirksamkeit und den Wirkmechanismus von ITPP nachzuweisen, um die klinische Anwendung dieses Moleküls zu fördern. Dazu haben wir zwei Mausmodelle für Lebermetastasen und ein Verfahren für die nichtinvasive Beobachtung von Mauslebertumoren etabliert. Erste Versuche haben bestätigt, dass ITPP der Tumorphypoxie entgegenwirkt und das Leben der Tumormäuse verlängert. Nun werden Gewebeproben analysiert, um das bösartige Potenzial der behandelten Tumoren zu bestimmen. Dabei wollen wir uns auf die langanhaltende Wirkung von ITPP konzentrieren.

Im Hinblick auf die Anwendung beim Menschen planen wir eine vergleichende Untersuchung der aktuellen Standardtherapie FOLFIRI und Bevacizumab, ein Tumorgefässhemmer, und FOLFIRI mit ITPP. Die Tumorgefässhemmung steht im Verdacht, das Metastasenrisiko zu erhöhen. ITPP wiederum stabilisiert Tumorgefässe und sollte daher dieses Risiko vermindern. Diese Eigenschaft und das Fehlen spezifischer Nebenwirkungen machen ITPP zu einem besonderen Molekül, dessen Potenzial als Krebsmittel unbedingt erforscht werden muss.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Pierre-Alain Clavien
Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
clavien@access.uzh.ch

Dormond Olivier | **Mécanismes de résistance des cellules tumorales aux inhibiteurs de PI3K**

(KFS 3128-02-2013)

Mechanisms of acquired resistance of cancer cells to PI3K inhibition

Durée: 01.01.2014–31.12.2015

Le cancer est en partie dû à des mutations dans les gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. L'inhibition de ces protéines représente donc une stratégie thérapeutique importante appelée thérapie ciblée. Les études montrent toutefois que la thérapie ciblée a des effets limités car les cellules tumorales développent rapidement des mécanismes de résistance. Dans le cadre des thérapies ciblées, l'inhibition d'une protéine appelée PI3K a retenu l'attention de nombreux chercheurs. En effet, cette protéine est fréquemment mutée dans les formes les plus communes de cancers et induit ainsi le développement tumoral en activant d'autres signaux dont notamment la protéine AKT. De nombreux inhibiteurs de PI3K ont été développés mais ont montré un effet anti-tumoral limité. La cellule tumorale



Fotogramm / Haselnuss, 2013

développe en effet des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PI3K dont il est primordial d'identifier les mécanismes.

Dans des études préliminaires, nous avons observé que les inhibiteurs de PI3K n'inhibent pas continuellement la protéine AKT. En effet, après 48 heures de traitement, nous observons une réactivation de la protéine AKT qui contre ainsi les effets anti-tumoraux des inhibiteurs de PI3K. Dans cette recherche, nous proposons d'identifier les mécanismes biologiques responsables de cet effet limité des inhibiteurs de PI3K.

Responsable de l'étude
Dr Olivier Dormond
Service de chirurgie viscérale
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1011 Lausanne
olivier.dormond@chuv.ch

Fajas Lluis | **Comment les cancers utilisent les nutriments et changent le métabolisme de l'organisme**

(KFS 3236-08-2013)

Cancer-induced metabolic changes in the host organism: beyond the Warburg effect

Durée: 01.01.2014 – 31.12.2015

On sait depuis longtemps que le métabolisme des cellules cancéreuses est très différent de celui des cellules normales. Ce projet se concentre sur le métabolisme lipidique. Les lipides (gras) font partie des molécules les plus importantes pour la cellule. Ce besoin en lipides est spécialement accru dès qu'une cellule se transforme en cellule cancéreuse. En effet, les cellules cancéreuses produisent leurs propres lipides. C'est ce qu'on appelle la synthèse «*de novo*» des lipides.

Etant donné que cette synthèse *de novo* est vraiment spécifique aux cellules du cancer, nous voulons, dans ce projet de recherche, identifier comment ces cellules s'y prennent pour déclencher la procédure de production de lipides. Le deuxième objectif de ce projet est de comprendre comment notre organisme s'adapte à la croissance tumorale. En effet, le cancer manipule le fonctionnement métabolique de l'or-

ganisme pour l'adapter à ses propres besoins. Nos études vont aboutir à identifier de nouvelles cibles impliquées dans le métabolisme des cellules du cancer.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Lluís Fajas
Département de physiologie
Université de Lausanne
CH-1005 Lausanne
lluis.fajas@unil.ch

Foti Michelangelo | **Rôle du microARN-22 dans le cancer du foie** (KFS 3246-08-2013)

Role of miR-22 in hepatocellular carcinoma

Durée: 01.04.2014–30.03.2016

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer fréquent représentant la 3^e cause de mortalité associée aux cancers dans le monde. Ce cancer se développe dans le contexte de maladies hépatiques associées aux infections virales, l'alcoolisme, l'obésité et le diabète. Etant donné l'épidémie mondiale de l'obésité et du diabète, une augmentation inquiétante des cas de CHC est attendue dans le futur. Le CHC a un très mauvais pronostic de survie avec actuellement comme seuls traitements curatifs, la résection de ces tumeurs ou la transplantation hépatique. Cependant, des complications importantes sont associées avec ces thérapies et il est donc nécessaire et urgent d'explorer d'autres voies thérapeutiques.

Récemment, un rôle important des microARN dans le cancer a été mis en évidence par de nombreuses études. En particulier, un dérèglement de l'expression d'un microARN spécifique, le miR-22, est observé dans plusieurs cancers humains (poumons, sein, côlon, prostate), y compris le CHC. Ces observations suggèrent que miR-22 joue un rôle important dans plusieurs types de cancers. Cependant, il n'y a pas d'études *in vivo* qui établissent l'importance et le rôle de ce microARN dans la carcinogenèse. L'objectif de ce projet est donc d'investiguer, *in vitro* et *in vivo* chez la souris, le rôle du miR-22 dans le CHC, avec ou sans l'obésité comme facteur de risque supplémentaire. Les effets potentiellement bénéfiques d'agonistes pharmacologiques du miR-22 sur le CHC seront également étudiés.

Notre approche expérimentale intègre différents modèles murins de CHC dans lesquels l'expression du miR-22 est modulée génétiquement, ou par l'administration d'inhibiteurs ou d'agonistes pharmacologiques. Nous pourrions ainsi comprendre le rôle du miR-22 dans le cancer du foie, mais également estimer la pertinence d'envisager des traitements pharmacologiques ciblés sur ce miR-22. Les études envisagées dans ce projet devraient également nous fournir des informations importantes et suggérer de nouveaux concepts pour comprendre le cancer en général.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Michelangelo Foti
Département de physiologie cellulaire et métabolisme
Université de Genève
CH-1206 Genève
michelangelo.foti@unige.ch

Gilliet Michel | **Activation de l'immunité innée par des acides nucléiques pour induire une immunité anti-tumorale** (KLS 3161-02-2013)

Targeting intracellular nucleic acid receptors for melanoma immunotherapy

Durée: 01.08.2013–31.07.2015

Actuellement, le manque d'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans le traitement du mélanome métastatique limite les possibilités de soins. Le mélanome est une tumeur potentiellement immunogène et l'immunothérapie apparaît comme une option favorable au traitement de ce type de cancer. Les progrès de la recherche sur l'immunité antivirale ont montré que l'activation de l'immunité innée joue un rôle essentiel dans la réponse immunitaire adaptative.

Ce projet propose d'utiliser les principes tirés des succès de la vaccination antivirale afin d'induire une réponse immunitaire anti-tumorale en utilisant des stimuli de type viral. Notre hypothèse est que l'activation spécifique de récepteurs intracellulaires reconnaissant les acides nucléiques (primordiaux dans l'immunité innée antivirale) devrait générer une réponse immunitaire anti-tumorale dans un modèle murin de mélanome. Notre premier objectif est d'améliorer l'efficacité de séquences d'acides nucléiques qui ont déjà démontré une activité anti-cancéreuse.

Nous souhaitons également étudier si l'activation de voies moléculaires décrites dans le cadre de la réponse anti-virale mais encore jamais exploitées en immunothérapie du cancer pourrait se révéler efficace dans le traitement du mélanome. Enfin, nous envisageons de découvrir de nouvelles molécules ciblant les récepteurs cellulaires d'acides nucléiques et ayant une forte activité anti-tumorale. Grâce à ses trois axes, notre projet permettra de révéler des principes indispensables pour une transition de la recherche fondamentale vers la clinique et d'améliorer l'immunothérapie du mélanome.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Michel Gilliet
Service de dermatologie et vénéréologie
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1011 Lausanne
michel.gilliet@chuv.ch

Hall Jonathan | **Die Lin28/pre-let-7-Interaktion als Ziel in der Krebsbehandlung** (KFS 3293-08-2013)

Targeting the Lin28/pre-let-7 interaction in cancer

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2015

Dieses Projekt ist das direkte Nachfolgeprojekt der Studie «Die pre-let-7-Biogenese als Ziel in der Krebsbehandlung» (KFS 2648-08-2010). Wie bereits bekannt, entstehen viele menschliche Krebsarten durch eine Fehlregulation der microRNA-Expression, indem die microRNAs ihre eigentliche Funktion falsch oder nicht mehr ausüben. Ein exemplarisches Beispiel dafür stellt die let-7-microRNA-Familie dar, die in gesunden Zellen das Tumorstadium unterdrückt. Bei vielen Krebsarten sind die let-7-Level sehr tief. Dies entsteht, indem das RNA-bindende Protein Lin28 an die let-7-microRNA-Vorstufe, dem sogenannten «precursor» bindet, was zu einem let-7-Abbau führt. Neuere Studien zeigen zudem, dass die Lin28/let-7-Interaktion eine weitere wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Selbsterneuerung von Krebsstammzellen darstellt.

Wir haben kurze Antisense-Oligonukleotide synthetisiert, die den let-7-microRNA-Precursor vor einer Bindung mit Lin28 und dem daraus folgenden Abbau schützen. Dies führt zu einer Erhöhung des zelleigenen let-7 und einem Wachstumsstop der Krebszellen. Unser Ziel ist es, die Struktur der als wirksam identifizierten Antisense-Oligonukleotide durch chemische Modifikationen zu verbessern. Somit sollen die Antisense-Oligonukleotide einerseits stärker an den let-7-Precursor binden und andererseits direkt krebserkrankten Mäusen appliziert werden können. Die Resultate unserer Studie werden einen genaueren Einblick in den neuartigen Funktionsmechanismus der microRNA-Antisense-Oligonukleotide am krebserkrankten lebenden Organismus liefern.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Jonathan Hall
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
ETH Zürich
CH-8093 Zürich
jonathan.hall@pharma.ethz.ch

Hantschel Oliver | **Neue Ansätze zum spezifischen Angriff auf Krebszellen** (KLS 3132-02-2013)
Identification and targeting of allosteric regulatory sites in oncogenic cytoplasmic tyrosine kinases
Laufzeit: 01.10.2013 – 30.09.2015

Eine wichtige Proteinklasse mit krebserzeugenden Eigenschaften sind die Kinasen, die als molekulare Schalter funktionieren und im Normalzustand der Zelle ausgeschaltet sind. In Krebszellen hingegen findet man Kinasen in einem eingeschalteten, immerzu aktiven Zustand. Seit 2001 wurden 22 neue Medikamente zugelassen, die den eingeschalteten Zustand von Kinasen blockieren und somit das Tumorstadium hemmen. Leider sind die Erfolge der Wirkstoffe oft nur von kurzer Dauer, da Veränderungen in der molekularen Struktur der Kinasen während der Behandlung die Funktionalität der Medikamente verhindern.

In diesem Forschungsprojekt versuchen wir alternative Mechanismen zu verstehen, durch den Kinasen eingeschaltet werden und diese gezielt zu hemmen. Zur Aufklärung der molekularen Grundlagen dieser Mechanismen stellen wir zunächst die Proteine in aufgereinigter Form her, um deren biochemische Eigenschaften zu charakterisieren. Unter anderem planen wir auch Moleküle zu identifizieren, welche die Kontrollstelle einer bestimmten Leukämie-erzeugenden Kinase binden und somit die Aktivierung verhindern. Zusammenfassend hoffen wir zusätzliche Angriffspunkte in der Krebsbekämpfung zu identifizieren, um damit die Wirkstoffentwicklung voranzutreiben und die Behandlung von Krebspatienten zu verbessern.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Oliver Hantschel
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
oliver.hantschel@epfl.ch

Huelsken Joerg | **Immuntherapie gegen Krebsstammzellen** (KFS 3135-02-2013)
Immunotherapy against cancer stem cells
Laufzeit: 01.11.2013 – 31.10.2015

Eine widrige Eigenschaft von Tumoren ist es, dass sie der Kontrolle des Immunsystems entgehen können. Mit adoptiver Immuntherapie wird versucht, den körpereigenen Immunzellen (T-Zellen) wieder eine Aktivität gegen den Tumor zu verleihen. Diese neue Spezifität erhalten die Zellen im Labor, wo sie gleichfalls vermehrt werden, bevor man sie dem Patienten reinfundiert. Bei diesem Prozess werden die T-Zellen mit einem neuartigen Molekül (das sogenannte CAR-Konstrukt) ausgestattet, das die spezifischen Bindungseigenschaften eines Antikörpers mit den Signalkapazitäten der T-Zelle selbst kombiniert. Mittels dieses Moleküls kann die T-Zelle nun den immun-suppressiven Mechanismen des Tumors entgehen und die Krebszellen wieder bekämpfen. Bei der Anwendung dieser Methode ist es unerlässlich, so präzise wie möglich vorzugehen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Unsere Forschung konzentriert sich darauf, eine Subpopulation von Tumorzellen anzugreifen, die für das Wachstum und die Streuung des Krebses hauptverantwortlich ist. Wir werden diese sogenannten Tumorstammzellen mittels neuartiger CAR-Rezeptoren gezielt bekämpfen, die eine dauerhafte Immunreaktion induzieren und somit das Tumorstadium und die Metastasierung hemmen bzw. verhindern können.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Joerg Huelsken
Institut suisse de recherche expérimentale
sur le cancer (ISREC)
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
joerg.huelsken@epfl.ch

Lefort Karine | **Etude de la voie de signalisation Notch dans le carcinome malpighien du poumon** (KFS 3301-08-2013)
Notch signalling in lung squamous cell carcinoma
Durée: 01.01.2014 – 31.12.2015

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer. Les carcinomes spinocellulaires (CSC) représentent 30 % des cancers du poumon. Comparé à l'adénocarcinome, l'autre sous-type principal, le CSC, est moins compris et a bien moins d'options thérapeutiques. L'épidémiologie du CSC du poumon est différente de celle de l'adénocarcinome. Un trait distinctif de ces tumeurs est leur degré élevé d'hétérogénéité et de différenciation, pouvant expliquer leur résistance aux thérapies qu'elles soient conventionnelles ou ciblées. Bien que la chimiothérapie classique reste la pierre angulaire du traitement du CSC, il est urgent d'améliorer le traitement du CSC, dont les patients métastasés ont une moyenne de survie globale de moins d'un an.

Notre étude va évaluer le potentiel thérapeutique d'induction de la différenciation cellulaire squameuse comme moyen de limiter les conséquences d'événements pro-oncogéniques impliqués dans le développement du CSC du poumon. Pour cela, nous allons étudier les effets de l'activation de la voie de signalisation Notch sur la différencia-

tion des cellules épithéliales normales de poumon humain ainsi que sur des lignées cellulaires cancéreuses et observer les conséquences sur leur malignité. Enfin, nous étudierons si la fonction pro-différenciatrice de la voie de signalisation Notch peut contrôler ou être régulée par un ensemble de gènes retrouvés fréquemment mutés dans les CSC.

Responsable de l'étude
Dr Karine Lefort
Département de biochimie
Université de Lausanne
CH-1066 Epalinges
karine.lefort@unil.ch

92

Levesque Mitchell | **Melanom-Metastasierung auf genetischer Ebene verstehen** (KLS 3151-02-2013)
Functional genomics of melanoma heterogeneity and invasion

Laufzeit: 01.05.2013–30.04.2016

Durch die Verbindung von genetischen Daten von Melanom-Biopsien, den daraus resultierenden Zellkulturmodellen der USZ-Biobank und von *In-vivo*-Zebrafisch-Modellen, wird die Identifizierung und Charakterisierung von Genen, die bei Metastasierungsprozessen eine Rolle spielen, erforscht. Aufgrund der Redundanz von 2-dimensionalen Zellkulturen ist der Transfer in ein 3-dimensionales *In-vivo*-Modell von Vorteil. Da in diesem Modell während der Embryonalentwicklung Migration von Melanozyten (Melanoma-Vorläuferzellen) aus der Neuralleiste in die Zielgewebe stattfindet, kann dieses entwicklungsbiologische System herangezogen werden, um Melanom-Metastasierung zu verstehen und nachvollziehen zu können.

Durch die Identifizierung von Genen, die eine Rolle sowohl in entwicklungsbiologischer als auch in pathologischer Invasion spielen, ist es unser Ziel, humane Krebszellen mit Genhomologen des Zebrafisches auf ihre Funktionalität zu testen. Gleichzeitig werden Gene, die während der Migration in der Zebrafischentwicklung essenziell sind, auf ihr Potenzial zur Metastasenbildung getestet. Dies ist im Zebrafisch-Modell im Larvenstadium durch Xenograft-Migrationstests möglich. Dadurch können *In-vivo*-Gene verifiziert werden, die für die Zellinvasion während der Metastasierungsprozesse des Melanoms von Bedeutung sind.

Projektverantwortlicher
Dr. Mitchell Levesque
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
mitchellpaul.levesque@usz.ch

Michielin Olivier | **Ingénierie du lymphocyte T pour le traitement du mélanome avancé** (KFS 3180-02-2013)
Adoptive cell transfer for stage IV melanoma using rationally designed TCR
Durée: 01.05.2013–30.04.2015

L'immunothérapie du cancer par transfert adoptif repose sur la capacité des cellules T tueuses du système immunitaire de reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Cette reconnaissance s'effectue au moyen d'un récepteur, le TCR, qui se lie spécifiquement à la surface des cellules cancéreuses, déclenchant une cascade de

phénomènes biochimiques aboutissant à leur destruction. L'immunothérapie par transfert adoptif consiste à prélever chez le patient des cellules tueuses spécifiques de la maladie, à les faire croître en très grand nombre *ex vivo*, puis à les réinjecter chez le patient afin de créer une immunité tumorale efficace.

Le but du présent projet est d'optimiser, par ingénierie protéique rationnelle, la structure d'un TCR se liant spécifiquement aux cellules cancéreuses du mélanome, afin d'augmenter sa liaison aux cellules tumorales et, par là même, leur destruction. Le TCR sélectionné pour ce projet appartient au répertoire dirigé contre l'antigène NY-ESO-1 qui fait partie des antigènes cancer-testis, parmi les plus spécifiques. Cet antigène est un des plus importants dans l'immunité du mélanome et les patients dont la maladie exprime NY-ESO-1 bénéficient d'une meilleure réponse au traitement par l'anticorps monoclonal Ipilimumab.

Nous avons mis au point une méthode basée sur des calculs d'énergie libre par simulation qui a permis de modifier de manière rationnelle la séquence d'un TCR dirigé contre l'antigène NY-ESO-1, résultant en une augmentation d'un facteur 150 de la reconnaissance des cellules cancéreuses. En exprimant, par génie génétique, ces récepteurs modifiés sur les cellules du système immunitaire du patient, il est possible d'accroître fortement la réponse immunitaire attendue contre le mélanome. Forts de cette validation *in vitro*, nous démarrons actuellement la preuve d'efficacité de ces lymphocytes optimisés dans un modèle chez la souris qui servira de base à l'essai clinique chez l'homme prévu en 2016.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Olivier Michielin
Service d'oncologie médicale
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1011 Lausanne
olivier.michielin@unil.ch

Müller Antonia | **Verbesserte Tumorelimination in Empfängern einer Blutstammzelltransplantation durch Spenderimpfung gegen den Tumor** (KFS 3183-02-2013)
Improving graft-versus-tumor effects by donor vaccination with WT1-peptide and transplantation of tailored haematopoietic grafts
Laufzeit: 01.05.2013–30.04.2016

Die Blutstammzelltransplantation ist die einzig heilende Therapieoption für viele Patienten mit Blutkrebs. Dabei wird das blutbildende System, inklusive Tumorzellen, durch Strahlen-/Chemotherapie ausgemerzt, gefolgt von einer Transplantation von Spender-Blutstammzellen und Immunzellen. Spenderimmunzellen erkennen den Tumor des Empfängers als fremd und sind dadurch entscheidend für die dauerhafte Heilung, können jedoch auch gesunde Empfängergewebe angreifen, die sogenannte «Transplantat-gegen-Wirt»-Krankheit, die mit einer Sterblichkeit von 15–20 % behaftet ist. Neue Therapiekonzepte mit verstärkter Effizienz und weniger Nebenwirkungen werden dringend benötigt.

Wir wollen die Blutstammzelltransplantation durch zusätzliche Impfung gegen den Tumor verbessern. In Mäusen werden wir Spender gegen den Tumor impfen, um hiermit eine verstärkte Immunreaktion gegen den Tumor zu erzielen. Diese gegen den Tumor gerichteten Zellen

werden zusammen mit Blutstammzellen tumor-tragenden Empfängern infundiert. Blutstammzellen gewährleisten die gesunde Blutbildung, selektierte tumorspezifische Immunzellen können konkurrenzlos im Empfänger expandieren und hierdurch besser den Tumor attackieren. Dabei wird Schädigung gesunder Gewebe vermieden, da keine anderen Spenderimmunzellen infundiert werden. Eine kombinierte Strategie mit Generierung einer potenten Spenderimmunantwort, die dann im Empfänger spezifisch ausschliesslich den Tumor attackiert, wäre ein grosser Fortschritt im Kampf gegen Blutkrebs.

Projektverantwortliche
Dr. med. Antonia Müller
Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
antoniamaria.mueller@usz.ch

Münz Christian | **Viruszusammenarbeit bei der Krebsentstehung** (KFS 3234-08-2013)

Collaboration of Epstein Barr virus and Kaposi sarcoma-associated herpes virus during lymphomagenesis
Laufzeit: 01.02.2014 – 31.01.2017

Ein Fünftel aller Krebserkrankungen im Menschen wird vermutlich durch Infektionen ausgelöst. Dabei nimmt eine Subgruppe von Herpesviren eine prominente Position ein. Das Epstein-Barr-Virus (EBV) verursacht unter anderem das Burkitt-Lymphom – nach wie vor die häufigste Krebserkrankung in Kindern südlich der Sahara – und das Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus (KSHV) löst den häufigsten Tumor in Aids-Patienten, das Kaposi Sarkom, sowie Lymphome aus.

Wir haben unlängst entdeckt, dass die Infektion mit beiden Viren, die auch in primären Effusionslymphomen in Patienten auftritt, es ermöglicht, in einem Mausmodell des humanen Immunsystems eine KSHV-Infektion langfristig zu etablieren und zu untersuchen. Dieses erste Kleintiermodell für chronische KSHV-Infektionen zeigt die Kooperation beider Viren, nicht nur bei der Infektion, sondern auch bei der Krebsentstehung. Dieses Modell erlaubt es uns nun, den Beitrag von KSHV an der Krebsentstehung und KSHV-spezifische Immunantworten wie auch deren Schutzfunktion im Tiermodell zu untersuchen. Diese Untersuchungen sollten es uns ermöglichen, neue therapeutische Ansätze gegen dieses menschliche Krebsvirus zu entwickeln und auch Impfstrategien auszutesten.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. rer. nat. Christian Münz
Institut für Experimentelle Immunologie
Universität Zürich
CH-8057 Zürich
christian.muenz@uzh.ch

Schäfer Beat W. | **Neue Modelle zum Studium der Tumorentwicklung** (KFS 3238-08-2013)

Novel in vivo models of rhabdomyosarcoma tumorigenesis

Laufzeit: 01.01.2014 – 31.12.2015

Sarkome sind seltene Krebsarten, die gehäuft bei Kindern auftreten und sehr aggressiv sind. Die Behandlung ist in bestimmten Gruppen oft nicht einmal für 50 % der Patienten erfolgreich. Neue Behandlungsstrategien sind daher dringend notwendig.

Wir möchten in unserem Projekt deshalb zwei neue Tumormodelle für das sogenannte alveoläre Rhabdomyosarkom (aRMS) entwickeln, welche die humane Krankheit möglichst gut nachbilden.

Das erste Modell wird auf neuen Techniken zur Umprogrammierung von humanen Zellen in Stammzellen basieren. Wir möchten diese Techniken anwenden, um humane aRMS-Zellen aus Patienten in Stammzellen zurückzuwandeln. Ist dies gelungen, können diese Stammzellen als organähnliche Strukturen gezüchtet werden und wir erwarten, dass die Tumorentstehung nachgebildet werden kann. Diese Zellen können einer Maus auch unter die Haut gespritzt werden, um die Tumorentstehung *in vivo* zu verfolgen. Das zweite Modell basiert auf neuen genetischen Untersuchungen, die bis anhin nicht bekannte genetische Veränderungen in aRMS-Patienten gefunden haben. Diese Veränderungen werden wir in das Genom der Maus einführen und erwarten, dass diese Mäuse aRMS-Tumoren entwickeln. Diese Mausmodelle können zur vorklinischen Untersuchung von neuen Therapiestrategien verwendet werden. Dies ist besonders wichtig bei seltenen Tumoren, da die Vielzahl an neuen Wirkstoffen nicht alle an Patienten getestet werden können.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. sc. nat. Beat W. Schäfer
Abteilung Onkologie
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
CH-8032 Zürich
beat.schaefer@kispi.uzh.ch

Swartz Melody | **Nouvelle stratégie thérapeutique pour cibler les vaisseaux lymphatiques associés aux tumeurs** (KFS 3312-08-2013)

Targeting tumour-associated lymphatics for cancer immunotherapy

Durée: 01.03.2014 – 28.02.2017

Dans plusieurs cancers, dont ceux du sein et du col utérin, les métastases dans les ganglions lymphatiques représentent la cause principale de mortalité. Généralement, les ganglions lymphatiques contenant des métastases sont retirés chirurgicalement, et les vaisseaux lymphatiques associés aux tumeurs sont considérés comme des voies de dissémination des tumeurs.

Le système lymphatique joue un rôle important dans l'organisation de la réponse immunitaire, mais aussi dans la définition du statut immunitaire tumoral en plus de permettre la dissémination des métastases. Nous avons émis

l'hypothèse que les tumeurs puissent utiliser à leur avantage le système lymphatique pour reprogrammer les cellules immunitaires pour les rendre tolérantes aux cellules tumorales.

Le but de ce projet est d'abord de mieux déterminer comment le réseau lymphatique associé aux tumeurs et leur drainage vers les ganglions lymphatiques affectent la réponse immunitaire envers la tumeur, en utilisant des modèles murins de cancers spontanés. Ensuite, nous explorons différentes stratégies thérapeutiques dont le but sera de réduire les cellules immunitaires, par exemple en ciblant les ganglions lymphatiques, pour renverser cette tolérance immunologique. Par ce projet, nous espérons ouvrir la voie à de nouvelles thérapies pour améliorer la réponse immunitaire contre les tumeurs afin d'empêcher leur développement.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Melody Swartz
Institut interfacultaire de bioingénierie
EPF de Lausanne
CH-1015 Lausanne
melody.swartz@epfl.ch

Thome-Miazza Margot | Identifizierung einer Ubiquitin-Ligase welche die Lymphomentwicklung fördert (KFS 3265-08-2013)

Identification of a ubiquitin ligase driving lymphomagenesis

Laufzeit: 01.05.2014–30.04.2017

Das Ziel dieses Projekts ist die Identifizierung einer Ubiquitin-Ligase, die ein relevantes therapeutisches Zielobjekt einer neuen Behandlungsform für aggressive Lymphome sein könnte. Unsere Vorarbeiten haben eine kritische Rolle für die onkogene Aktivität der Protease MALT1 in der Entwicklung des diffus grosszelligen B-Zell-Lymphoms vom ABC-Subtyp gezeigt. Hier wollen wir das Enzym (eine Ubiquitin-Ligase) identifizieren, welches die Aktivität von MALT1 kontrolliert. Wir sind überzeugt, dass dies die Entwicklung von kleinmolekularen Inhibitoren der Ubiquitin-Ligase erlauben wird, was einen neuen therapeutischen Ansatz zur Behandlung dieser Lymphome ermöglichen könnte.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. Margot Thome-Miazza
Département de biochimie
Université de Lausanne
CH-1066 Epalinges
margot.thomemiazza@unil.ch

Tritschler Isabel | TGF-beta-Familienmitglieder und deren spezifische prozessierende Enzyme, die Pro-proteinkonvertasen: mögliche molekulare Ziele für künftige Therapieansätze in Glioblastomen? (KFS 3305-08-2013)

TGF- β family members and proprotein convertases: potential therapeutic targets in glioblastoma?

Laufzeit: 01.02.2014–31.01.2016

Das Glioblastom ist der häufigste bösartige hirneigene Tumor. Um sich vor den körpereigenen Abwehrmechanismen zu schützen, setzen Gliomzellen Botenstoffe frei, welche die Aktivität des Immunsystems unterdrücken. Eine beson-

ders wichtige Rolle spielt dabei der Botenstoff «transforming growth factor» (TGF)-beta, der zudem das infiltrative Wachstum des Tumors fördert und Tumorstammzellen am Leben erhält. Die Rolle vieler weiterer der 33 Mitglieder der Proteinfamilie TGF-beta-verwandter Moleküle ist in Gliomen unerforscht, sodass sich präklinische und klinische therapeutische Ansätze bislang auf TGF-beta selbst beschränken. Die Mitglieder der Familie TGF-beta-verwandter Proteine sind darüber hinaus erst nach einer Prozessierung durch die Enzymfamilie der Proproteinkonvertasen (PC) aktivierbar. Obwohl die Mitglieder der Familie der PC überlappende Funktionen besitzen, geht man davon aus, dass jede PC über ihre eigene Gruppe an Zielfaktoren verfügt.

Ziel dieses Projekts ist die Klärung der Rolle verschiedener Mitglieder der TGF-beta-Familie sowie der PC, die für deren Prozessierung verantwortlich sind, speziell in Bezug auf Gliomstammzellen. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden wegweisend sein, um die Bedeutung der spezifischen Hemmung verschiedener Liganden der Familie TGF-beta-verwandter Proteine zu erfassen sowie die Erfolgschancen des Einsatzes entsprechend spezifischer PC-Hemmstoffe zu beurteilen. Damit könnte das Projekt weitreichende Implikationen für die Entwicklung neuer Strategien der Hemmung des TGF-beta-Systems bei Glioblastompatienten haben.

Projektverantwortliche
Dr. med. et Dr. rer. nat. Isabel Tritschler
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
isabel.tritschler@usz.ch

van den Broek Maries | Der Einfluss der Immunabwehr und Blutplättchen auf die Entstehung von Krebsmetastasen (KFS 3233-08-2013)

The role of immune defense and platelets in the development of spontaneous metastases

Laufzeit: 01.04.2014–31.03.2017

Die tumorspezifische Immunität ist in Krebspatienten und in tumortragenden Tieren messbar, und es ist unumstritten, dass diese eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle von Tumoren spielt. Metastasen können sich sehr früh bilden, oft sogar bevor der Primärtumor klinisch sichtbar ist, und sind die wichtigste Todesursache bei Krebspatienten. Metastasen führen oft ein schlafendes Dasein, d.h. die Krebszellen teilen sich kaum. Aus diesem Grund bleiben Metastasen oft von Therapien verschont, die sich teilende Zellen angreifen, z.B. Radio- oder Chemotherapie. Hingegen ist die tumorspezifische Immunabwehr wahrscheinlich fähig, auch Metastasen anzugreifen und somit ihr Wachstum zu kontrollieren.

Unser erstes Ziel ist es zu untersuchen, ob und wie eine bessere Kontrolle von Metastasen durch gezielte Stärkung der tumorspezifischen Immunantwort möglich ist. Vor Kurzem wurden zwei Studien publiziert, die belegen, dass Patienten, die wegen Herzproblemen dauerhaft Aspirin einnehmen, ein geringeres Risiko haben, an Krebs zu sterben. Aspirin beeinflusst u.a. die Blutplättchen, welche die Bildung von Metastasen fördern. Unser zweites Ziel ist es

zu untersuchen, ob die dauerhafte Aspirineinnahme die Bildung von Metastasen durch den Effekt auf Blutplättchen hemmt.

Unsere Resultate können zu neuen Erkenntnissen über die Interaktion zwischen dem Immunsystem und Metastasen führen und einen Beitrag zur Entwicklung oder Verbesserung von Immuntherapien bei metastasiertem Krebs in Menschen leisten.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. Maries van den Broek
Institut für Experimentelle Immunologie
Universität Zürich
CH-8057 Zürich
vandenbroek@immunology.uzh.ch

Weller Michael | Immuntoxintherapie bösartiger Hirntumoren (KLS 3110-02-2013)

CD317 immunotoxin therapy for glioblastoma
Laufzeit: 01.02.2014–31.01.2016

Das Glioblastom ist der häufigste bösartige primäre Hirntumor. Die Prognose ist sehr schlecht. Betroffene Patienten haben nur eine mittlere Überlebenszeit von zehn bis zwölf Monaten, trotz verbesserter Therapieoptionen aufgrund der kombinierten Strahlen- und Chemotherapie mit Temozolomid.

Die Suche nach erfolgversprechenden Therapieansätzen in der Behandlung dieses bösartigen Hirntumors ist ein dringendes Anliegen der neuroonkologischen Forschung. Der Vision Paul Ehrlichs «magischen Kugeln» folgend möchten wir in diesem Projekt ein Molekül bearbeiten, das aus einem die Tumorzelle erkennenden Antikörper gekoppelt an eine toxische Substanz besteht. Ein Designer-Proteintoxin aus Tumorzellen bindenden Antikörperfragmenten, sogenannten Einzelketten-Fv (scFv) und dem Pseudomonas-Exotoxin A (ETA') soll hier getestet werden. In ersten Experimenten in der Zellkultur zeigte dieses Immunkonjugat HM1.24-ETA' vielversprechende Resultate. HM1.24-ETA' ist humanisiert und damit im Menschen immunologisch verträglich. Dieses Antikörperkonjugat wird nach der Bindung in die Zelle aufgenommen und vermittelt dort durch die Freisetzung des toxischen ETA' den Zelltod. Zusätzlich führt die Behandlung mit dem körpereigenen Botenstoff Interferon- α/β zu einer Zunahme von CD317 an der Oberfläche von Zellen.

Neben dem Effekt von HM1.24-ETA' auf CD317-positive Glioblastomzellen in der Zellkultur möchten wir dieses Immuntoxin allein sowie in Kombination mit Interferon- β in einem präklinischen Hirntumormodell in Mäusen anwenden. Basierend auf diesen Daten möchten wir eine neue Interferon- β -basierte spezifische Immuntoxintherapie für die klinische Anwendung bei Glioblastompatienten entwickeln.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Michael Weller
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
michael.weller@usz.ch

Zaugg Kathrin | Innovative Technologien in der modernen Strahlentherapie: die Relevanz extremer Dosisraten (KFS 2901-02-2012)

Dose-rate effect of novel radiation technologies: relevance for the clinical use
Laufzeit: 01.08.2013–30.07.2016

Die Radiotherapie gehört neben der Chemotherapie und der Chirurgie zu den drei wichtigsten Therapieoptionen in der Krebsbehandlung. Ungefähr 80 % aller Krebspatienten werden im Verlaufe ihrer Erkrankung entweder in heilender oder symptomlindernder, sogenannter palliativer Absicht bestrahlt. Neue technische Errungenschaften haben in den letzten zehn Jahren in der Strahlentherapie zu einer Verbesserung der Prognose bei den meisten soliden Tumoren geführt.

Durch die Anwendung modernster Radiotherapietechniken, zum Beispiel intensitätsmodulierter Radiotherapie, kann die Dosisverteilung im Bereich des Tumors optimiert und gleichzeitig die Strahlendosis im gesunden Gewebe reduziert werden. In grossen klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass mit diesen neuen Techniken die Nebenwirkungen der Radiotherapie für die Patienten signifikant reduziert werden können, was zu einer deutlich verbesserten Lebensqualität führt. Neu kann mit der letzten Generation von Linearbeschleunigern die Bestrahlungszeit durch Veränderung der Dosisrate signifikant verkürzt werden. Dies bedeutet für den Patienten, dass er weniger lang ruhig liegen muss und die Bestrahlungsgenauigkeit dadurch verbessert wird.

Obwohl diese neuen Bestrahlungstechniken bereits weit verbreitet sind, ist wenig über deren radiobiologischen Effekt bekannt. In einer aktuellen Publikation konnten wir zeigen, dass Hirntumorzellen, welche mit der gleichen Strahlendosis, aber höherer Dosisrate bestrahlt wurden (d.h. 10 Gy in 25 s anstatt der üblichen 150 s), ein signifikant erhöhtes Absterben zeigen, wobei der Wirkungsmechanismus noch vollständig unklar ist. In dem hier eingereichten Dissertationsprojekt möchten wir unsere Hypothese überprüfen, dass eine Verkürzung der Therapiezeit oder eine Erhöhung der Dosisrate in der Strahlentherapie zu einem signifikant erhöhten Absterben von Tumorzellen führt. Diese Hypothese werden wir *in vitro*, aber auch *in vivo* mit modernen molekularbiologischen Techniken untersuchen. Dabei werden besonders die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen untersucht.

Die Erkenntnisse, die wir aus den Resultaten dieser hier vorgeschlagenen Experimente lernen, können uns entscheidende neue Informationen liefern, wie wir das Absterben von Krebszellen optimieren können und die Strahlentherapie für unsere Patienten optimieren können (verbesserter therapeutischer Index).

Projektverantwortliche
PD Dr. med. et Dr. sc. nat. Kathrin Zaugg
Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
kathrin.zaugg@insel.ch



Forschung und Entwicklung in der Tumorchirurgie: von der Bedeutung der Teamarbeit

Die Chirurgie ist nach wie vor einer der wichtigsten Pfeiler der Krebsbehandlung. Von allen heutzutage zur Verfügung stehenden Therapieoptionen stellt die Chirurgie mit einer nahezu hundertprozentigen Ansprechrate weiterhin die mit Abstand effektivste Methode dar, einen Tumor vollständig zu entfernen.¹ Die Tumorchirurgie hatte ihre Renaissance in den 1970er- und 1980er-Jahren, als die meisten auch heute noch gültigen Prinzipien und Techniken etabliert wurden. In den letzten Jahren haben wir gelernt, dass das Verständnis der Tumorbiologie einerseits und die Kombination verschiedener Therapiemodalitäten andererseits die Basis für eine erfolgreiche Krebsbehandlung darstellen.

Fortschritte und Probleme

Die chirurgische Behandlung von Knochen- und Weichteiltumoren, den Sarkomen, hat für die Tumorchirurgie geradezu Modellcharakter. Sarkome treten viel seltener auf als Karzinome (z. B. Brust-, Prostata- oder Darmkrebs) und machen nur etwa 1 Prozent aller Krebserkrankungen beim Menschen aus. Sarkome

können sich im Binde- und Stützgewebe (Knochen, Knorpel und Fettgewebe) oder im Muskelgewebe bilden. Sie sind selten, wachsen – im Gegensatz zu Karzinomen – zentripetal und weisen in der reaktiven Zone Satellitenzellen auf, weshalb ein Sarkom unbedingt schon bei der ersten Operation vollständig entfernt werden muss. Sarkome können nur durch die Kombination von Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentöser Behandlung erfolgreich therapiert werden.

Die Techniken in der Sarkomchirurgie haben sich in den vergangenen Jahrzehnten enorm entwickelt.^{2,3} Heute können bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Gliedmassen bei der Operation erhalten bleiben. Trotz dieser erfreulichen Entwicklung müssen wir konstatieren, dass die Fortschritte der chirurgischen Techniken in den letzten 15 Jahren zunehmend kleiner wurden und wir seither mit den gleichen Problemen und Komplikationen wie z. B. Infektionen, Prothesenschaftlockerungen und Funktionsverlusten kämpfen. Parallel dazu sind die Überlebensraten von

Sarkompatienten konstant geblieben. Es sterben weiterhin zu viele Sarkompatienten, weil wir den Primärtumor nicht komplett entfernen können oder weil sich Metastasen bilden.⁴

Patientennutzen als Ziel

Das Hauptziel der Tumorchirurgie ist die lokale Entfernung des Primärtumors mit möglichst geringen negativen funktionellen Folgen für den Patienten. Die Bildung von Metastasen und die Ausbreitung der Krebszellen im Körper können hingegen nicht primär durch das Skalpell verhindert werden. Trotz der heutigen Behandlungsmöglichkeiten sterben rund 30 bis 40 Prozent der Sarkompatienten. Wollen wir die Überlebensrate der Tumorkrankten verbessern, müssen wir zwingend die Tumorbilogie mitberücksichtigen. Durch weitere Innovationen in der Tumorchirurgie allein kann die derzeitige Erfolgsquote bestenfalls erhalten werden.

Kombinationstherapie als Erfolgsrezept

Bevor die Prinzipien der modernen Tumorchirurgie etabliert wurden, wurde z.B. ein Weichteilsarkom entweder chirurgisch entfernt oder bestrahlt. Mehr und mehr wurde dieses Konzept durch die Kombination der beiden Therapiemethoden ersetzt. Die Strahlentherapie verfügt über das Potenzial, die Satellitenzellen zu eliminieren. Dies wiederum erlaubt es dem Sarkomchirurgen, einen Tumor, der nahe an einem Gefässnervenbündel liegt, zu entfernen, ohne die motorische Funktion des betroffenen Körperteils zu beeinträchtigen respektive ohne die Gefässe rekonstruieren zu müssen. Dieser funktionelle Vorteil für den Patienten lässt sich noch verbessern, wenn die Bestrahlung vor der Operation erfolgt, da dadurch die negativen Folgen der Bestrahlung auf die Weichteile weiter reduziert werden kann. Der Erhalt

der Extremitäten und ihrer Funktion kam also nicht durch eine verbesserte Chirurgie zustande, sondern durch die Entwicklung der Kombinationstherapie. Der Schlüssel für Fortschritte in Forschung und Medizin liegt folglich in der Teamarbeit.

Notwendiger Paradigmenwechsel

Wir sollten weniger in Disziplinen denken, sondern uns vielmehr am Patientennutzen orientieren. Selbstverständlich ist es wichtig, die chirurgischen Techniken zu erforschen und weiterzuentwickeln. Beispiele hierfür sind die Kryotherapie (lokale Anwendung von Gefriertechniken), Mikrowellentherapie, Pasteurisierung, die fotodynamische Therapie oder modernste radiochirurgische Techniken wie Gamma- oder Nano-Knife. Dazu benötigen wir grosse Patientenzahlen im Rahmen internationaler Studien. Allerdings sind solche Studien schwierig durchzuführen, da mit Ausnahme der Niederlande in kaum einem europäischen Land die Patientendaten der Tumorchirurgie systematisch erfasst werden.

Die Frage ist also nicht, wie sich die Sarkomchirurgie per se entwickelt, sondern, in welche Richtung sich die Behandlung der Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren entwickeln soll, um bei mindestens gleichbleibender Wirksamkeit die Nebenwirkungen zu reduzieren. Wir müssen interdisziplinär zusammenarbeiten, eine gemeinsame Basis definieren und uns daran orientieren. Es nützt wenig, wenn wir hoch spezialisierte Subdisziplinen haben, aber die involvierten Personen nicht dieselbe Sprache sprechen oder sich ungenügend untereinander austauschen. Eine Forschung, die sich nicht am Patientenwohl orientiert, hat nur ein eingeschränktes Potenzial, uns effektiv weiterzubringen.⁵ Auf die derzeit dringendsten Fragen haben wir grundsätzliche und einfache Antworten, mit denen wir bestens vertraut sind. Doch das Problem liegt in der mangelnden Umsetzung.

Interdisziplinäre Sarkomboards

Chirurginnen und Chirurgen sind zu oft der Ansicht, dass ein Tumor primär zur Abklärung entfernt werden muss, damit anschliessend – je nach pathologischem Befund – die weiteren Therapien durchgeführt werden können. Heute sollte jeder Sarkompatient zwingend in einem interdisziplinären Sarkomboard besprochen werden, bevor überhaupt mit einer Therapie begonnen wird.⁶

Ungeplante Operationen ohne vorhergehende Biopsie

Auch heute noch kommt es bei mehr als einem Viertel aller Sarkompatienten zu einer ungeplanten Entfernung eines Tumors, bei dem in der Folge überraschenderweise ein Sarkom diagnostiziert wird – entweder aus Unbedachtheit im entscheidenden Moment, da diese Tumore so selten sind, oder weil etablierte chirurgische Grundprinzipien verletzt werden.^{7,8} Es gibt in der Schweiz immer noch zu viele Patienten, bei denen wegen eines solchen Ersteingriffs unnötigerweise eine Amputation durchgeführt werden muss oder die als Folge eines solchen Behandlungsfehlers sterben müssen. Leider besteht eine gewisse Resistenz, diesem international bekannten Problem zu begegnen. Wahrscheinlich lässt sich dies – wie das Beispiel der Niederlande zeigt – nur mit übergeordneten, politischen Massnahmen erreichen.

Medikamentöse Therapien

Wir gehen in der Krebsmedizin davon aus, dass eine Chemotherapie vor allem auf die Tumorzellen wirkt. Dabei überwachen wir insbesondere die Nebenwirkungen, während der Wirkungseffekt als Selbstverständlichkeit angenommen wird. Wir wissen, dass sich Medikamente einer Standardchemotherapie im Körper durch Diffusion verteilen. Es konnte gezeigt werden, dass sich diese fast überall in den gesunden Organen ansammeln, am wenigsten aber im Tumor und im Zielorgan selbst.⁹ Man fragt sich daher, warum beim klinischen Einsatz eines Medikaments

nicht auch die Affinität zum Tumor und damit die Anhäufung des Wirkstoffs im Krebsgewebe gezeigt werden muss, noch vor dem Nachweis, dass es lokal gegen die Krebszellen wirkt.⁶

Klinische Studien

Aufgrund der seit Jahren stagnierenden Überlebensraten wird intensiv versucht, neue, sogenannte zielgerichtete Medikamente auch bei Sarkompatienten einzusetzen. Der Wirkmechanismus dieser Therapien basiert auf simplen Mutationen oder Expressionsunterschieden einzelner Biomarkerproteine der Tumorzellen. Obwohl es hierfür erfolgreiche Beispiele gibt (etwa zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren), müssen wir akzeptieren, dass dies Ausnahmen bleiben werden.¹⁰ Bereits ein geringes molekulares Wissen reicht aus, um zu verstehen, dass angesichts der immensen Heterogenität von Tumorzellen das Problem viel komplexer ist, als dass das «targeting» einer simplen molekularen Veränderung bei der Mehrheit der Tumoren funktionieren würde.¹¹ Es ist immer wieder erstaunlich, mit welcher geringer Evidenz aus Labor- und Tierversuchen eine Substanz in klinischen Studien eingesetzt werden kann.¹² Offensichtlich ist der Druck, positive Resultate zu erzielen, sehr gross. Heute wird ein Medikament bereits als Erfolg angesehen, wenn es den Zeitraum, bis es zu einem Tumorrezidiv kommt, lediglich um drei Monate verlängert, ohne dass das Gesamtüberleben der Patienten beeinflusst wird.

Förderung translationaler Forschung

Gemeinsamer Nenner all dieser Aspekte ist die Biologie. Das Verständnis für die Tumorbiologie hat sich in den letzten 20 Jahren exponentiell vervielfacht. Leider findet dieses Wissen noch viel zu wenig Eingang in die Klinik, weil Mediziner und Biologen in getrennten Welten leben und den Austausch zu wenig pflegen.⁶ Wir wissen, dass die Strategie für die Behandlung von Sarkomen, die wir seit Jahren verfolgen, keine nennenswerten Fortschritte mehr ge-

bracht hat. Wenn wir das Überleben der Patienten verbessern wollen, müssen wir umdenken. Wir müssen die klinische Forschung und die Grundlagenforschung im Sinne der translationalen Forschung näher zusammenbringen. Die Biologie muss mehr Bedeutung im klinischen Alltag erlangen. Bevor eine klinische Studie überhaupt gestartet wird, muss mehr Evidenz für die Wirksamkeit der untersuchten Substanz vorliegen.¹³ Gleichzeitig sollte ein Tumorchirurg ohne Verständnis für die Biologie von Krebszellen einen Tumor nicht mehr entfernen dürfen.

Grundlagen für Fortschritte

Damit die disziplinenübergreifende Zusammenarbeit umgesetzt werden kann, müssen wir strukturelle und klinische Voraussetzungen schaffen.^{14–17} Dazu gehört, wie bereits erwähnt, dass die Therapie für jeden Sarkompatienten von einem interdisziplinär zusammengesetzten Sarkomboard festgelegt wird⁷, dem alle an der Behandlung beteiligten Fachärzte und Experten sowie Tumorbiologen angehören.^{18,20,21} Da speziell in der Sarkombehandlung viel Wissen auf Erfahrung und nicht immer auf Evidenz basiert, ist es umso wichtiger, gemeinsame und allgemein akzeptierte Behandlungsrichtlinien zu definieren.^{19,22–25} Daten zu Diagnose und Therapie jedes Sarkompatienten müssen registriert werden, am besten im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie. Eine solche Kohorte sollte idealerweise mit einer Gewebekbank verbunden sein, die Gewebe von Primärtumoren und allenfalls Metastasen sowie Blutserum enthält, die zusätzlich zu den klinischen Daten weitere patientenspezifische Analysen erlauben.

In der Schweiz wurde letztes Jahr das *Swiss National Sarcoma Advisory Board* gegründet, das diese Ziele umsetzen will. Eine gemeinsame nationale Plattform soll etabliert werden, um dringende Fragen auf nationaler und internationaler Ebene gezielt und koordiniert angehen zu können, damit unser Verständnis über die Tumorbiologie und die Therapie der Sar-

kompatienten systematisch verbessert wird. Wie eingangs erwähnt, dürfen die zukünftigen Entwicklungen der Tumorchirurgie nicht isoliert und fachbezogen betrachtet werden, sondern müssen im Kontext der Interdisziplinarität definiert werden. Es bleibt zu hoffen, dass diese Bestrebungen auch politisch unterstützt und finanziell mitgetragen werden.



Prof. Dr. med. et Dr. sc. nat.
Bruno Fuchs

Bruno Fuchs schloss im Jahr 1992 sein Medizinstudium an der Universität Zürich ab und spezialisierte sich anschliessend in Allgemeiner Chirurgie und Neurochirurgie sowie Orthopädischer Chirurgie. Von 1998 bis 2004 arbeitete er in der biomedizinischen Krebsfor-

schung in Rochester (USA), wo er auch seinen naturwissenschaftlichen Dokortitel erwarb. Anschliessend baute er in Zürich das Sarkomboard sowie die Sarkomforschung auf. Seit 2012 ist er Direktor des von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Sarkomzentrums in Zürich, ein spezialisiertes Behandlungszentrum für Muskuloskelettale Onkologie.

Tel. +41 44 386 16 63
bruno.fuchs@balgrist.ch
www.sarkomzentrum.ch
www.sarcoma.ch

1. Healey JH. Best targeted sarcoma treatment: advances from the musculoskeletal tumor society annual meeting. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 820–821.
2. Schwab JH, Springfield DS, Raskin KA, et al. What's new in primary malignant musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95: 2240–2246.
3. Springfield D. Surgery for MSK tumors: 1971–2011. *Skeletal Radiol*. 2011; 40: 1233–1237.
4. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma*. 2012; 2012: 1–10.
5. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014; 383: 101–104.
6. Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2014; 16C: 15–23.
7. Alamanda VK, Crosby SN, Mathis SL, et al. Influence of resident education in correctly diagnosing extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2013; 2013: 679323.
8. Alamanda VK, Delisca GO, Archer KR, et al. Incomplete excisions of extremity soft tissue sarcomas are unaffected by insurance status or distance from a sarcoma center. *J Surg Oncol*. 2013; 108: 477–480.
9. van der Veldt AAM, Lubberink M, Mathijssen RHJ, et al. Toward prediction of efficacy of chemotherapy: a proof of concept study in lung cancer patients using [¹¹C]docetaxel and positron emission tomography. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 4163–4173.
10. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet*. 2010; 42: 715–721.
11. Bedard PL, Hansen AR, Ratain MJ, et al. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*. 2013; 501: 355–364.
12. van Maldegem AM, Bhosale A, Gelderblom HJ, et al. Comprehensive analysis of published phase I/II clinical trials between 1990–2010 in osteosarcoma and Ewing sarcoma confirms limited outcomes and need for translational investment. *Clin Sarcoma Res*. 2012; 2: 5.
13. Mendelsohn J. Personalizing oncology: perspectives and prospects. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1904–1911.
14. Khoja H, Griffin A, Dickson B, et al. Sampling modality influences the predictive value of grading in adult soft tissue extremity sarcomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 1774–1779.
15. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre J-M, et al., for the Conticanet group. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann. Oncol*. 2012; 23: 2442–2449.
16. Toulmonde M, Bonvalot S, Meeus P, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2014; 25: 735–742.
17. Toulmonde M, Bonvalot S, Ray-Coquard I, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care in advanced stages, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2014; 25: 730–734.
18. Canter RJ, Smith CA, Martinez SR, et al. Extremity soft tissue tumor surgery by surgical specialty: a comparison of case volume among oncology and non-oncology-designated surgeons. *J Surg Oncol*. 2013; 108: 142–147.
19. ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl. 7: vii92–9.
20. Gronchi A, Raut CP. Treatment of localized sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27: 921–938.
21. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality after musculoskeletal tumor surgery: analysis of a national administrative database. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 1684–1691.
22. Blay J-Y, Sleijfer S, Schöffski P, et al. International expert opinion on patient-tailored management of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 679–689.
23. Haas RLM, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 572–580.
24. Mathoulin-Pélissier S, Chevreau C, Bellera C, et al. Adherence to consensus-based diagnosis and treatment guidelines in adult soft-tissue sarcoma patients: a French prospective population-based study. *Ann Oncol*. 2014; 25: 225–231.
25. Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue CANcer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol*. 2013; 24: 1685–1691.

Liste der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013

102

Ammann Roland A. | KFS 2933-02-2012 | CHF 63 300.–

Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

The impact of lowering fever limits on the rate of fever in chemotherapy induced neutropenia (FN): a prospective single-centre observational study in children and adolescents with cancer (Paediatric FN Definition 2012 Berne)

Bodis Stephan | KFS 2779-02-2011 | CHF 195 500.–

Institut für Radio-Onkologie, Kantonsspital Aarau, Aarau

Pilot study to assess the feasibility and toxicity of preoperative external beam radiotherapy for glioblastoma multiforme

Buess Martin | OCS 1825-02-2006 | CHF 167 000.–

Medizinische Onkologie, St. Claraspital, Basel

Understanding the pathophysiology of breast cancer gene expression profiles by in vitro analysis of the tumour-stroma interaction

Carbone Giuseppina | KFS 2573-02-2010 | CHF 305 100.–

Laboratorio di oncologia sperimentale, Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Deregulated ETS transcriptional network and clinical implications for prostate cancer progression

Carbone Giuseppina | KFS 2869-08-2011 | CHF 136 200.–

Laboratorio di oncologia sperimentale, Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI), Bellinzona

Identification and clinical relevance of microRNA networks regulated by ETS transcription factors in prostate cancer

Foti Michelangelo | KFS 2502-08-2009 | CHF 307 400.–

Département de physiologie cellulaire et métabolisme, Centre médical universitaire (CMU), Université de Genève, Genève

Role of dietary free fatty acids, microRNA-21, and PTEN in liver cancer

Gruber Günther | KFS 2527-02-2010 | CHF 150 700.–

Institut für Radiotherapie, Klinik Hirslanden, Zürich

BIG 3-07: a randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast

Jaggi Rolf | OCS 2132-08-2007 | CHF 309 800.–

Département Klinische Forschung, Universität Bern, Bern

Molecular profiling from archival human breast cancer samples

Kalberer Christian | KFS 2872-08-2011 | CHF 188 800.–

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel

In vitro expansion of human natural killer cells under good manufacturing practice conditions for immunotherapy of haematopoietic malignancies

Kristiansen Glen | KFS 2465-08-2009 | CHF 171 200.–

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Identification of a clinically applicable prognostic RNA signature of prostate cancer

Moeckli Raphaël | KFS 2637-08-2010 | CHF 107 200.–

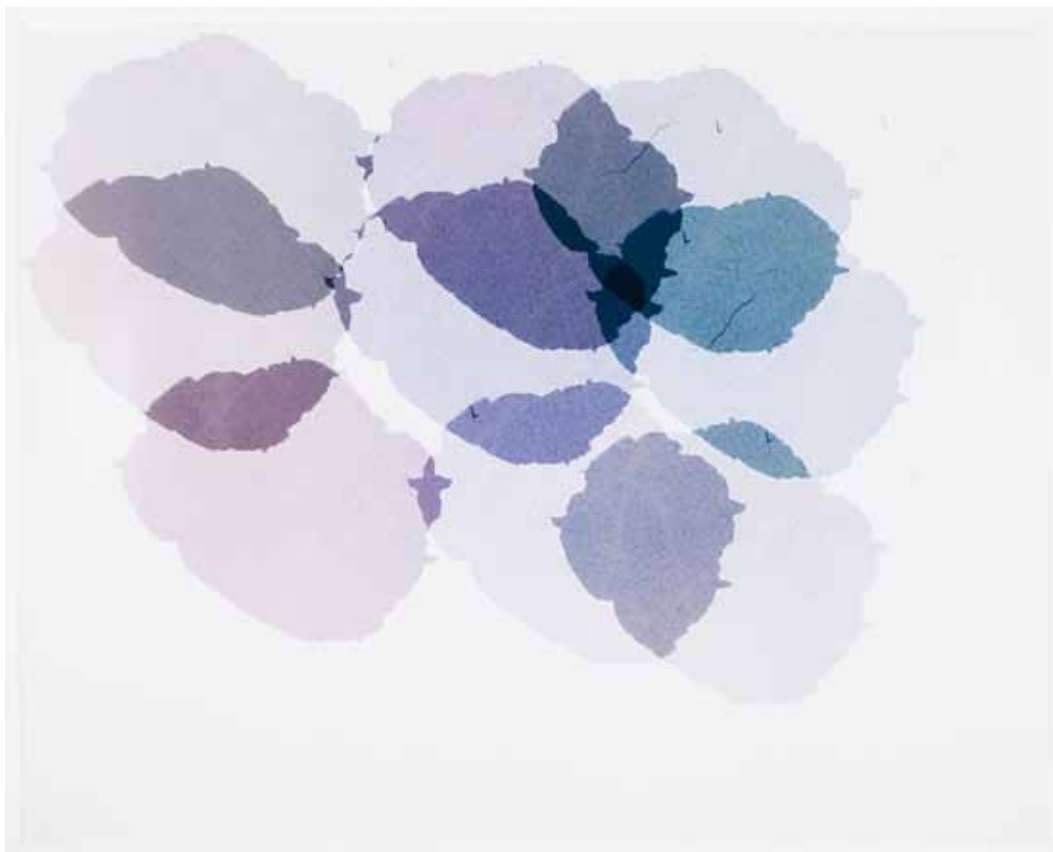
Institut de radiophysique, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Evaluation of second cancer risk models in radiotherapy for average and high dose levels

Müller Beatrice | KFS 2449-08-2009 | CHF 297 900.–

Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Transcriptional dysregulation during myeloid transformation in acute myeloid leukaemia (AML)



Fotogramm / Mehrfachbelichtung eines Lochs, 2013

Niggli Felix | KLS 2578-02-2010 | CHF 298 300.–

Abteilung Onkologie, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Constitution of a national study centre for the European acute lymphoblastic leukaemia trial (AIEOP-BFM ALL 2009) on behalf of the Swiss Paediatric Oncology Group (BFM-CH)

Ozsahin Hulya | KLS 2656-08-2010 | CHF 155 300.–

Unité d'onco-hématologie, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

SIOPEL International Childhood Liver Tumour Strategy Group – a comprehensive research programme and a randomized trial for standard risk hepatoblastoma

Pabst Thomas | KLS 2520-02-2010 | CHF 349 100.–

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Transcriptional dysregulation of the myeloid key transcription factor CEBPA in human acute myeloid leukaemia

Roth Arnaud | KFS 2697-08-2010 | CHF 202 700.–

Unité d'oncochirurgie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Molecular heterogeneity and prognostic markers in colon cancer by analysis of gene expression and gene mutation data

Präsentation der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

104

Ammann Roland A. | Einfluss einer Senkung der Fiebergrenze auf die Diagnosehäufigkeit von Fieber in chemotherapiebedingter Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen mit Krebs (KFS 2933-02-2012)

The impact of lowering fever limits on the rate of fever in chemotherapy induced neutropenia (FN): a prospective single-centre observational study in children and adolescents with cancer (Paediatric FN Definition 2012 Berne)

Die häufigste potenziell tödliche Nebenwirkung der Chemotherapie bei Krebserkrankungen ist Fieber in Neutropenie (FN, Mangel an weissen Abwehr-Blutkörperchen). Dank Notfallhospitalisation und Gabe von intravenösen Breitbandantibiotika sterben heute weniger als 1 % der Kinder mit FN. Jedoch werden bakterielle Infektionen nur bei rund einem Viertel der FN nachgewiesen. Entsprechend werden drei Viertel aller FN übertherapiert (unnötige Hospitalisation, Antibiotikatherapie sowie Kosten). Ein Ansatz zur Reduktion dieser Übertherapie ist es mittels einer höheren Fiebergrenze die Diagnose FN seltener zu stellen. Diese Grenze variiert heute in der Kinderonkologie zwischen 37,5°C und 39°C. Es ist jedoch unbekannt, ob höhere Temperaturgrenzen wirksam (weniger häufige FN-Diagnosen) und sicher sind (kein höheres Komplikationsrisiko wegen Verspätung von Diagnose und Therapiebeginn).

Studienziel

Quantifizieren der Häufigkeit der Diagnose FN bei einer hypothetischen Senkung der Fiebergrenze unter 39°C (Wirksamkeit).

Methode und Vorgehen

In Bern wird die höchste bekannte Temperaturgrenze von 39°C angewendet. In dieser prospektiven beobachtenden Einzelzenterstudie kann so die Wirksamkeit verschiedener Temperaturgrenzen durch Simulation untersucht werden, ohne in der Wirklichkeit Diagnose und Behandlung von FN zu verändern.

Resultate

Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Bei 39 Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung wurden in 289 Monaten Chemotherapie 43 FN-Episoden diagnostiziert, davon 32 Mal bei Temperaturen $\geq 39^\circ\text{C}$. Die Fiebergrenze von 39°C ersparte gegenüber tieferen Grenzen viele, oft unnötige FN-Diagnosen. Bei einer Grenze von 38°C wären zum Beispiel 31 zusätzliche FN diagnostiziert worden. Bei 19 (61 %) davon wären jedoch eine entsprechende Notfallhospitalisation und Antibiotikatherapie unnötig gewesen, da in Wirklichkeit das Fieber von selber, ohne spezifische Therapie und ohne Hospitalisation, zurückging. Wie erwartet hätte 38°C als Fiebergrenze zu einer im Mittel 1,4 Stunden früheren FN-Diagnose mit entsprechend früherem Antibiotikastart geführt.

Empfehlungen

Da nur die Wirksamkeit, aber nicht die Sicherheit einer hohen Fiebergrenze untersucht wurde, können keine klinischen Empfehlungen für die Fiebergrenze gemacht werden. Diese Studie hat jedoch Planungsgrundlagen geliefert für eine nachfolgende interventionelle Studie zur Untersuchung der Sicherheit dieser hohen Fiebergrenze.

Projektverantwortlicher

Prof. Dr. med. Roland A. Ammann

Abteilung für Hämatologie/Onkologie

Universitätsklinik für Kinderheilkunde

Inselspital, Universitätsspital Bern

CH-3010 Bern

roland.ammann@insel.ch

Bodis Stephan | Phase-I-Studie zur Prüfung des Stellenwerts einer präoperativen Radiotherapie bei Glioblastoma multiforme (KFS 2779-02-2011)

Pilot study to assess the feasibility and toxicity of pre-operative external beam radiotherapy for glioblastoma multiforme

Das Glioblastom ist einer der bösartigsten Hirntumore mit einer mittleren Überlebenszeit von knapp einem Jahr, trotz sechs Wochen postoperativer Radiochemotherapie. Diese Studie testete die Machbarkeit einer Bestrahlung während fünf Tagen mit anschliessender Chemotherapie.

Unser Ziel war die Verbesserung der Lebensqualität durch Verkürzung der Bestrahlungstherapie, ohne Verlust der Wirksamkeit oder zusätzlicher Toxizität im Vergleich zur kombinierten Radiochemotherapie. Eine Bestrahlungs-assoziierte Reduktion der Vaskularität könnte die Resektion erleichtern. Das Glioblastom ist schwierig zu behandeln, wegen der diffusen mikroskopischen Infiltration. Das «diffusion tensor imaging» (DTI) ist eine Applikation der MRT, die eine mikroskopische Infiltration der Tumorzelle definieren kann, und wurde für die Radiotherapieplanung studiert.

Drei Patienten wurden in der Studie rekrutiert. Leider gab es keine weiteren Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Patienten konnten ohne Komplikationen präoperativ bestrahlt werden und wurden planmässig operiert. Zwei von drei entwickelten postoperative Infektionen, die eventuell einen Zusammenhang mit der Biopsie oder mit der Bestrahlung haben könnten, da sie nicht die einzigen waren. Patienten 1 und 3 erhielten eine Chemotherapie gemäss Protokoll und wurden stereotaktisch ohne Nebenwirkungen wiederbestrahlt. Alle Patienten sind infolge ihrer Krankheit im Rahmen der für diese Diagnose typischen Lebenserwartung (nach 16, 10 und 13 Monaten) verstorben.

Soweit es beurteilbar ist, schien die präoperative Bestrahlung sicher und machbar zu sein. Eine Zusammenarbeit mit einer Neuropathologin ist geplant, um das paarende Gewebe prä- und postoperativ zu evaluieren. Erfolgreich war unsere Entwicklung einer Methode um DTI bei der

Radiotherapieplanung zu integrieren, und wir präsentierten die Ergebnisse an den wichtigsten amerikanischen, europäischen und schweizerischen Kongressen (ASTRO, ESTRO und SASRO).

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Stephan Bodis
Institut für Radio-Onkologie
Kantonsspital Aarau
CH-5000 Aarau
stephan.bodis@ksa.ch

**Buess Martin | Genexpression bei Brustkrebs:
Liegt der Schlüssel zum Verständnis in der Tumor-
Stroma-Interaktion? (OCS 1825-02-2006)**

*Understanding the pathophysiology of breast cancer
gene expression profiles by in vitro analysis of the
tumour-stroma interaction*

Die Interaktion zwischen malignen Tumorzellen und benachbarten Stromazellen spielen bei der Entstehung und beim Fortschreiten von Krebs eine wesentliche Rolle. Spezifische molekulare Mechanismen sind an der Tumor-Stroma-Interaktion beteiligt. Bisher existiert jedoch keine zufriedenstellende Übersicht über die Interaktionen auf molekularer Ebene. Genexpressionsanalysen mit DNA-Microarrays haben ein detailliertes Übersichtsbild über die molekularen Strukturen verschafft, die an Krebs beteiligt sind. Für die meisten menschlichen Tumoren wurden Genexpressionsprofile erstellt. Damit konnten Tumorsubtypen mit unterschiedlichem klinischen Verlauf charakterisiert werden. Die Herausforderung besteht nun darin, aus dieser grossen Menge an detaillierten Informationen die Pathophysiologie zu eruieren, die den Genexpressionsmustern zu Grunde liegt.

In den vergangenen Jahren haben wir begonnen, mithilfe der globalen Genexpressionsanalyse die Auswirkungen der Stromazellen auf die Krebszellen zu charakterisieren, insbesondere die Wechselwirkungen zwischen Fibroblasten, Osteoblasten, Endothelzellen und den Brustkrebszellen. Wir etablierten Analysemethoden und zeigten damit die Vielfalt der Tumor-Endothelzell-Interaktionen auf. So konnten wir z. B. eine Korrelation zwischen dem C44+/CD24⁻-Stammzell-Genexpressionsmuster und sehr aggressiver, prognostisch ungünstiger Mammakarzinome identifizieren. Zur weiteren Charakterisierung der funktionellen Effekte und ihrer zugehörigen molekularen Eigenschaften verwendeten wir ein *In-vitro*-Co-Kulturmodell von Brustkrebszellen und menschlichen Endothelzellen.

Unsere bisherigen Daten weisen darauf hin, dass Endothelzellen in der Lage sind, morphologische Veränderungen und Zellmigration in gewissen Brustkrebszellen zu induzieren. Die Genexpressionsanalysen generierten eine Liste von Genen, die für die Zellmigration wichtig sind. Dieser Effekt wird durch bisher noch unbekannte sekretierte

Faktoren vermittelt. Im Weiteren zeigte die Interaktionsanalyse von Brustkrebszellen und Osteoblasten ein IL-6-assoziiertes Genexpressionsmuster, das prädiktiv für Knochenmetastasierung ist.

Mit diesen *In-vitro*-Experimenten und der Korrelation mit Daten von menschlichen Tumorgewebebanken hoffen wir, Ziele für neue therapeutische Strategien zu identifizieren, die auf die Funktion von Tumor-Endothelzellen, unabhängig von der Gefässneubildung, abzielen. Darüber hinaus soll die detaillierte Analyse der Genexpression neue prognostische und schliesslich prädiktive Marker für die Therapie von Brustkrebs etablieren.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. et Dr. phil. Martin Buess
Medizinische Onkologie
St. Claraspital
CH-4016 Basel
martin.buess@claraspital.ch

105

**Carbone Giuseppina | Impact clinique des altérations
ETS dans le cancer de la prostate (KFS 2573-02-2010)**

*Deregulated ETS transcriptional network and clinical
implications for prostate cancer progression*

Le cancer de la prostate est l'une des principales causes de décès par cancer dans les pays occidentaux. Les facteurs ETS ont été identifiés comme des éléments importants dans la pathogenèse du cancer prostatique et les translocations chromosomiques impliquant des gènes ETS sont très fréquentes. Dans cette application, nous avons proposé d'étudier l'impact clinique et fonctionnel de facteurs ETS et d'appliquer la nouvelle classification moléculaire pour le diagnostic et les applications thérapeutiques.

Pour atteindre cet objectif, nous avons intégré les données à partir d'échantillons cliniques d'études moléculaires et fonctionnelles dans plusieurs modèles cellulaires ETS. En conséquence, nous avons constaté que, en plus des gènes ETS présentant une translocation, d'autres facteurs ETS sont fréquemment touchés. En particulier, les facteurs ESE3/EHF et ESE1/ELF3 sont souvent modifiés dans les tumeurs de la prostate.

Nous avons montré que ESE3/EHF agit en tant que suppresseur de tumeur, tandis que ESE1/ELF3 possède des propriétés oncogéniques. En outre, nos données ont révélé des liens importants de facteurs ETS avec des voies cruciales impliquées dans la progression de la maladie et la résistance au traitement, tels qu'épigénétique, inflammation et caractère souche. Nos données indiquent également une association entre les altérations spécifiques de l'ETS et la progression du cancer de la prostate. Dans l'ensemble, nos études ont abouti à une meilleure compréhension de la pathogenèse du cancer de la prostate et à des résultats cliniquement pertinents.

Responsable de l'étude
Dr Giuseppina Carbone
Laboratorio di oncologia sperimentale
Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI)
CH-6500 Bellinzona
giuseppina.carbone@ior.ios.ch

Carbone Giuseppina | **Identification et pertinence clinique des microARN dans le cancer de la prostate**

(KFS 2869-08-2011)

Identification and clinical relevance of microRNA networks regulated by ETS transcription factors in prostate cancer

Les facteurs de transcription ETS se sont révélés être des éléments importants dans la pathogenèse du cancer de la prostate. Nous avons récemment identifié des facteurs ETS dans des tumeurs de la prostate et avons montré qu'ils contrôlaient des gènes clés impliqués dans la pathogenèse et la progression du cancer de la prostate.

Dans ces études, nous avons proposé d'identifier le réseau de microARN directement réglementés par des facteurs de transcription ETS dans la prostate. Globalement, par l'intégration des données provenant de plusieurs patients atteints de cancer de la prostate et des dosages fonctionnels dans des lignées cellulaires, nous avons découvert de nouveaux microARN régulés par les facteurs ETS et jouant un rôle important dans la progression du cancer de la prostate. Les résultats de ces études conduisent à la découverte de nouvelles altérations des microARN dans les tumeurs de la prostate qui peuvent avoir des conséquences importantes pour le diagnostic et le traitement des patients atteints du cancer de la prostate. Par conséquent, ces études conduisent à des résultats cliniquement significatifs. Cette connaissance devrait à l'avenir se traduire en avantages importants pour les patients atteints de cancer de la prostate.

Responsable de l'étude
Dr Giuseppina Carbone
Laboratorio di oncologia sperimentale
Istituto oncologico della Svizzera italiana (IOSI)
CH-6500 Bellinzona
giuseppina.carbone@ior.iosl.ch

Foti Michelangelo | **Rôle des acides gras, du microARN-21 et de PTEN dans le cancer du foie**

(KFS 2502-08-2009)

Role of dietary free fatty acids, microRNA-21, and PTEN in liver cancer

Le diabète et l'obésité sont des facteurs de risque importants pour le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC). En effet, avec le diabète et l'obésité, le foie accumule de la graisse de façon aberrante (stéatose), ce qui représente le premier stade de troubles du métabolisme hépatique qui peuvent ensuite évoluer avec le temps vers un CHC. Un des mécanismes par lequel l'accumulation de graisse dans le foie contribue à la carcinogenèse hépatique est par l'induction de l'expression de petits ARN, appelés microARN, qui peuvent jouer un rôle important dans le développement de cancers. En particulier, le microARN-21 est induit dans les hépatocytes par les acides gras et inhibe de ce fait l'expression d'un suppresseur de tumeur important appelé PTEN.

Dans ce projet, nous avons étudié le rôle des graisses alimentaires, du microARN-21 et de PTEN dans le développement de stade précancéreux du foie et du CHC, en utilisant différents modèles de rongeurs. En particulier, nous avons généré un nouveau modèle de souris transgénique qui n'exprime plus l'oncogène microARN-21 dans les hépatocytes.

Nos résultats montrent tout d'abord que le microARN-21 est augmenté tandis que PTEN est diminué dans le foie de patients obèses souffrant d'une stéatose hépatique et d'autres troubles métaboliques précédant le développement d'un CHC. Élément important, les souris transgéniques n'exprimant plus le microARN-21 dans le foie sont protégées contre les troubles métaboliques associés au développement de l'obésité induite par un régime riche en graisse, ainsi que contre le développement de tumeurs du foie induites par des carcinogènes chimiques. Des analyses génétiques et protéomiques nous ont également permis de mettre en évidence *in vitro* et *in vivo* un réseau d'oncogènes et de suppresseurs de tumeur qui sont modulés par le microARN-21 et PTEN, et qui sont potentiellement impliqués dans la carcinogenèse hépatique. Le rôle de ces différents oncogènes et suppresseurs de tumeur sous le contrôle du microARN-21 et PTEN est en cours d'étude.

Ces recherches permettent de mieux comprendre les bases moléculaires du cancer du foie, en particulier dans le contexte de maladies métaboliques. La pertinence de suivre un régime particulier, ou de rétablir pharmacologiquement une activité normale du microARN-21 ou de PTEN dans les hépatocytes, pour prévenir ou traiter le cancer du foie est fortement soutenue par nos résultats.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Michelangelo Foti
Département de physiologie cellulaire et métabolisme
Centre médical universitaire (CMU)
Université de Genève
CH-1206 Genève
michelangelo.foti@unige.ch

Gruber Günther | **Randomisierte Phase-III-Studie zur Radiotherapiedauer und Bestrahlungsdosis beim Duktalen Carcinoma *in situ* (DCIS)**

(KFS 2527-02-2010)

BIG 3-07: a randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast

Patientinnen mit DCIS (Vorstufe von Brustkrebs) werden in der Regel nach der Brustoperation (OP) zusätzlich bestrahlt. Bei dieser weltweit laufenden Studie werden der Einfluss der Dauer der Radiotherapie (RT) (Fraktionierung) und die Erhöhung der RT-Dosis (Tumorbett-Boost) auf das Rückfallrisiko in der Brust und auf die Lebensqualität (Quality of Life, QoL) untersucht.

Studienziel

Individualisierung der Therapiewahl für Frauen mit DCIS nach brusterhaltender Operation für eine langfristige Beherrschung der Krankheit bei geringstmöglicher Toxizität.

Methode und Vorgehen

Randomisierung in zwei resp. vier Therapiearme (den Zentren steht es frei, nur an der Boostfragestellung oder auch an der Fraktionierungsfragestellung teilzunehmen): (1) ARM A (25x Ganzbrustbestrahlung) oder (2) ARM B (16x Ganzbrust- RT) oder (3) ARM C (ARM A + 8x Boost) oder (4) ARM D (ARM B + 8x Boost). Es werden klinische und biologische Parameter für das Rückfallrisiko untersucht sowie QoL-Messungen vorgenommen.

Resultate

Die Patientinnenrekrutierung wird voraussichtlich im Juni 2014 erfolgreich abgeschlossen werden können, dies ca. zwei Jahre vor dem ursprünglich geplanten Studienende. Weltweit haben sich 132 Zentren beteiligt, Ende Februar 2014 konnten 1468 von 1600 geplanten Patientinnen in die Studie aufgenommen werden (Arm A: 384; Arm B: 349; Arm C: 384; Arm D: 351). In der Schweiz haben bis 1. März 2014 acht Zentren insgesamt 53 Patientinnen beige-steuert. Es waren dies nach Anzahl Patientinnen: Brustzentrum Zürich-Seefeld; Kantonsspital Graubünden; Universitätsspital Basel; Kantonsspital Münsterlingen; IOSI; Inselspital Bern; Kantonsspital St. Gallen; Klinik Hirslanden.

Potenzieller Nutzen für Patientinnen

Zusammen mit einer aktuell laufenden französischen Studie, die ebenfalls dieses Jahr abgeschlossen werden soll (2000 Patientinnen geplant), wird die vorliegende Studie zur radiotherapeutischen Individualisierung und Optimierung der verschiedenen RT-Schemata hinsichtlich lokaler Kontrolle und QoL bei Patientinnen mit DCIS beitragen respektive einen neuen Standard definieren.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. Günther Gruber
Institut für Radiotherapie
Klinik Hirslanden
CH-8032 Zürich
guenther.gruber@hirslanden.ch

Jaggi Rolf | Diagnostik des menschlichen Brustkrebses mit molekularen Signaturen (OCS 2132-08-2007)

Molecular profiling from archival human breast cancer samples

Bei etwa 70 % an Brustkrebs erkrankten Patientinnen kann der Östrogenrezeptor (estrogen receptor, ER) in den Tumorzellen nachgewiesen werden. Der ER wird durch Bindung von Östrogen aktiviert und stimuliert in dieser Form die Vermehrung der Tumorzellen. Oft kann diese Wirkung mit Antagonisten zu Östrogen (z. B. Tamoxifen) oder mit Aromatase-Inhibitoren (z. B. Letrozol) blockiert werden. Tamoxifen bindet direkt an den ER an, ohne ihn zu aktivieren, Letrozol unterbindet die Bildung von körpereigenem Östrogen. Beide Medikamente werden standardmässig zur Behandlung des primären (rezidivfreien) ER-positiven Brustkrebses eingesetzt. Zurzeit kann bei Behandlungsbeginn jedoch nicht abgeschätzt werden, welches Medikament bessere Erfolgschancen hat.

Ab 1998 wurden Patientinnen für die internationale Studie BIG 1-98 rekrutiert. Jeweils etwa 2000 Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip während fünf Jahren mit Tamoxifen oder Letrozol behandelt. Anschliessend wurden Zeitpunkt, Häufigkeit und Lokalisation von Rückfällen protokolliert. Für unsere Studie stand uns Material von je 150 Tumoren aus der Gruppe Tamoxifen und Letrozol zur Verfügung. Auch diese Patientinnen wurden zufällig ausgewählt, wobei aber darauf geachtet wurde, dass in beiden Gruppen etwa 50 % der Tumoren von Patientinnen stammten, die einen Rückfall erlitten hatten.

Aus jedem Tumor wurde die gesamte RNA isoliert. Die RNA spielt in allen Zellen eine zentrale Rolle, indem sie die genetische Information aus dem Zellkern in das Zytoplasma der Zelle transportiert. Dort wird sie anhand des

genetischen Codes in Protein übersetzt. Die RNA trägt damit wesentlich zur Ausbildung der Eigenschaften jeder Zelle bei. In unserer Studie wurden 190 verschiedene RNA quantitativ gemessen (in jeder Zelle gibt es insgesamt mehr als 20 000 verschiedene RNAs).

Mithilfe einer bioinformatischen Analyse wurde nach Mustern (oft auch als Profile bezeichnet) gesucht, die bereits vor Behandlungsbeginn anzeigen, ob ein Tumor zur Bildung von Rückfällen neigt, und ob eines der beiden Medikamente diese Entwicklung allenfalls besser unterdrücken kann. Wir konnten tatsächlich ein solches Muster nachweisen und haben es vorerst «TamLet score» genannt. TamLet besteht aus neun Genen und sagt statistisch signifikant voraus, ob eine Patientin eine niedrigere Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls hat, wenn sie mit Letrozol anstatt mit Tamoxifen behandelt wird. Das Resultat wird gegenwärtig an weiteren, unabhängigen Tumoren überprüft und verfeinert. Wenn das Resultat bestätigt werden kann, könnte in Zukunft die Diagnostik beim primären, ER-positiven Brustkrebs um einen wichtigen Parameter erweitert werden, der bei der einzelnen Patientin Hinweise darüber gibt, ob eine Behandlung mit Letrozol eine höhere Erfolgschancen hat als mit Tamoxifen, oder ob beide Medikamente gleich gut sind.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. phil. nat. Rolf Jaggi
Departement Klinische Forschung
Universität Bern
CH-3010 Bern
rolf.jaggi@dkf.unibe.ch

Kalberer Christian | Einsatz in-vitro-expandierter natürlicher Killerzellen in der Behandlung hämatologischer Neoplasien (KFS 2872-08-2011)

In vitro expansion of human natural killer cells under good manufacturing practice conditions for immunotherapy of haematopoietic malignancies

Die zytotoxische Aktivität humaner natürlicher Killer (NK)-Zellen gegen akute myeloische Leukämie (AML) und Plasmazell-Myelom (PZM) sind anerkannt. Die Infusion von NK-Zellen kurzzeitig nach einer Stammzelltransplantation stellt einen neuen therapeutischen Ansatz dar, den Patienten Immunzellen mit einer Antitumorwirkung zur Verfügung zu stellen.

In vorangehenden Studien konnten wir zeigen, dass eine NK-Zell-Donor-Lymphozyteninfusion (NK-DLI) sicher ist und bei einigen Patienten zu langjährigen Remissionen führen kann. Dabei stellte sich aber auch heraus, dass grosse Zellzahlen nötig sind, um ein relevantes Verhältnis von infundierten NK-Zellen zu Tumorzellen *in vivo* zu erreichen.

Das Ziel unseres Projektes war es, Krebspatienten in immuntherapeutischen Studien mit Antitumor-NK-Zellen zu behandeln. Im neuen Reinraum des Universitätsspitals Basel wurde das NK-Zellexpansionsprotokoll erfolgreich eingeführt. Bis Ende 2013 wurden für einen AML-Patienten und drei PZM-Patienten expandierte NK-Zellen hergestellt. Die NK-Zellen wurden von gesunden haploidentischen Familienspendern mit einer Leukapherese und einer sequenziellen T-Zell- und NK-Zellselektion gewonnen. Ausgehend von 2×10^{10} mononukleären Zellen wurden durchschnittlich 6×10^8 NK-Zellen isoliert, mit einer Reinheit von

96,5 % und einer minimalsten T-Zell-Kontamination was einer 10000-fachen Verminderung des T-Zellgehalts entsprach. Die Kultivierung der gereinigten NK-Zellen in einem Medium, das die Wachstumsfaktoren Interleukin-2 und -15 enthält, führte innerhalb von 19 Tagen zu einer 55-fachen Vermehrung der Zellen. Anschliessend wurden die NK-Zellen in Portionen mit aufsteigender Zellzahl bis max. 1×10^8 Zellen pro kg Körpergewicht eingefroren. Die vier Patienten erhielten insgesamt 20 NK-DLIs (3–8 Infusionen), die alle sehr gut vertragen wurden, ohne dass akut unerwünschte Ereignisse aufgetreten wären. Die infundierten NK-Zellen wurden *in vivo* mit dem molekularen Nachweis von Spender-DNA untersucht. NK-Zellen wurden bis 20 Stunden nach Infusion nachgewiesen, was für ein anhaltendes Überleben der Zellen im Blut der Patienten spricht.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie die Machbarkeit von NK-Zellexpansionen unter Reinraumbedingungen und die Verträglichkeit von multiplen NK-Zellinfusionen mit hoher Zelldosis als neuartige Immuntherapie nach Stammzelltransplantation. Langzeit-Nachfolgeuntersuchungen werden zeigen, ob diese Behandlung zum längeren Überleben von Patienten mit AML oder PZM beitragen wird.

Projektverantwortlicher
PD Dr. Christian Kalberer
Diagnostische Hämatologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
ckalberer@uhbs.ch

Kristiansen Glen | **Identifizierung einer klinisch einsetzbaren prognostischen RNA-Signatur des Prostatakarzinoms** (KFS 2465-08-2009)

Identification of a clinically applicable prognostic RNA signature of prostate cancer

Die Einschätzung der biologischen Aggressivität des Prostatakarzinoms anhand kliniko-pathologischer Parameter erlaubt nicht immer, den individuellen Therapiebedarf eines Patienten festzulegen. Wurden bislang nahezu alle Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom aktiv behandelt (Operation oder Bestrahlung), hat sich mittlerweile die Erkenntnis durchgesetzt, dass bis zu 30 % dieser Patienten damit vermutlich übertherapiert sind, da sie wahrscheinlich auch unbehandelt nicht an ihrer Tumorerkrankung versterben würden.

Studienziel

In einer retrospektiven molekularen Analyse klinisch charakterisierter Prostatakarzinomkohorten sollten molekulare Prognosemarker identifiziert werden, die klinisch eingesetzt werden können.

Methode und Vorgehen

Nach evidenzbasierter Zusammenstellung geeigneter Kandidatengene wurde aus paraffineingebettetem Tumormaterial von drei unterschiedlichen Patientenkohorten (Zürich, Berlin, Erlangen) mithilfe einer neuen Methode, die vom Co-Projektverantwortlichen Prof. Rolf Jaggi entwickelt worden war, RNA aus archiviertem Tumormaterial isoliert und mittels der sogenannten Nanostringhybridisierung auf die Expressionsstärke der Zielgene untersucht.

Resultate

Die bioinformatische Auswertung ergab für jede der untersuchten Kohorten vielversprechende Ergebnisse, allerdings gab es kohortenspezifisch unerwartet grosse Unterschiede und nur vier Gene, die in allen Kohorten gleichermassen prognostisch waren.

Potenzieller Nutzen für Patienten

Unsere Arbeiten belegen die Notwendigkeit, auch molekulare Prognosemarker rigoros an mehreren Kohorten zu überprüfen, da ein einmalig gezeigter prognostischer Wert keine hinreichende Basis für einen prospektiv einsetzbaren Test bildet. Die von uns gefundenen Prognosemarkerkandidaten werden in weiteren Studien auf ihre prognostische Relevanz überprüft.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Glen Kristiansen
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Bonn
D-53127 Bonn
glen.kristiansen@ukb.uni-bonn.de

Niggli Felix | **Aufbau einer nationalen Studienzentrale für eine europäische Behandlungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Kindern** (KLS 2578-02-2010)

Constitution of a national study centre for the European acute lymphoblastic leukaemia trial (AIEOP-BFM ALL 2009) on behalf of the Swiss Paediatric Oncology Group (BFM-CH)

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter. Die Prognose konnte dank klinischer Therapiestudien in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbessert werden. Die Kombination verschiedener Chemotherapeutika erlaubt eine Heilung bei über 80 % der Patienten, die Therapielast ist aber beträchtlich. Verschiedene klinische und biologische Faktoren, wie frühes Therapieansprechen, zytogenetische Veränderungen und die minimale Restleukämie Menge nach mehrwöchiger Therapiephase, haben einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Entsprechend der Risikosituation wird die Intensität der Therapie angepasst.

Ziel der Studie

Ziel war es, im Rahmen einer internationalen Behandlungsstudie mit kooperierenden Studiengruppen aus der Schweiz, Deutschland, Österreich, Italien, Tschechien, Israel und Australien ein Therapiekonzept für ALL sowie eine nationale Plattform für Diagnostik, Datenmanagement und Forschung aufzubauen, um mittels risikoadaptierter Therapie die Heilungschancen weiter zu verbessern und in günstigen Subgruppen die Toxizität zu reduzieren. Dabei werden Standardtherapieelemente mit neuen, hoffnungsvollen Therapieelementen prospektiv verglichen.

Resultate

Erstmals haben wir in der Schweiz ein eigenes Studienzentrum für alle Patienten, die in dieser ALL-Studie behandelt werden, aufgebaut. Dabei werden diagnostische Referenzleistungen, zentralisierte Laboranalysen für die Bestimmung minimaler Resterkrankung im Therapieverlauf sowie eine zentrale Datenerfassung für alle neudiagnostizierten Leukämien ermöglicht. Während den ersten drei Jahren der Studienlaufzeit konnten in der Schweiz 127 Patienten registriert werden (65 % Knaben, 35 % Mädchen), mehr-

heitlich zwischen 1- bis 5-jährig (55 %). Damit werden die meisten Kinder mit ALL in unserem Land mit einer einheitlichen Therapiestrategie behandelt. 21 % der Patienten mussten aufgrund ungünstiger zytogenetischer Veränderungen oder wegen verzögertem Ansprechen in einer Hochrisikogruppe behandelt werden. Inwiefern diese Behandlungsstudie die Heilungsrate von Kindern mit ALL weiter verbessert, kann erst nach längerer Beobachtungszeit und mit einer grösseren Patientenzahl definitiv geklärt werden.

Zusammenfassung

Mit der Etablierung einer nationalen Studienzentrale profitieren Kinder mit ALL in der Schweiz nicht nur von einem einheitlichen Therapiekonzept, sondern auch von einer zentralisierten Plattform für optimale Diagnostik, Forschung, Beratung sowie Datentransfer in den internationalen Studienverbund.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Felix Niggli
Abteilung Onkologie
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
CH-8032 Zürich
felix.niggli@kispi.uzh.ch

Pabst Thomas | Fehlregulierung des Schlüssel-Transkriptionsfaktors CEBPA bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) (KLS 2520-02-2010)

Transcriptional dysregulation of the myeloid key transcription factor CEBPA in human acute myeloid leukaemia

Neue Konzepte in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) sind dringend wünschbar. Nach wie vor versterben leider noch gegen 60 % aller Patientinnen und Patienten mit AML an ihrer Grundkrankheit trotz intensiver Chemotherapie und abschliessender Transplantation mit eigenen oder Fremd-Stammzellen.

Das Konzept der Differenzierungstherapie stellt unverändert einen möglichen, vielversprechenden Ansatz der AML-Therapie dar. Dieses Konzept wird in der täglichen Praxis unterstützt durch die Erfolge der Differenzierungsbehandlung mit All-trans-Retinoinsäure bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie vom Typ M3 (APL). Wesentlich bei diesem Ansatz ist die Einsicht, dass jeder Differenzierungsschritt in der Reifung von weissen Blutkörperchen durch einige wenige Transkriptionsfaktoren reguliert wird. Der Transkriptionsfaktor CEBPA spielt hierbei eine Schlüsselrolle: Wird CEBPA nämlich gezielt blockiert, so fehlen im Blut reife Granulozyten, und es kommt zur Anhäufung bösartiger (leukämischer) Zellen im Knochenmark und im Blut.

In diesem Projekt haben wir untersucht, wie die Bildung des CEBPA-Proteins in leukämischen Zellen reguliert wird. Wir haben erforscht, wie CEBPA seinerseits eine neue Klasse von kleinen regulatorischen Molekülen steuert, den sogenannten microRNAs. Wir haben dabei die Regulation von mindestens zwei microRNAs durch CEBPA zeigen können. Langfristig steckt dahinter die Hoffnung, durch die gezielte Wiederherstellung der CEBPA-Funktion einen zusätzlichen therapeutischen Ansatz für AML-Patienten zu finden.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Thomas Pabst
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
thomas.pabst@insel.ch

Roth Arnaud | Recherche de nouveaux facteurs pronostiques dans le cancer du côlon (KFS 2697-08-2010)

Molecular heterogeneity and prognostic markers in colon cancer by analysis of gene expression and gene mutation data

Nous manquons d'indicateurs pronostiques pour mieux déterminer qui des patients opérés d'un cancer du côlon doit bénéficier d'un traitement complémentaire. L'étude clinique PETACC 3, lancée dans le traitement post-opératoire du cancer du côlon, a inclus 3278 patients. Le matériel pathologique de 1564 d'entre eux a été collecté pour l'étude de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires. Nous avons aussi entamé des tests permettant de mettre en évidence des mutations dans le génome tumoral ainsi que leur expression génomique. Ces tests ont fourni une avalanche de données (> 50 000/patient) à analyser. Pour ce faire, le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) s'est associé les compétences de l'Institut suisse de bioinformatique (ISB) spécialisé dans la gestion et l'analyse de données biologiques de ce type.

L'étude de marqueurs tels que l'instabilité des microsatellites (MSI) et l'expression de SMAD4, un important médiateur transcriptionnel de la voie de signalisation du TGF- β , ont permis d'isoler une sous-population de patients dont le pronostic est tel qu'ils ne nécessitent plus la prescription d'une chimiothérapie adjuvante après résection de leur tumeur colique. Le MSI est aujourd'hui utilisé en clinique pour raffiner le processus décisionnel posant l'indication d'une telle chimiothérapie complémentaire. L'analyse de nos données d'expression génomique nous a permis d'isoler et définir cinq sous-types de cancers coliques présentant des propriétés biologiques et pronostiques spécifiques. Ce travail est actuellement poursuivi en collaboration avec d'autres groupes de recherche qui ont aussi publié sur ce sujet afin d'établir une classification consensuelle sur la bases des différents résultats obtenus.

L'étude de nos données d'expression génomique nous a aussi permis de mettre à jour une signature correspondant à la présence d'une mutation de BRAF, un intermédiaire important de la voie de transmission de l'epidermal growth factor (EGF, facteur de croissance épidermique), mutation conférant un pronostic extrêmement sombre chez les patients souffrant d'une tumeur colique en rechute ou métastatique. Enfin, nous avons tenté de valider des scores pronostiques proposés dans la littérature et démontré qu'ils n'étaient pas encore assez matures pour être utilisés en clinique. Ce travail continue actuellement bien au-delà des objectifs établis dans le cadre du projet décrit ici.

Responsable de l'étude
PD Dr med. Arnaud Roth
Unité d'oncochirurgie
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
CH-1211 Genève 14
arnaud.roth@hcuge.ch

Weitere abgeschlossene Forschungsprojekte 2013

Moeckli Raphaël | KFS 2637-08-2010 | CHF 107 200.–

Institut de radiophysique, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Evaluation of second cancer risk models in radiotherapy for average and high dose levels

Müller Beatrice | KFS 2449-08-2009 | CHF 297 900.–

Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Transcriptional dysregulation during myeloid transformation in acute myeloid leukaemia (AML)

Ozsahin Hulya | KLS 2656-08-2010 | CHF 155 300.–

Unité d'onco-hématologie, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

SIOPEL International Childhood Liver Tumour Strategy Group – a comprehensive research programme and a randomized trial for standard risk hepatoblastoma

110

Klinische Forschung

Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Totalbetrag der bewilligten Mittel: CHF 5 096 600.–

Aebersold Rudolf | KFS 3309-08-2013 | CHF 245 700.–

Institut für Molekulare Systembiologie, ETH Zürich, Zürich

Molecular subclassification of non-small cell lung cancer by quantitative kinome interactome analysis

Bairoch Amos | KFS 3297-08-2013 | CHF 231 200.–

Sciences des protéines humaines, Université de Genève, Genève

Improving clinical interpretation of genetic variations underlying common cancers

Dietrich Pierre-Yves | KFS 3270-08-2013 | CHF 248 000.–

Centre d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Development of chimeric antigen receptor T-cells for immunotherapy of glioma

Fix Michael | KFS 3279-08-2013 | CHF 221 600.–

Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Dosimetric evaluation and secondary cancer risk of modulated electron radiotherapy

Gerber Nicolas | KFS 3001-08-2012 | CHF 97 900.–

Abteilung Onkologie, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

SIOP CNS GCT II: prospective trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents, and young adults with intracranial germ cell tumours

Irminger-Finger Irmgard | KFS 3287-08-2013 | CHF 136 400.–

Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

BARD1, a molecular target for prostate cancer screening and therapy

Kalberer Christian | KLS 3190-02-2013 | CHF 224 300.–

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel

Immunotherapy with mega doses of activated natural killer cells in haematopoietic malignancies and follow-up analysis of in vivo cell migration and survival

Krenger Werner | KFS 3237-08-2013 | CHF 179 900.–

Département Biomedizin, Universität Basel, Basel

Role of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonism in engraftment, T-cell regeneration and anti-tumour immunity in preclinical and clinical haematopoietic stem cell transplantation



Fotogramm / Mehrfachbelichtung eines Lochs, 2011

Kruihof Egbert | KFS 3163-02-2013 | CHF 111 700.–

Service d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Regulation of procoagulant activities of acute promyelocytic leukaemia cells

Langer Rupert | KFS 3083-02-2013 | CHF 236 000.–

Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern

The impact of autophagy on biology and chemoresistance of oesophageal adenocarcinomas

Lugli Alessandro | KFS 3294-08-2013 | CHF 233 700.–

Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern

MicroRNAs in the tumour microenvironment of colorectal cancer: novel targets for therapeutic intervention?

Matter Matthias | KFS 3302-08-2013 | CHF 214 000.–

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Identification of mechanisms that promote liver cancer

Mazzucchelli Luca | KFS 3266-08-2013 | CHF 214 000.–

Istituto cantonale di patologia (ICP), Locarno

MYC activation in diffuse large B-cell lymphomas

Nadal David | KLS 3189-02-2013 | CHF 235 200.–

Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich

Translational research with the goal to identify, characterize, and target B-ALL-specific and Burkitt's lymphoma-specific T-helper cells

Petrasch Ulf | KFS 3115-02-2013 | CHF 190 600.–

Klinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Phase I study for the adoptive transfer of re-directed FAP-specific T-cells in the pleural effusion of patients with malignant pleural mesothelioma

Rechsteiner Markus | KLS 3123-02-2013 | CHF 30 000.–

Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Non-invasive identification of VHL mutations in plasma by deep-sequencing with subsequent assessment of mutant pVHL functionality in FFPE by FRET-FLIM in ccRCC patients

Reyes Mauricio | KLS 3167-02-2013 | CHF 228 300.–

Institut für Chirurgische Technologien und Biomechanik, Universität Bern, Bern

Medical image analysis for brain tumour studies

Rottenburger Christof | KFS 3170-02-2013 | CHF 217 500.–

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Basel

¹⁷⁷Lu-PP-F11N for receptor-targeted therapy and imaging (theranostics) of metastatic medullary thyroid cancer – a pilot and a phase I study

Simon Hans-Uwe | KFS 3099-02-2013 | CHF 264 300.–

Institut für Pharmakologie, Universität Bern, Bern

Characterization of ATG5 as a tumour suppressor in cutaneous melanoma

Tausch Christoph | KFS 3300-08-2013 | CHF 249 900.–

Brust-Zentrum Zürich, Zürich

Randomized controlled trial to evaluate the impact of a surgical sealing patch on lymphatic drainage after axillary lymph node dissection for breast cancer

Theocharides Alexandre | KFS 3298-08-2013 | CHF 193 600.–

Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

The CD47-SIRPα interaction and the role of ikaros in myeloproliferative neoplasms

Tornillo Luigi | KFS 3169-02-2013 | CHF 220 000.–

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Understanding the molecular mechanisms of differential responses to anti-angiogenic treatment in colorectal cancer

von der Weid Nicolas | KLS 3175-02-2013 | CHF 215 600.–

Onkologie/Hämatologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel

Effects of a 1-year partially supervised exercise programme in childhood cancer survivors: a randomized controlled trial

von Gunten Stephan | KFS 3248-08-2013 | CHF 222 800.–

Institut für Pharmakologie, Universität Bern, Bern

Siglec-7/-9 ligand receptor interactions in NK cell-mediated tumour immunosurveillance

Zajac Paul | KFS 3149-02-2013 | CHF 234 400.–

Departement Biomedizin, Universitätsspital Basel, Basel

Investigator-initiated phase I immunotherapy trial for patients bearing non-small cell lung cancers expressing cancer/testis tumour antigens and treated with a non-replicating vaccinia virus encoding for 7 antigenic epitopes, CD80 and CD154 co-stimulatory molecules

Bewilligte Stipendien 2013

Totalbetrag der bewilligten Mittel: CHF 576 600.–

Dawson Heather | BIL KFS 3252-08-2013 | CHF 42 000.–

Interaction between EMT-like cancer cells ("tumour buds") and blood/lymphatic vessel invasion in the tumour microenvironment of colorectal cancer

Zielort: Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

Fisher Oliver | BIL KLS 3133-02-2013 | CHF 127 000.–

Prognostic biomarkers and long non-coding RNA in oesophageal adenocarcinoma

Zielort: St. Vincent's Centre for Applied Medical Research, Darlinghurst, Australia

Gonseth Nusslé Semira | BIL KLS 3124-02-2013 | CHF 96 900.–

Association between parental folate intake and specific epigenetic patterns in children with acute lymphoblastic leukaemia

Zielort: Department of Epidemiology & Biostatistics, University of California, San Francisco, USA

Rozenholc Alexandre | BIL KLS 3148-02-2013 | CHF 147 800.–

Blue dye only vs. blue dye + technetium for sentinel node procedure in endometrial cancer

Zielort: Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Canada

Pauli Chantal | BIL KFS 3259-08-2013 | CHF 90 400.–

Genetics and epigenetics of high-grade myxofibrosarcoma: a next generation approach towards a better understanding of sarcomas with complex karyotypes

Zielort: Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, USA

Schaffar Robin | BIL KFS 3274-08-2013 | CHF 72 500.–

Long-term net survival among women with breast cancer in Geneva

Zielort: Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

114

Aebersold Rudolf | **Etablierung einer Proteinsignatur für Lungenkrebs** (KFS 3309-08-2013)

Molecular subclassification of non-small cell lung cancer by quantitative kinome interactome analysis

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2015

Dieses Forschungsprojekt befasst sich mit der Quantifizierung des Proteoms von Lungenkrebs. Das quantifizierbare Proteom umfasst alle Proteine, die von einem Massenspektrometer gemessen werden können. Eine besonders informative Gruppe von Proteinen sind dabei Kinasen und ihre assoziierten Proteine, die andere Proteine phosphorylieren können und damit die Funktionalität des phosphorylierten Proteins verändern. Kinase-Komplexe nehmen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und im Krankheitsverlauf von Lungenkrebs ein.

Primäres Ziel dieser Untersuchung ist die Identifizierung und Quantifizierung des Profils der Komponenten der Protein-Kinase-Komplexe in Patienten mit Frühstadien von Lungenkrebs mit dem Ziel, eine neuartige Klassifizierung dieser Krankheit zu erarbeiten. Um die Kinasenprofile wie beschrieben zu untersuchen, wurden bei 43 Patienten anlässlich einer Lungentumoroperation separate Gewebeproben asserviert.

Im Rahmen der Untersuchung werden Proteinmenge von Lungenkrebsgewebe mit benachbartem gesundem Gewebe verglichen, woraus krankheitsbedingte Veränderungen im Kinasenprofil sichtbar werden. Diese Kinasenprofile sollen es ermöglichen, auch die Rezidivgefahr zum Zeitpunkt der kurativen Operation, beziehungsweise das Überleben im Falle eines fortgeschrittenen Tumorstadiums voraussagen zu können und damit wesentlich zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs beizutragen.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Rudolf Aebersold
Institut für Molekulare Systembiologie
ETH Zürich
CH-8093 Zürich
aebersold@imsb.biol.ethz.ch

Bairoch Amos | **Mieux comprendre les causes du cancer à l'aide d'outils bioinformatiques**

(KFS 3297-08-2013)

Improving clinical interpretation of genetic variations underlying common cancers

Durée: 01.02.2014–31.01.2016

Les technologies actuelles permettent d'obtenir la séquence du génome de n'importe quel individu très rapidement et à un coût bientôt proche de celui d'une analyse biomédicale de routine. Toutefois, l'analyse des résultats requiert un niveau très élevé d'expertise, particulièrement dans le cadre des cancers qui résultent de l'accumulation d'anomalies génétiques, situation dans laquelle il est impératif d'identifier parmi de nombreuses variations de nature bénigne, les mutations responsables de la pathologie, qui sont importantes pour son diagnostic et éventuellement son traitement.

Ce projet a pour but de créer un répertoire de mutations connues en tant que causes de trois types de cancers: les leucémies, le syndrome de Lynch et les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire. Ce travail sera effectué grâce à des techniques issues du domaine de la bioinformatique, une discipline qui permet d'analyser et d'interpréter des données biologiques au moyen de méthodes informatiques. Ce projet contribuera à la meilleure compréhension de la fonction des protéines déficientes dans les cellules cancéreuses, et pourra ainsi améliorer la capacité de poser des diagnostics de haute précision en oncologie.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Amos Bairoch
Sciences des protéines humaines
Université de Genève
CH-1211 Genève
ab@isb-sib.ch

Dietrich Pierre-Yves | **Des cellules tueuses pour combattre les cancers du cerveau** (KFS 3270-08-2013)

Development of chimeric antigen receptor T-cells for immunotherapy of glioma

Durée: 01.01.2014–31.12.2016

Première cause de décès par cancer chez l'enfant et troisième cause de décès par cancer chez l'adulte jeune, les tumeurs du cerveau (principalement les gliomes) sont un problème majeur de santé publique. Malgré quelques récents progrès thérapeutiques, le pronostic des patients souffrant de ces tumeurs reste défavorable. Le système immunitaire a la capacité de détecter et détruire les cellules cancéreuses dans le cerveau, nous travaillons à exploiter cette propriété naturelle pour développer des immunothérapies. Nous avons récemment identifié dix cibles (antigènes) qui sont exprimées uniquement ou préférentiellement sur les cellules tumorales et absentes des cellules normales du cerveau. L'étape suivante est de diriger les cellules tueuses du système immunitaire contre ces cibles pour une attaque sélective des cellules cancéreuses sans dommage collatéral aux cellules saines du cerveau.

Dans ce projet, nous allons combiner les propriétés naturelles de deux composants majeurs du système immunitaire, les lymphocytes T (qui peuvent tuer les cellules tumorales) et les anticorps (qui reconnaissent des cibles à la surface des cellules). Les lymphocytes T vont être modifiés pour exprimer un anticorps ciblant spécifiquement les cellules de gliome, l'anticorps jouant ici le rôle de tête chercheuse pour guider les lymphocytes T vers la tumeur. Ces cellules modifiées sont appelées cellules à récepteur d'antigène chimérique (CAR). Ce projet permettra de générer et sélectionner les CAR les plus efficaces, qui seront utilisées dans de futurs essais cliniques pour le traitement des patients atteints de cancer du cerveau.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Pierre-Yves Dietrich
Centre d'oncologie
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
CH-1211 Genève 14
pierre-yves.dietrich@hcuge.ch

Fix Michael | **Evaluation dosimétrique et risque de cancer secondaire de la radiothérapie par modulation d'électrons** (KFS 3279-08-2013)

Dosimetric evaluation and secondary cancer risk of modulated electron radiotherapy
Durée: 01.03.2014–28.02.2016

Les avancées technologiques en radiothérapie exploitant les photons ont abouti à des techniques complexes (faisceaux modulés, irradiation par arcs) pour mieux cibler les tumeurs. En revanche, les traitements aux électrons sont restés basiques malgré leurs propriétés intéressantes pour des tumeurs superficielles: le parcours limité des électrons dans le tissu permet de mieux épargner les tissus sains situés en profondeur. La modulation en intensité et en énergie des faisceaux d'électrons (MERT) permettrait de mieux cibler les tumeurs superficielles qu'avec les traitements actuels aux électrons ou aux photons. Les traitements MERT sont plus complexes à mettre en place que les techniques modernes exploitant les photons en raison des algorithmes de calcul plus sophistiqués requis et de systèmes de collimation spécifiques utilisés jusqu'à présent.

A partir de calculs Monte Carlo, notre groupe a développé un outil de planification pour des accélérateurs utilisant le même système de collimation que pour les faisceaux de photons. Les localisations bénéficiant le plus de traitements MERT par rapport aux traitements par photons seront étudiées. En particulier les risques de seconds cancers ou de maladies cardiovasculaires radio-induits seront évalués. En outre, l'impact des incertitudes liées à l'installation du patient et à l'accélérateur sur la robustesse des plans MERT sera évalué. Les résultats obtenus fourniront une étape supplémentaire dans l'implémentation clinique du MERT.

Responsable de l'étude
PD Dr Michael Fix
Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
michael.fix@insel.ch

Gerber Nicolas | **Klinische Studie zur Optimierung der Therapie von Keimzelltumoren (Germinomen, Non-Germinomen und Teratomen) des Gehirns bei Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen** (KFS 3001-08-2012)

SIOP CNS GCT II: prospective trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents, and young adults with intracranial germ cell tumours
Laufzeit: 01.09.2013–30.08.2016

Intrakraniale Keimzelltumoren gehören zu den häufigsten Hirntumoren des Kindheits- und jungen Erwachsenenalters. Durch die Einführung und Optimierung von chirurgischer Therapie, Chemotherapie und Radiotherapie konnten die Heilungsraten bei betroffenen Patienten von 20 % auf mehr als 80 % gesteigert werden. Noch immer können aber nicht alle Patienten geheilt werden, und zudem kann die Therapie schwerwiegende akute oder spät auftretende Nebenwirkungen zur Folge haben. Mit den heute gebräuchlichen Therapieprotokollen scheint ein Teil der Patienten unterbehandelt und ein anderer Teil der Patienten überbehandelt zu sein.

Die internationale Studie «SIOP CNS GCT II» versucht, die Therapie – in Abhängigkeit von der Tumorunterart, der Tumorausbreitung und dem Tumorsprechen unter Therapie – besser auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu adaptieren. Zum Beispiel wird bei Patienten mit relativ guter Prognose, d. h. bei Germinomen ohne Metastasen, das Bestrahlungsfeld auf den gesamten Ventrikelraum erweitert, da in der vorangehenden Studie die meisten Rezidive in den Ventrikeln aufgetreten sind, jedoch wird bei den Patienten mit einem guten Ansprechen auf die initial verabreichte Chemotherapie die Radiotherapiedosis reduziert. Bei einer anderen Untergruppe mit einer ungünstigeren Prognose wird der Nutzen einer intensivierten Hochdosis-Chemotherapie untersucht.

Obwohl Keimzelltumoren zu den häufigsten Hirntumoren des Kindes-, Adoleszenten- und jungen Erwachsenenalters gehören, ist die absolute Zahl von ca. vier Neuerkrankungen jährlich in der gesamten Schweiz niedrig. Daraus folgt, dass die Therapie dieser Erkrankungen nur in solchen internationalen Multizenterstudien weiter optimiert werden kann. Alle pädiatrischen Onkologiezentren der Schweiz nehmen an der Studie teil.

Projektverantwortlicher
Dr. med. Nicolas Gerber
Abteilung Onkologie
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
CH-8032 Zürich
nicolas.gerber@kispi.uzh.ch

Irminger-Finger Irmgard | **BARD1, ein Zielprotein für Prostatakrebstherapie und Früherkennung**

(KFS 3287-08-2013)

BARD1, a molecular target for prostate cancer screening and therapy

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2015

Das BARD1-Gen gehört zu den Brustkrebsgenen und codiert für ein Protein das normalerweise mit dem BRCA1-Protein für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich ist. In verschiedenen Krebsarten haben wir ein modifiziertes BARD1-Protein gefunden, das nun im Gegensatz dazu onkogenisch wirkt. Wir möchten diese BARD1-Proteine im Prostatakarzinom katalogisieren. Wir vermuten, dass die BARD1-Proteine dann für die Diagnose und Prognose von Prostatakrebs dienen könnten. Zudem scheint es möglich, die BARD1-Proteine spezifisch in ihrer zellulären Funktion zu hindern, wodurch sich neue Wege für die Prostatatherapie abzeichnen können. Weiter haben wir ein Verfahren entwickelt, das Antikörper, die der Körper spezifisch gegen diese onkogenen BARD1-Proteine entwickelt, im Blut des Patienten feststellen lässt. Dieser technisch relativ einfache Test würde eine Früherkennung von Prostatakrebs erlauben und wahrscheinlich zuverlässiger sein als der derzeit angewandte PSA-Test.

Projektverantwortliche
Dr. Irmgard Irminger-Finger
Département de gynécologie et d'obstétrique
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
CH-1225 Genève
irmgard.irminger@unige.ch

Kalberer Christian | **Immuntherapie hämatologischer Neoplasien mit Megadosen aktivierter natürlicher Killerzellen** (KLS 3190-02-2013)

Immunotherapy with mega doses of activated natural killer cells in haematopoietic malignancies and follow-up analysis of in vivo cell migration and survival

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2015

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine schnell voranschreitende Erkrankung des Blutsystems mit schlechter Prognose. Eine Hochdosis-Chemotherapie zusammen mit allogener Stammzelltransplantation (HSZT) zeigt die besten Erfolgchancen. Rückfälle der Grunderkrankung sind aber häufig und oft nicht mehr heilbar. Die erfreulichen Ergebnisse bei gewissen AML-Patienten nach einer haploidenten HSZT konnten auf natürliche Killerzellen (NK-Zellen) zurückgeführt werden. Es ist unterdessen anerkannt, dass NK-Zellen eine starke anti-tumorale Wirksamkeit sowohl bei der AML als auch beim Multiplen Myelom (MM) entfalten.

Die spezifischen Ziele dieses Forschungsprojekts sind: (1) Die Durchführung zweier klinischer Studien zur Beurteilung der Machbarkeit und Sicherheit von multiplen Infusionen kultivierter NK-Zellen bei AML- und MM-Patienten nach HSZT. Das von Swissmedic bewilligte Herstellungsprotokoll im Reinraum der Diagnostischen Hämatologie liefert NK-Zell-Produkte mit hoher Zellzahl, um *in vivo* ein klinisch relevantes Verhältnis zwischen NK- und Tumorzellen zu erreichen. (2) Das Überleben infundierter NK-Zellen im Blut wird mit hochempfindlichen molekularen Metho-

den untersucht und das Expressionsmuster der Chemokinrezeptoren wird mit dem Migrationsverhalten der NK-Zellen korreliert. Diese immuntherapeutischen NK-Zell-Studien werden die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze mit dem Ziel vorantreiben, die Heilungschancen von AML- und MM-Patienten zu verbessern.

Projektverantwortlicher
PD Dr. Christian Kalberer
Diagnostische Hämatologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
ckalberer@uhbs.ch

Krenger Werner | **Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung, Immunregeneration und Antitumor-Aktivität unter Einfluss eines neuen Sphingosin-1P-Rezeptor-Agonisten** (KFS 3237-08-2013)

Role of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonism in engraftment, T-cell regeneration and anti-tumour immunity in preclinical and clinical haematopoietic stem cell transplantation

Laufzeit: 01.03.2014–29.02.2016

Die Kombination von Radio-, Chemotherapie und allogener Blutstammzelltransplantation ist eine wichtige Methode zur Behandlung von Blutkrebserkrankungen wie Leukämie und Lymphoma. Die häufigste transplantatbezogene Komplikation ist die Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung (engl. graft-versus-host-disease, GvHD). Dabei greifen die im Transplantat enthaltenen T-Zellen des Spenders die Zellen des Empfängers an, wodurch Organe wie Haut, Leber oder Darm zerstört werden. GvHD wird bei 50 % aller transplantierten Patienten diagnostiziert und kann sich chronisch entwickeln. Bisher gibt es noch keine wirksame Therapie, um GvHD zu verhindern. Immunsuppressive Medikamente unterdrücken die Immunantwort teilweise so stark, dass das Risiko für Infektionskrankheiten ansteigt.

Unser Forschungsprojekt fokussiert auf die Verhinderung der Migration von T-Zellen in die betroffenen Organe. Der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1PR) ist essenziell für die T-Zellmigration, die durch Verabreichung eines modifizierten S1PR-Agonisten gehemmt wird. Dadurch kann die Zerstörung der Zielorgane verhindert werden. Wir wollen den Effekt des S1PR-Agonismus auf die Ausbildung einer Antitumor-Immunität testen sowie die Regeneration des Immunsystems in verschiedenen Mausmodellen untersuchen. Unsere Resultate werden das klinische Potenzial von S1PR-Agonisten aufzeigen. Damit können sie zur Planung zukünftiger klinischer Studien zur GvHD-Prävention beitragen.

Projektverantwortlicher
PD Dr. phil. II Werner Krenger
Departement Biomedizin
Universität Basel
CH-4058 Basel
werner.krenger@unibas.ch

Kruihof Egbert | **Régulation de l'expression de l'activité procoagulante dans les cellules de leucémie promyélocytaire aiguë** (KFS 3163-02-2013)

Regulation of procoagulant activities of acute promyelocytic leukaemia cells

Durée: 01.10.2013–30.09.2014

La leucémie promyélocytaire aiguë est associée à des complications hémorragiques sévères. Le facteur qui enclenche le processus est un facteur pro-thrombotique, le facteur tissulaire. En réaction à la formation de thrombose, les cellules entourant les vaisseaux sanguins sécrètent une substance qui élimine les caillots sanguins. L'action combinée du facteur pro-thrombotique et du facteur anti-thrombotique mène à un épuisement des facteurs de coagulation, ce qui augmente le risque hémorragique. L'introduction de l'acide rétinolique pour traiter ce type de leucémie a bien diminué la mortalité, mais les complications hémorragiques restent redoutées.

Nous proposons d'utiliser les cellules de leucémie promyélocytaire aiguë pour mieux étudier les mécanismes qui sont à l'origine de la production de facteurs pro-thrombotiques. Nous espérons acquérir des informations utiles non seulement pour ce type de leucémie, mais aussi pour d'autres leucémies et des cancers où les complications thrombotiques et hémorragiques sont fréquentes.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Egbert Kruihof
Service d'angiologie et d'hémostase
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
CH-1211 Genève
egbert.kruihof@hcuge.ch

Langer Rupert | **Die Bedeutung der Autophagie für die Chemotherapieresistenz von Speiseröhrenkrebs** (KFS 3083-02-2013)

The impact of autophagy on biology and chemoresistance of oesophageal adenocarcinomas

Laufzeit: 01.06.2013–31.05.2015

Das Adenokarzinom des Ösophagus ist ein sehr aggressiver Tumor. Die Zahl der Neuerkrankungen hat in den vergangenen Jahren in den Ländern der westlichen Welt deutlich zugenommen. Viele dieser Tumoren sind gegenüber einer konventionellen Chemotherapie unempfindlich. Die genauen Ursachen hierfür sind nicht genügend verstanden. Zudem gibt es aktuell auch keine Mittel, um ein Ansprechen auf eine Chemotherapie vorherzusagen oder bei Nichtansprechen diese Resistenz zu überwinden.

Wir untersuchen die Rolle der Autophagie («Selbstverdau»), ein interessanter molekularer Mechanismus, der mitverantwortlich für das Überleben von Zellen ist, im Hinblick auf die Biologie und die Empfindlichkeit auf Chemotherapie in Adenokarzinomen des Ösophagus. In Experimenten mit Zelllinien werden wir die Autophagie sowie die Regulation unter Behandlung mit bestimmten Chemotherapeutika bestimmen und verändern, und schlussendlich auch Mittel untersuchen, die eine mögliche Chemoresistenz überwinden können. Diese Experimente werden begleitet von Gewebeuntersuchungen von Tumoren vor und nach der Therapie, um molekulargenetische Eigenschaften herauszufinden, die für das Ansprechen auf die Therapie verantwortlich sind.

Wir sind zuversichtlich, dass die Ergebnisse der Studie einen Beitrag zum Verständnis der Tumorbilogie und der Chemotherapieresistenz, aber auch zur zukünftigen Entwicklung neuer Medikamente – nicht nur für das Adenokarzinom des Ösophagus – liefern werden.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. Rupert Langer
Institut für Pathologie
Universität Bern
CH-3010 Bern
rupert.langer@pathology.unibe.ch

Lugli Alessandro | **MicroRNA-Expression in kolorektalen Karzinomen: eine neue Zielstruktur für die Krebstherapie?** (KFS 3294-08-2013)

MicroRNAs in the tumour microenvironment of colorectal cancer: novel targets for therapeutic intervention?

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2015

Im Tumormikromilieu des kolorektalen Karzinoms (KRK) wirken pro- und anti-tumorale Effektormechanismen: Charakteristisch für eine aktive anti-tumorale Immunantwort ist eine Infiltration des Tumorbetts durch T-Effektorzellen. Hingegen ist dissoziatives Tumorwachstum («tumour budding») ein Kennzeichen aggressiver Karzinome. Diese Merkmale stellen entgegengesetzte Fronten eines Angreifer-Verteidiger-Modells dar.

Neueste Studien belegen, dass die Zusammensetzung des Tumormikromilieus des KRK ein massgeblicher prognostischer Faktor darstellt und das Therapieansprechen beeinflusst. Wir postulieren, dass die Balance pro- und anti-tumoraler Effektormechanismen im KRK durch Expression kurzer, hoch konservierter, nicht codierender RNA-Oligonukleotide (microRNA) beeinflusst wird.

In diesem Projekt wird die microRNA-Expression und die Zusammensetzung des Tumormikromilieus in einem umfassend charakterisierten Patientenkollektiv analysiert. Eingesetzt wird hierfür die in Bern entwickelte Technologie des «next generation tissue microarray» (ngTMA). Ziel des ersten Studienteils ist es, prognostisch massgebliche microRNA im Tumormikromilieu des KRK zu identifizieren und in Korrelation mit Merkmalen der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) und Immunantwort zu analysieren. Im zweiten Teil der Studie werden wir die Funktion und therapeutische Beeinflussung der microRNA zellbiologisch und im Mausmodell detailliert untersuchen.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Alessandro Lugli
Institut für Pathologie
Universität Bern
CH-3010 Bern
alessandro.lugli@pathology.unibe.ch

Matter Matthias | **Identifizierung von Mechanismen, welche die Entwicklung von Leberzellkarzinomen fördern** (KFS 3302-08-2013)

Identification of mechanisms that promote liver cancer
Laufzeit: 01.05.2014–30.04.2017

Das Leberzellkarzinom ist weltweit die dritthäufigste krebserkrankende Todesursache. Fast alle Leberzellkarzinompatienten leiden unter einer chronischen Entzündung der Leber, zum Beispiel aufgrund einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C- oder B-Virus oder eines chronischen Alkoholkonsums. Die chronische Leberentzündung verursacht einen Gewebeschaden, der zu einer Leberzirrhose führt und die Entstehung eines Leberzellkarzinoms begünstigt.

118

Mit Ausnahme von Risikofaktoren ist wenig bekannt, wieso einige Patienten mit einer Leberzirrhose ein Leberzellkarzinom entwickeln, während andere davon verschont bleiben. Dazu fehlen longitudinale Studien, die über Jahre beim gleichen Patient die Veränderungen in der Leber bis zur Entstehung eines Leberzellkarzinoms verfolgen.

In unserem Projekt werden wir daher Lebergewebe von Patienten an zwei Zeitpunkten untersuchen: einmal, wenn kein Leberzellkarzinom vorhanden ist, und einmal, wenn ein Leberzellkarzinom vorhanden ist. Mit dem Lebergewebe werden wir eine komplette Untersuchung der Genexpression durchführen und die beiden Proben miteinander vergleichen. Als Kontrollgruppe werden wir Lebergewebe von zirrhotischen Patienten analysieren, die über eine bestimmte Zeitdauer kein Leberzellkarzinom entwickelt haben. Unsere Untersuchung soll helfen, präventive Therapien zur Verhinderung eines Leberzellkarzinoms zu entwickeln. Ausserdem hoffen wir, die Mechanismen der Leberzellkarzinomentstehung dadurch besser zu verstehen.

Projektverantwortlicher
Dr. med. et Dr. phil. nat. Matthias Matter
Institut für Pathologie
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
matthias.matter@usb.ch

Mazzucchelli Luca | **Die Rolle von MYC in diffus grosszelligen B-Zell-Lymphomen** (KFS 3266-08-2013)
MYC activation in diffuse large B-cell lymphomas
Laufzeit: 01.02.2014–31.01.2017

Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) stellt die häufigste Form aus der Gruppe der reifen aggressiven B-Zell-Lymphome dar. Bei zirka 40 % der Patienten kann keine Remission erzielt werden oder wird ein Rezidiv beobachtet. Trotz zahlreichen Studien in den vergangenen Jahren bleiben die molekularen Grundlagen von DLBCL noch weitgehend unklar und nur wenige Ergebnisse haben eine klinische Relevanz erzielt. Wichtige Gründe dafür stellen die Heterogenität der Krankheit sowie die beschränkten Kenntnisse der Pathogenese von DLBCL dar.

Die Deregulierung des Gens MYC, die durch verschiedene Mechanismen verursacht werden kann, wurde vor Kurzem als einer der wichtigsten Faktoren erkannt, die mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert sind. Demzufolge stellt die Charakterisierung von Zielgenen von MYC und deren Folgen in DLBCL einen entscheidenden Schritt im Verständnis von MYC-induzierten Lymphomen dar.

Die Ziele des Forschungsprojekts beinhalten die Untersuchung der prognostischen Relevanz der genetischen Anomalien sowie der mRNA- und Protein-Expression von MYC in einer grossen Kohorte von Patienten mit DLBCL. Zusätzlich werden wir die Auswirkung der MYC-Aktivierung auf PIM1 und STAT3 studieren, die eine wichtige Rolle in der Regulation der MYC-Expression spielen. Schliesslich werden wir die Expression von TTP und BRD4 in derselben Patientenkohorte mit DLBCL analysieren, da diese Proteine sich als potenzielle therapeutische Targets in hämatologischen Neoplasien mit MYC-Aktivierung erwiesen haben.

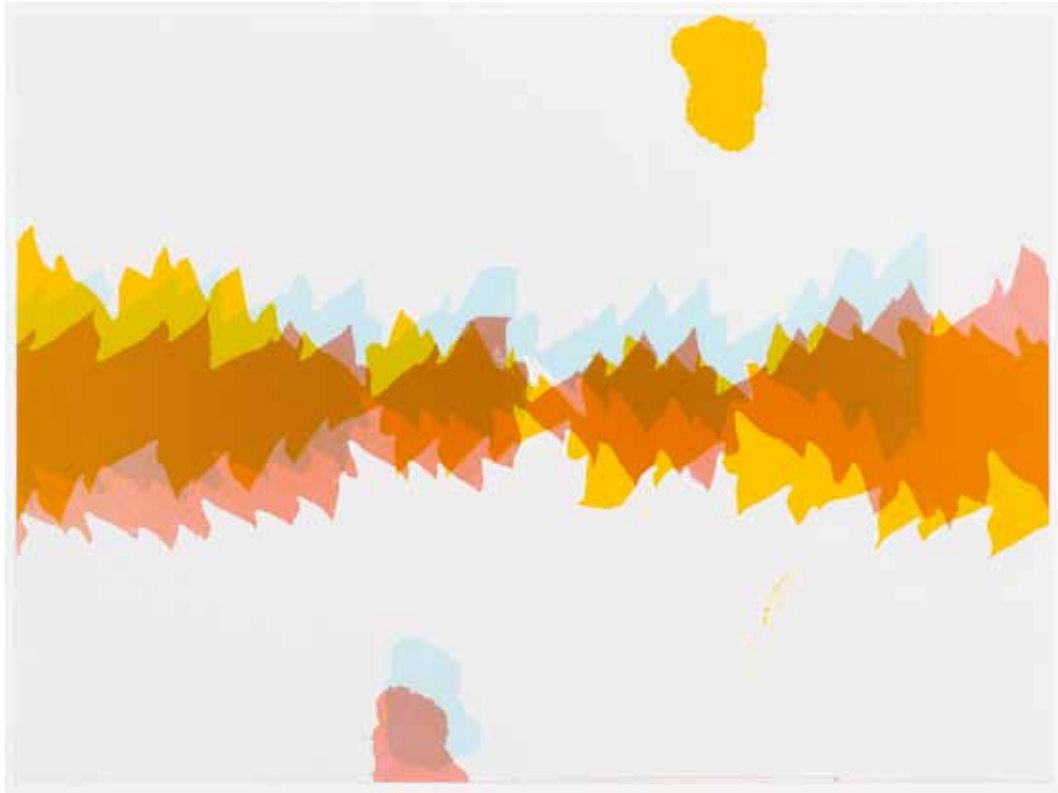
Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Luca Mazzucchelli
Istituto cantonale di patologia (ICP)
CH-6601 Locarno
luca.mazzucchelli@ti.ch

Nadal David | **Rolle der T-Helferzellen in der Entstehung und im Verlauf von akuter lymphoblastischer Leukämie und Burkitt-Lymphom** (KLS 3189-02-2013)
Translational research with the goal to identify, characterize, and target B-ALL-specific and Burkitt's lymphoma-specific T-helper cells
Laufzeit: 01.09.2014–30.08.2016

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Form der Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Auch wenn die Behandlung in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt hat und ein Grossteil der Patienten geheilt werden kann, so erleiden doch etwa 20 % einen Rückfall. Ausserdem sind die Therapien mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Auch die Behandlung des Burkitt-Lymphoms (BL) bedeutet eine grosse Belastung für den Patienten. Spezifischere und weniger toxische Behandlungsmethoden sind also nach wie vor erstrebenswert. Leukämiezellen und Lymphomzellen (ALL-Zellen und BL-Zellen) vermehren sich in ganz bestimmten Nischen im Knochenmark oder in Organen von Patienten, wo sie vom Kontakt mit anderen Körperzellen profitieren. Auch T-Helferzellen befinden sich in solchen Nischen. Es ist aber bisher nicht bekannt, welchen Effekt diese T-Helferzellen auf ALL- oder BL-Zellen haben.

In der vorliegenden Studie werden T-Helferzellen aus Knochenmark und Blut von Patienten isoliert und zusammen mit ALL-Zellen und BL-Zellen kultiviert. Durch solche Versuche können wir herausfinden, ob diese T-Helferzellen Leukämie- und Lymphomzellen bekämpfen, oder ob sie ihnen beim Überleben und bei der Vermehrung helfen. Für die Entwicklung von neuen Behandlungsmethoden ist es von grosser Relevanz, die Rolle der T-Helferzellen zu kennen. Falls wir mit unserer Studie herausfinden würden, dass diese T-Helferzellen die Krebsentwicklung fördern, könnten Medikamente entwickelt werden, die zur Entfernung solcher T-Helferzellen führen würden.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. David Nadal
Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene
Kinderspital Zürich
Universitäts-Kinderkliniken
CH-8032 Zürich
david.nadal@kispi.uzh.ch



Fotogramm / Zickzack, 2013

Petrausch Ulf | **Umprogrammierte T-Zellen zur Behandlung von malignen Pleuramesotheliomen**
(KFS 3115-02-2013)

Phase I study for the adoptive transfer of re-directed FAP-specific T-cells in the pleural effusion of patients with malignant pleural mesothelioma

Laufzeit: 01.10.2013–30.09.2015

Die Abwehrzellen unseres Immunsystems spüren kontinuierlich Tumorzellen im Körper auf und zerstören diese in der Regel sehr effizient. Es gibt aber Tumorarten, bei denen die Tumorzellen eine Tarnkappe entwickeln, indem sie nur noch Eiweisse auf der Zelloberfläche zeigen, die von den Abwehrzellen des Immunsystems, die sogenannten T-Zellen, nicht mehr erkannt werden können. Um auch diese Tumoren wirkungsvoll angreifen zu können, ist die Methodik des adoptiven Transfers von umprogrammierten T-Zellen entwickelt worden. Dazu werden zunächst T-Zellen aus dem Blut der Patienten isoliert, im Labor umprogrammiert und dann dem Patienten als Infusion zurückgegeben. Diese T-Zellen können den Tumor nun angreifen.

Dieser Therapieansatz soll bei Patienten mit bösartiger Erkrankung des Lungenfells getestet werden (Pleuramesotheliom). Im Augenblick kann inoperablen Patienten mit dieser Krebserkrankung keine längerfristig erfolgver-

sprechende Therapie angeboten werden. Tumorzellen des Pleuramesothelioms exprimieren auf der Zelloberfläche das sogenannte Fibroblasten-Aktivierungs-Protein (FAP), für das wir entsprechende Rezeptoren entwickelt haben, um damit umprogrammierte T-Zellen herstellen zu können. Die FAP-spezifischen T-Zellen werden individuell aus dem Patientenblut hergestellt und direkt in die Nähe des inoperablen Tumors gespritzt. Somit sollen unerwünschte Nebenwirkungen umprogrammierter T-Zellen verringert und die therapeutische Wirksamkeit gesteigert werden.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. Ulf Petrausch
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
ulf.petrausch@usz.ch

Rechsteiner Markus | **Etablierung eines Bluttests für den Nachweis einer VHL-Mutation gekoppelt mit einem funktionellen pVHL-Test an Tumorgewebe von ccRCC-Patienten** (KLS 3123-02-2013)

Non-invasive identification of VHL mutations in plasma by deep-sequencing with subsequent assessment of mutant pVHL functionality in FFPE by FRET-FLIM in ccRCC patients

Laufzeit: 01.07.2013–30.06.2014

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste bösartige Tumor der Niere und ist oft in seiner frühen Phase asymptomatisch. In den meisten Fällen wird ein klarzelliges Nierenzellkarzinom diagnostiziert, für das der funktionelle Verlust des Tumorsuppressorgens VHL charakteristisch ist. Zurzeit ist keine nicht-invasive Methode verfügbar, um den Mutationsstatus des VHL-Gens zu bestimmen. Daher ist das erste Ziel dieses Projekts, Tumor-DNA zu isolieren, die im Blut in kleinsten Mengen zirkuliert. Der Mutationsstatus von VHL kann dann mittels einer neuen Technologie, dem Tiefen-Sequenzieren, bestimmt werden.

Diverse Studien haben gezeigt, dass das VHL-Protein (pVHL) mit verschiedenen Molekülen interagiert, darunter mit HIF α . HIF α wiederum reguliert Prozesse wie die Durchblutung des Tumors, die mit gezielter Therapie blockiert werden kann. Um die Patientengruppe auszuwählen, die am ehesten von einer solchen Therapie profitiert, ist es nicht nur wichtig zu wissen, ob das VHL-Gen mutiert ist, sondern auch, ob diese Mutation zu einem funktionellen Verlust führt. Deshalb ist das zweite Ziel dieses Projekts, die FRET-Methode zu entwickeln, mithilfe derer im Tumorgewebe der Verlust der pVHL-Funktionalität gezeigt werden kann. Das finale Ziel dieses Projekts ist die Integration des Tiefensequenzierens und der FRET-Technologie in die klinische Diagnostik als Identifikations- und Überwachungstools von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom.

Projektverantwortlicher
Dr. Markus Rechsteiner
Institut für Klinische Pathologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
markus.rechsteiner@usz.ch

Reyes Mauricio | **Medizinische Bildverarbeitung für Hirntumor-Studien** (KLS 3167-02-2013)

Medical image analysis for brain tumour studies

Laufzeit: 01.08.2013–31.07.2015

Hirntumore sind selten, aber die betroffenen Patienten haben eine geringe Überlebenschance. Magnetresonanztomographie (MRI) ist die Methode der Wahl, um Hirntumore nicht-invasiv zu diagnostizieren. Im Augenblick werden die Bilder von erfahrenen Radiologen visuell beurteilt und die Erfassung der Tumorgrosse anhand des Durchmessers durchgeführt. Automatische Methoden zur volumetrischen Analyse von MR-Datensätzen würden den klinischen Arbeitsablauf deutlich beschleunigen und vereinfachen. Gleichzeitig könnten sie die Therapie positiv beeinflussen. Während den letzten Jahren haben wir eine «software suite» zur automatischen Analyse von Hirntumorbildern entwickelt. Die Software kann automatisch sowohl Tumorunterklassen als auch gesundes Gewebe segmentieren.

Das Ziel dieses Projekts ist es, die bisherigen Entwicklungen zu konsolidieren und die Software zur Anwendung im Spital zu bringen. Dazu planen wir die Software in ein grafisches «user interface» zu integrieren, das wir gemeinsam mit unseren klinischen Partnern entwickeln, um eine gründliche Evaluierung und Validierung der Software in einer klinischen Studie zu gewährleisten. Aufgrund der Studienergebnisse und des Feedbacks der Ärzte sollen Detailverbesserungen vorgenommen werden. Diese «software suite» hat das Potenzial, die manuelle Bildverarbeitung, die zur Zeit noch auf den Radiologen lastet, deutlich zu reduzieren und wird den Patienten zugutekommen, indem genauere und objektivere Interpretationen der Krankheit möglich werden.

Projektverantwortlicher
PD Dr. Mauricio Reyes
Institut für Chirurgische Technologien und Biomechanik
Universität Bern
CH-3014 Bern
mauricio.reyes@istb.unibe.ch

Rottenburger Christof | **Interne Strahlentherapie für die spezifische Behandlung von medullärem Schilddrüsenkrebs** (KFS 3170-02-2013)

¹⁷⁷Lu-PP-F11N for receptor-targeted therapy and imaging (theranostics) of metastatic medullary thyroid cancer – a pilot and a phase I study

Laufzeit: 01.07.2014–30.06.2017

Nicht operable Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms sprechen meist nur schlecht auf Behandlungen wie Chemotherapie oder Strahlentherapie an. Neuere Medikamente, sogenannte Multikinase-Inhibitoren, werden bei diesen Patienten eingesetzt; ein Effekt dieser Medikamente auf das Überleben konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Ausserdem haben diese Medikamente Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten einschränken können.

Ein häufiges Problem ist auch ein messbarer Tumormarker Calcitonin als Zeichen einer Metastasierung ohne Nachweisbarkeit von Metastasen mit den gängigen Untersuchungsmethoden wie CT oder MRI. Es wurde nachgewiesen, dass die meisten Tumorzellen des medullären Schilddrüsenkarzinoms den Gastrinrezeptor als Oberflächenmerkmal vermehrt exprimieren. Daher wurden mit Radionukliden markierte Peptide entwickelt, die an diesen Rezeptor binden können. Diese sind nun nach jahrelanger Entwicklung ausgereift, um in klinischen Studien zur Bildgebung und Radionuklidtherapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt werden zu können.

Wir untersuchen, ob diese neuen, radioaktiv markierten Peptide geeignet sind, Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms darzustellen und zu behandeln. Des Weiteren werden wir die Therapiedosis ermitteln, die eine sichere und wirkungsvolle Anwendung der neuen Therapie erlaubt.

Projektverantwortlicher
Dr. med. Christof Rottenburger
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
christof.rottenburger@usb.ch

Simon Hans-Uwe | **Die innere Renovierung von Zellen schützt vor Krebs** (KFS 3099-02-2013)

Characterization of ATG5 as a tumour suppressor in cutaneous melanoma

Laufzeit: 01.07.2013–30.06.2015

Zellen müssen geschädigte Proteine und Organelle beseitigen, um gesund zu bleiben. Ein solcher «Renovierungsprozess» erfolgt durch die intrazelluläre Verdauung von zytoplasmatischen Bestandteilen und wird Autophagie genannt. Es gibt Hinweise, dass eine nicht ausreichende Autophagie zu Krebs führen kann, wobei die molekularen Mechanismen aber weitestgehend unerforscht sind. Wir haben die Hypothese, dass bei nicht genügendem Vorhandensein von autophagie-regulierenden Genen Krebs entstehen kann. In diesem Projekt erforschen wir die Expression von Autophagie-Genen und deren Funktion in Melanompatienten.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. et Dr. phil. Hans-Uwe Simon
Institut für Pharmakologie
Universität Bern
CH-3010 Bern
hus@pki.unibe.ch

Tausch Christoph | **Randomisiert kontrollierte Studie zur Evaluierung des Einflusses eines intraoperativ applizierten hämostyptischen Patches auf den Lymphfluss nach Axilladisektion bei Brustkrebs** (KFS 3300-08-2013)

Randomized controlled trial to evaluate the impact of a surgical sealing patch on lymphatic drainage after axillary lymph node dissection for breast cancer
Laufzeit: 01.10.2014–30.09.2016

Bei etwa 30 % aller Brustkrebspatientinnen wird eine Axilladisektion durchgeführt. Zur Verhinderung eines postoperativen Seroms wird standardmässig durch eine separate Stichinzision ein Drain in die Axilla eingelegt. Der Drain verursacht Schmerzen, behindert die Mobilisation und verzögert den Spitalaustritt. Zur Reduktion der Drainagedauer oder gar deren Vermeidung wurden in der Vergangenheit verschiedene Techniken untersucht, jedoch ohne entscheidenden Erfolg. Die Anwendung hämostyptischer Substanzen zeigte bisher kontroverse Ergebnisse.

In diesem Forschungsprojekt wird der Einsatz von TachoSil® untersucht. TachoSil® ist ein schwammartiges Vlies, das neben der hämostyptischen auch eine stark versiegelnde Wirkung ausübt und vor allem nach Operationen der Gebärmutter und der Prostata den Lymphfluss entscheidend verringern konnte. 142 Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 randomisiert zur konventionellen Axilladisektion versus Axilladisektion mit Anwendung von TachoSil®. In der Interventionsgruppe wird am Ende der Axilladisektion TachoSil® in drei genau definierte Felder appliziert. Die postoperativen Evaluationen werden während des stationären Aufenthalts täglich und ambulant nach einer, vier und zwölf Wochen durchgeführt. Primärer Studienendpunkt ist die totale Drainagemenge in Milliliter. Sekundäre Endpunkte sind Drainagedauer, Dauer des Spitalaufenthaltes, Seromrate, Seromaspirationen, Wundinfektions- und Lymphödemrate.

Wir erwarten, dass der Einsatz von TachoSil® die postoperative Drainagemenge um mindestens einen Drittel reduziert und somit die Drainagedauer sowie den Spitalaufenthalt signifikant verringert. Dadurch sind eine Steigerung der Lebensqualität der Patientinnen und eine Reduktion der Behandlungskosten zu erwarten. Die Studie soll die Grundlage schaffen, damit TachoSil® den axillären Drain in Zukunft ganz ersetzen kann.

Projektverantwortlicher
Dr. med. Christoph Tausch
Brust-Zentrum Zürich
CH-8008 Zürich
c.tausch@brust-zentrum.ch

121

Theocharides Alexandre | **Myeloproliferative Erkrankungen: angeborene Immunabwehr und Transkriptionsfaktoren in der Krankheitsentstehung und -entwicklung** (KFS 3298-08-2013)

The CD47-SIRPα interaction and the role of ikaros in myeloproliferative neoplasms
Laufzeit: 01.10.2013–30.09.2016

Myeloproliferative Erkrankungen (MPN) sind eine Gruppe von Stammzellerkrankungen des Blutes, die durch eine erhöhte Produktion von Blutzellen charakterisiert sind. Therapieresistenz und Übergang in eine akute Leukämie (post-MPN-AML) sind zwei der wichtigsten Komplikationen in MPN, die das Überleben beeinflussen. Makrophagen sind Zellen des Immunsystems, die Krebszellen eliminieren können.

Das Forschungsprojekt hat zum Ziel, die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Makrophagen und MPN-Zellen zu untersuchen und ein post-MPN-AML-Modell zu entwickeln. Tritt eine Krebszelle mit Makrophagen über eine bestimmte Wechselwirkung in Kontakt, so kann sie verhindern durch die Makrophagen eliminiert zu werden.

Wir werden untersuchen, ob die Blockierung dieser Wechselwirkung durch einen neuen Therapieansatz zur Eliminierung von MPN-Zellen durch Makrophagen führt. Um ein post-MPN-AML-Modell zu etablieren, werden wir humane Blutzellen mit Genen modifizieren, die für die Entwicklung von Leukämien wichtig sind. Diese Zellen werden in Kultur und im Tiermodell anschliessend mit einer Palette verschiedener Therapeutika behandelt, um das wirksamste Therapeutikum zu identifizieren. Diese Modelle werden ein wertvolles Werkzeug darstellen, um die Wirksamkeit von neuen Therapien bei post-MPN-AML zu erfassen, und werden als Grundlage für die Entwicklung einer Patientenstudie dienen.

Projektverantwortlicher
Dr. med. Alexandre Theocharides
Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
a.theocharides@gmx.ch

Tornillo Luigi | Untersuchung der molekularen Mechanismen der Anti-VEGF-Behandlung beim kolorektalen Karzinom (KFS 3169-02-2013)

Understanding the molecular mechanisms of differential responses to anti-angiogenic treatment in colorectal cancer

Laufzeit: 05.01.2013–30.04.2016

Trotz Verbesserung in der Therapie beträgt das 5-Jahre-Überleben im fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom (KRK) ca. 10 %. Obwohl die Einführung des Wirkstoffs Bevacizumab (BV) zu einer Verdoppelung der Überlebenswahrscheinlichkeit geführt hat, sind diese Resultate im Vergleich zu anderen Tumorarten eher bescheiden. Es besteht demnach ein grosser Bedarf an Forschung im Bereich des KRK. Wir konnten zeigen, dass die Amplifikation des VEGFA-Gens beim KRK eine Gruppe von Patienten mit sehr aggressivem Krebs identifiziert. Im Vergleich zu Tumoren ohne VEGFA-Amplifikation haben diese Patienten auch ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit BV. Eine funktionelle Erklärung für diese Resultate ist notwendig.

Wir möchten nun die Mechanismen entschlüsseln, die für dieses selektive Ansprechen auf BV verantwortlich sind, und erforschen, wie das VEGFA-Gen und seine Familie das Ansprechen auf die Therapie mit BV modulieren. Wir werden auf ein Mausmodell zurückgreifen, das uns erlaubt, die unterschiedlichen Schritte dieses Ansprechens genau zu untersuchen. Zusammenfassend wird unsere Studie: (1) zur Identifikation der Patienten führen, die am besten von der BV-Therapie profitieren; (2) unnötige Kosten und unerwünschte Wirkungen für «non-responders» vermeiden; und (3) die Entwicklung neuer Therapieschemata für KRK-Patienten fördern. Wir sind überzeugt, dass Patienten mit KRK signifikant von unseren Forschungsergebnissen profitieren werden.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. Luigi Tornillo
Institut für Pathologie
Universitätsklinik Basel
CH-4003 Basel
ltornillo@uhbs.ch

von der Weid Nicolas | Langfristige Verbesserung der Gesundheit von ehemaligen Kinderkrebspatienten durch regelmässige körperliche Aktivität

(KLS 3175-02-2013)

Effects of a 1-year partially supervised exercise programme in childhood cancer survivors: a randomized controlled trial

Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2016

Körperliche Aktivität kann häufige Spätfolgen einer Krebstherapie wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Übergewicht, Osteoporose und verminderte Lebensqualität abschwächen oder sogar verhindern. Mit diesem Projekt wollen wir herausfinden, wie sich eine einjährige Bewegungsintervention auf Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, Knochengesundheit und Lebensqualität bei geheilten Kinderkrebspatienten auswirkt.

Am Universitäts-Kinderspital beider Basel werden wir unsere älter als 16 Jahre alten «survivors» kontaktieren und, nach einer Basisuntersuchung, zufällig in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe einteilen. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe werden dann gebeten, ihre körperliche Aktivität um mindestens drei Stunden pro Woche während eines Jahres zu steigern und den passiven Medienkonsum um 25 % zu reduzieren. Sie erhalten regelmässiges Feedback von einem Schrittzähler, einem Online-Aktivitätstagebuch und dem Projektteam. Die Kontrollgruppe behält ihr Bewegungsverhalten auf dem ursprünglichen Niveau. Alle Teilnehmer werden nach drei, sechs und zwölf Monaten aufgeboten, um die gesundheitsrelevanten Parameter erneut zu messen. Nach einem Jahr erhalten die Teilnehmer der Kontrollgruppe ebenfalls die Möglichkeit, an der Intervention teilzunehmen, um ebenfalls von einem aktiven Lebensstil zu profitieren.

Sollte das Projekt Erfolg zeigen, wird allen anderen kinder-onkologischen Kliniken der Schweiz, ein komplettes Paket zur Verfügung gestellt, um das Bewegungsverhalten möglichst aller «survivors» zu fördern.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid
Onkologie/Hämatologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel
CH-4031 Basel
nicolas.vonderweid@ukbb.ch

von Gunten Stephan | Siglec-7/-9-Liganden-Rezeptor-Interaktionen in NK-Zell-vermittelter Tumorimmunabwehr (KFS 3248-08-2013)

Siglec-7/-9 ligand receptor interactions in NK cell-mediated tumour immunosurveillance

Laufzeit: 01.02.2014–31.01.2017

Veränderte Zuckerstrukturen an der Oberfläche von Tumorzellen können durch direkte Interaktion mit Rezeptoren auf Abwehrzellen eine Immunantwort beeinflussen. Auf diese Weise schützen sich Tumorzellen vor dem Angriff durch sogenannte natürliche Killerzellen (NK-Zellen) durch Interaktion mit deren hemmenden Siglec-7- und -9-Rezeptoren.

In dieser Studie untersuchen wir die stadiumsabhängige Ausprägung (Expression) von Liganden für Siglec-7- und -9-Rezeptoren in verschiedenen Krebsarten. Die Rolle von bestimmten Arten von Siglec-7- und -9-Rezeptor-positiven NK-Zellen soll untersucht werden. Weiter soll erforscht werden, in welchem Ausmass Siglec-7- und -9-Oberflächenliganden Tumorzellen vor NK-Zell-vermittelter Immunüberwachung schützen können, und ob die Unterbindung von Siglec-Liganden-Rezeptor-Interaktionen die NK-Zell-vermittelte Immunantwort gegen resistente oder empfängliche Tumorzellen wiederherstellen oder intensivieren können.

Mechanistische Analysen sollen zeigen, ob Siglec-7 oder -9 eine mögliche Rolle spielen in der Ausbildung der sogenannten NK-Zell-immunologischen Synapse (NKIS), der Kontaktzone zwischen NK-Zelle und der angegriffenen Tumorzelle. Die vorgeschlagenen Experimente sollen weitere Einsichten vermitteln in die Rolle von Expression und Interaktionen von Siglec-Rezeptoren und Liganden in ver-

schiedenen Krebsarten und zu neuen diagnostischen oder prognostischen Biomarkern und molekularen Zielstrukturen für therapeutische Interventionen bei Krebserkrankungen führen.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. et Dr. phil. Stephan von Gunten
Institut für Pharmakologie
Universität Bern
CH-3010 Bern
stephan.vongunten@pki.unibe.ch

Zajac Paul | **Vaccin immunothérapeutique contre les tumeurs du poumon exprimant des antigènes «cancer/testis»** (KFS 3149-02-2013)

Investigator-initiated phase I immunotherapy trial for patients bearing non-small cell lung cancers expressing cancer/testis tumour antigens and treated with a non-replicating vaccinia virus encoding for 7 antigenic epitopes, CD80 and CD154 co-stimulatory molecules
Durée: 01.05.2013–30.04.2015

De récents résultats cliniques permettent enfin la reconnaissance de l'immunothérapie comme une approche thérapeutique majeure contre le cancer. Dans ce cadre, notre étude clinique de phase I/II a pour objectif de valider une nouvelle génération de vaccin thérapeutique, notamment pour des patients atteints de cancer du poumon. Ce vaccin est constitué d'un vecteur viral inactivé (non-réplicatif) exprimant sept épitopes d'antigènes tumoraux stimulant la génération de réponses immunitaires cytotoxiques spécifiques contre les cellules tumorales. De plus, ce vaccin exprime deux molécules immuno-stimulatrices, CD80 et CD40 ligand, qui améliorent de façon significative l'activation quantitative et qualitative des lymphocytes T cytotoxiques. Le ciblage des antigènes dits «cancer/testis antigens», permet la génération de réponses immunitaires spécifiques des cellules tumorales et la multiplicité des antigènes ciblés limite «l'échappement tumoral» fréquemment observé lors de thérapies mono-antigéniques.

Après le traitement chirurgical de la tumeur et le suivi post-opératoire standard, les patients sélectionnés recevront une série de vaccinations intradermiques sur une période d'un an. L'objectif primaire de cet essai clinique de phase I est la démonstration de l'innocuité du vaccin pour les patients, mais les objectifs secondaires, d'efficacité immunologique et clinique, seront aussi attentivement suivis et analysés.

Responsable de l'étude
PD Dr. phil. Paul Zajac
Departement Biomedizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
pzajac@uhbs.ch



Webbasierte psychologische Unterstützung von Krebsbetroffenen

Die Diagnose Krebs bedeutet für die meisten Betroffenen eine existenzielle Lebenskrise. Die Erkrankung und die medizinischen Behandlungen gehen mit zahlreichen körperlichen, psychischen und sozialen Belastungen einher. Eine Krebsdiagnose zieht daher einen vielschichtigen psychischen Verarbeitungsprozess nach sich, der zu einer vorübergehenden Belastungsreaktion und bei rund 30 Prozent der Patientinnen und Patienten bis hin zu einer psychischen Störung führen kann (am häufigsten sind Anpassungsstörungen an die neue Lebenssituation, Depressionen und Angststörungen).¹ Depressionen und Angststörungen haben unter anderem einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, die Behandlungstreue (Compliance), das Gesundheitsverhalten und auf Entscheidungsprozesse.² Viele Krebspatienten

bewältigen die Herausforderungen durch die Erkrankung alleine oder mit der Unterstützung ihres sozialen Netzwerks. Doch etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen weisen im Verlauf der Erkrankung einen Bedarf an psychosozialer Behandlung oder Beratung auf.³

Die übergeordneten Ziele psychoonkologischer Interventionen bestehen in der Förderung der Krankheitsverarbeitung durch die Entwicklung adäquater Bewältigungsstrategien, der Stärkung von Ressourcen, im Erhalt oder in der Verbesserung der Lebensqualität und in der Behandlung psychischer Belastungsreaktionen sowohl bei den Patienten als auch bei den Angehörigen. Die Wirksamkeit von psychoonkologischen Interventionen zur Reduktion von

PD Dr. med. Sibil Tschudin

Leitende Ärztin der Abteilung für Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik,
Frauenklinik, Universitätsspital Basel

PD Dr. phil. Judith Alder

Inhaberin der Praxisgemeinschaft Schlüsselberg, Basel

Astrid Grossert, MSc

Doktorandin an der Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

affektiven und Stressreaktionen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität und des Umgangs mit Nebenwirkungen ist mittlerweile gut untersucht und belegt.⁴

Das Nationale Krebsprogramm 2011–2015 (NKP II) und die darauf basierende «Nationale Strategie gegen Krebs 2014–2017» (NSK) zielen insbesondere darauf ab, die bestehenden psychoonkologischen Angebote besser mit der onkologischen Grundversorgung zu vernetzen und das Behandlungsangebot allen zugänglich zu machen. Daneben sollen die Angebote niederschwellig sowie zeit- und kosteneffizient sein.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, stellt sich die Frage, ob die psychoonkologische Versorgung, die im direkten Kontakt mit den Patienten stattfindet, durch webbasierte Beratungs- und Behandlungsangebote sinnvoll ergänzt werden kann. Studien aus anderen Ländern zeigen, dass webbasierte Angebote, die interaktive Elemente (beispielsweise beim Symptommonitoring oder in Form von Übungen) sowie regelmässige Feedbacks und Kontakte zu einer psychoonkologischen Fachperson beinhalten, wirksamer sind als reine Selbsthilfeprogramme.^{5,6}

Die Online-Forschung im Bereich der Psychoonkologie steht in der Schweiz noch am Anfang. Im Folgenden werden drei laufende Forschungsprojekte mit unterschiedlichen Schwerpunkten vorgestellt, in denen webbasierte Beratungs- und Therapieangebote für verschiedene Patientengruppen entwickelt werden und deren Nutzen und Potenzial für die psychoonkologische Betreuung in der Schweiz untersucht wird.

STREAM – ein webbasiertes Stressmanagement-Programm für Patienten mit neu diagnostizierter Krebserkrankung

Ziel dieses neuen internetbasierten Stressmanagement-Programms ist es, Patientinnen und Patienten, die erstmals an Krebs erkrankt sind, beim Umgang mit ihren Belastungen zu unterstützen. Bisherige Studien haben eine gute Wirksamkeit von verhaltenstherapeutischen Techniken zur Stressreduktion und zur Verbesserung der Krankheitsadaptation gezeigt. Ein verbesserter Umgang mit der Krankheit wurde auch mit ersten webbasierten Stressmanagement-Interventionen erreicht.⁷ In der von der Stiftung Krebsforschung Schweiz und dem Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Studie STREAM (Stress aktiv mindern) werden Machbarkeit, Durchführbarkeit und Wirksamkeit der neuen webbasierten Intervention überprüft. Einzige Voraussetzung seitens der Patienten sind Grundkenntnisse der Internet- und Computernutzung sowie gute Deutschkenntnisse. Dabei wird untersucht, welche Personengruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Art der Krebserkrankung diese Form von psychoonkologischer Betreuung in Anspruch nehmen und wie lange und in welchem Umfang sie diese nutzen. Um die Wirksamkeit des Programms zu prüfen, werden die Studienteilnehmenden zu den Belastungen und ihrer Lebensqualität befragt.

Die Stressmanagement-Intervention basiert auf Elementen der kognitiven Verhaltenstherapie sowie achtsamkeits- und akzeptanzorientierten Verfahren. Entwickelt wurde sie von Psychologinnen und Psychologen des Universitätsspitals Basel sowie der Universitäten Basel und Bern unter Mitarbeit von Onkologinnen. Das Programm beinhaltet acht Kapitel zum Verständnis und zu den Auswirkungen von Stress auf kognitiver, emotionaler und körperlicher Ebene. Mithilfe von interaktiven Elementen sollen Bewältigungsstrategien erlernt und eingeübt sowie Ressourcen mobilisiert werden. Jedes Kapitel beginnt mit einem

Informationsteil, dem ein Selbstbeobachtungs- und Übungsteil folgt. Die Programminhalte werden von den Patienten und Patientinnen selbstständig in vorgegebener Reihenfolge bearbeitet. Der regelmässige Kontakt mit den betreuenden Psychologinnen des Studienteams erfolgt wöchentlich per E-Mail. Nach Programmabschluss steht es den Teilnehmenden frei, die Inhalte weiterhin zu nutzen.

Sämtliche Übungsmaterialien wie Audiodateien und Übungsanleitungen sind auf der Website www.stress-aktiv-mindern.ch verfügbar. Das Online-Portal gliedert sich in einen öffentlichen Bereich mit allgemeinen Informationen zum Stressmanagement-Programm sowie Kontakt- und Anmelde-möglichkeit. Der passwort-geschützte Bereich ist nur für Studienteilnehmende zugänglich. Weitere Informationen zum Programm und zur Studie sind bei stream@usb.ch erhältlich.

FAMOCA – webbasierte psychoonkologische Unterstützung für Familien, in denen ein Elternteil an Krebs erkrankt ist

Die Krebserkrankung eines Elternteils stellt eine grosse Herausforderung für die ganze Familie dar, welche die familiäre Stabilität, die innerfamiliären Beziehungen und die Lebensqualität verändern kann. So zeigen etwa 25 bis 30 Prozent der Partner und Kinder eines krebsbetroffenen Elternteils längerfristig eine klinisch relevante psychische Symptomatik. Bisher gibt es nur wenige präventive Interventionen und Behandlungsansätze, welche die gesamte Familie einbeziehen, weil es oftmals schwierig ist, alle Familienmitglieder gleichzeitig an einem Ort zusammenzubringen. Das Internet bietet dazu eine neue und kosteneffiziente Möglichkeit, da es orts- und zeitunabhängig von mehreren Personen genutzt werden kann.

Das von der Stiftung Krebsforschung Schweiz unterstützte Projekt FAMOCA (Family online counseling for families with parental cancer) des Universitätsspitals Basel, der Kinder- und Jugendpsychiatrie Basel und der Universität Basel untersucht, welche Hilfestellung ein webbasiertes Unterstützungsangebot für Familien mit einer elterlichen Krebserkrankung im Umgang mit der Krankheit bieten kann und evaluiert dessen Wirksamkeit. Die Website www.famoca.ch enthält getrennte Bereiche für Eltern, für Jugendliche von 12 bis 18 Jahren und für Kinder von 3 bis 11 Jahren. Dank dieser Einteilung können Informationen und Angebote zur Förderung der innerfamiliären Kommunikation sowie zum Aufbau und Einüben von Bewältigungsstrategien auf individueller, partnerschaftlicher und familiärer Ebene altersgerecht bereitgestellt werden. Ziel ist es, die Krankheitsadaptation der Familienmitglieder zu verbessern. Das Programm beinhaltet vier Kapitel, die in monatlichen Abständen aufgeschaltet werden. Die Kinder können die Inhalte alleine oder in Begleitung eines Elternteils bearbeiten. Verschiedene Elemente sind auch im Audioformat verfügbar.

Das Online-Portal verfügt über einen öffentlichen Bereich, der allgemeine Informationen zum Programm sowie Kontakt- und Anmelde-möglichkeit bietet. Der Zugriff auf den passwort-geschützten Bereich ist nur Familien, die an der Studie teilnehmen, möglich. Weitere Informationen zum Programm und zur Studie sind bei info@famoca.ch erhältlich.

Online-Entscheidungshilfe für junge Krebspatientinnen

Eine erfolgreiche Krebsbehandlung kann zu einer vorübergehenden oder andauernden Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit führen, was gravierende Folgen für die spätere Lebensqualität junger Krebspatientinnen haben kann. Heute stehen verschiedene, teils bereits etablierte (z. B. Einfrieren befruchteter Eizellen), teils noch weitgehend experimentelle Methoden zur Fruchtbarkeitserhaltung (z. B. Einfrieren von Eierstockgewebe) zur Verfügung. Ob sie eine dieser Optionen beanspruchen möchten, müssen die Betroffenen in dem kleinen Zeitfenster zwischen Erhalt der Krebsdiagnose und Behandlungsbeginn entscheiden, was für die betroffenen Frauen eine zusätzliche Belastung darstellt. Diese Situation ist eine Herausforderung sowohl für die Patientinnen und ihre Angehörigen als auch für das betreuende Team. Diverse Studien zeigen, dass die spätere Fruchtbarkeit für die Betroffenen einen hohen Stellenwert hat, doch das Wissen über die Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung nicht ausreichend ist. Manche Patientinnen erinnern sich zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr, überhaupt über diese Optionen informiert worden zu sein.

Um die Beratung in solchen Situation zu optimieren, hat ein australisches Forschungsteam eine Entscheidungshilfe in Form einer Broschüre entwickelt. Die Forscher konnten aufzeigen, dass dank den Informationen und Arbeitsblättern die an der Studie teilnehmenden Patientinnen die Entscheidungsfindung als weniger konflikthaft empfanden, dass sie besser informiert waren, und dass sie ihre Entscheidung ein Jahr später auch weniger bereuten als Frauen, welche die übliche Beratung erhielten.⁸ Diese Resultate zeigen, dass ein standardisiertes Instrument, das die Beratung ergänzt, eine positive Wirkung auf den Entscheidungsfindungsprozess hat. Computer und Internet sind bei den jungen Patientinnen das bevorzugte Kommunikationsmedium. Vor diesem Hintergrund

entwickelt eine Forschergruppe der Frauenklinik des Universitätsspitals Basel eine webbasierte Entscheidungshilfe im Zusammenhang mit fruchtbarkeitserhaltenden Massnahmen.

Das mit dem *Swiss Bridge Award* 2013 prämierte Studienprojekt beinhaltet sowohl die Erarbeitung wie auch die Evaluation dieser Entscheidungshilfe. Die Evaluation erfolgt in Zusammenarbeit mit den anderen Zentren für Reproduktionsmedizin, die in der Schweiz fruchtbarkeitserhaltende Massnahmen durchführen. Die Studie «Entscheidungskonflikte junger Krebspatientinnen im Zusammenhang mit fruchtbarkeitserhaltenden Massnahmen – Effekte einer Online-Entscheidungshilfe» geht folgenden Fragen nach: Kann der Entscheidungsprozess unterstützt und erleichtert werden? Können die Kenntnisse der Betroffenen über fruchtbarkeitserhaltende Massnahmen verbessert werden? Können die Konflikte im Zusammenhang mit der Entscheidung signifikant gesenkt werden? Führt die webbasierte Entscheidungshilfe dazu, dass die gefällte Entscheidung weniger oft bereut wird?

Eine Gruppe von Studienteilnehmerinnen, welche die heute übliche Beratung erhalten, wird mit einer Gruppe von Patientinnen verglichen, die zusätzlich zur Standardberatung das Online-Instrument nutzen können. Zur Messung, wie belastend der Entscheidungskonflikt ist und wie stark die gefällte Entscheidung bereut wird, stehen validierte Fragebogen zur Verfügung. Bewährt sich das Online-Instrument, soll es in Zukunft allen jungen an Krebs erkrankten Patientinnen, bei denen die Behandlung zu Unfruchtbarkeit führen könnte, zugänglich gemacht werden.

Die drei beschriebenen Projekte illustrieren, wie webbasierte Unterstützungsinstrumente das psychoonkologische Behandlungsangebot in der Schweiz ergänzen könnten. Wie gross deren Nutzen für die Patienten und Patientinnen ist, wird sich in den kommenden Jahren zeigen. Davon wird abhängen, ob der eingeschlagene Weg weiter zu verfolgen ist.



PD Dr. med. Sibil Tschudin

Sibil Tschudin ist Fachärztin für Gynäkologie/Geburtshilfe mit Zusatzqualifikation für psychosomatische und psychosoziale Medizin und Sexualtherapie. Seit 2008 leitet sie die Abteilung für Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik der Frauenklinik des Universitätsspitals

Basel. Ihre klinische Arbeit umfasst Beratung und Betreuung in den Bereichen Sexualität und Verhütung, unerfüllter Kinderwunsch, pränatale Diagnostik und prämenstruelles Syndrom. Ihr aktueller Forschungsschwerpunkt sind psychologische Aspekte fruchtbarkeitserhaltender Massnahmen bei jungen Krebspatientinnen.

Tel. +41 61 265 90 43

stschudin@uhbs.ch

<http://frauenklinik.unispital-basel.ch>



PD Dr. phil. Judith Alder

Judith Alder studierte Psychologie an der Universität Basel und arbeitete nach ihrer Promotion als Leitende Psychologin am Universitätsspital Basel, wo sie 2008 im Bereich der gynäkologischen Verhaltensmedizin habilitierte. Seit 2013 ist sie als Psychotherapeutin und Psycho-

onkologin in freier Praxis in Basel tätig. Aktuell beteiligt sich Judith Alder an webbasierten Forschungsprojekten im Bereich der Psychoonkologie und Geburtshilfe.

Tel. +41 79 773 86 35

judith.alder@psychotherapie-psychoonkologie.ch

www.psychotherapie-psychoonkologie.ch



Astrid Grossert, MSc

Astrid Grossert studierte Klinische Psychologie und Neuropsychologie an der Universität Basel. Aktuell promoviert sie im Rahmen des Online-Projekts STREAM für neu erkrankte Krebspatienten und -patientinnen und arbeitet als Psychoonkologin in der Klinik für Onkologie am Universitätsspital Basel.

Tel. +41 61 328 72 15

astrid.grossert@usb.ch

<http://onkologie.unispital-basel.ch>

Literatur

1. Mitchell A, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 160–174.
2. Kenne Sarenmalm E, Ohlen J, Oden A, Gaston-Johansson F. Experience and predictors of symptoms, distress and health-related quality of life over time in postmenopausal women with recurrent breast cancer. *Psychooncology.* 2008; 17: 497–505.
3. Singer S, Hohlfeld S, Müller-Briel D, et al. Psychosoziale Versorgung von Krebspatienten. *Psychotherapeut.* September 2011; 56(5): 386–393.
4. Faller H, Schuler M, Richard M, et al. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013; 31(6): 782–793.
5. Ritterband LM, Bailey ET, Thorndike FP, et al. Initial evaluation of an Internet intervention to improve the sleep of cancer survivors with insomnia. *Psycho-oncology.* 2012; 21(7): 695–705.
6. Hoybye MT, Dalton SO, Deltour I, et al. Effect of Internet peer-support groups on psychosocial adjustment to cancer: a randomised study. *Br J Cancer.* 2010; 102(9): 1348–1354.
7. Carpenter KM, Stoner SA, Schmitz K, et al. An online stress management workbook for breast cancer. *J Behav Med.* 2014; 37(3): 458–468.
8. Peate M, Meiser B, Cheah BC, et al. Making hard choices easier: a prospective, multicentre study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early-stage breast cancer. *Br J Cancer.* 2012; 106(6): 1053–1061.

Abgeschlossenes Forschungsprojekt 2013

Burton-Jeangros Claudine | KFS 2816-08-2011 | CHF 80 800.–

Département de sociologie, Université de Genève, Genève

Women's views on cervical cancer screening. A qualitative study of barriers to screening and HPV self-sampling acceptability

130

Psychosoziale Forschung

Présentation des abgeschlossenen Forschungsprojektes 2013

Text in Originalsprache

Burton-Jeangros Claudine | **Le point de vue des femmes sur le cancer du col de l'utérus et son dépistage** (KFS 2816-08-2011)

Women's views on cervical cancer screening.

A qualitative study of barriers to screening and HPV self-sampling acceptability

Les études de sciences sociales ont identifié différents obstacles, dont notamment des barrières liées à l'information, des barrières émotionnelles et des barrières pratiques au dépistage du cancer du col de l'utérus. Il est supposé que les stratégies d'auto-prélèvement HPV pourraient réduire certaines de ces barrières.

Objectif

Cette étude vise à décrire les attitudes des femmes face au dépistage du cancer du col de l'utérus, mesurer les différents obstacles limitant leur participation au dépistage et évaluer les bénéfices et désavantages de l'auto-prélèvement HPV.

Méthode

Vingt-quatre entretiens collectifs avec un total de 125 participantes, âgées de 24 à 67 ans, ont été réalisés en Suisse romande en 2012.

Résultats

Les participantes ont confirmé que différentes difficultés relatives au dépistage existent, elles sont d'ailleurs souvent confrontées à une constellation d'obstacles, plutôt qu'empêchées de participer en raison d'un seul facteur. Ces facteurs sont associés à différents aspects de la procédure de dépistage elle-même, y compris un manque d'information, la réticence ou difficulté à organiser une visite gynécologique, l'embarras lié à l'examen pelvien. Le manque d'informations n'est pas spécifique à des sous-groupes particuliers et a été rapporté par les participantes suisses et d'origine étrangère, parmi celles ayant un niveau de formation professionnelle et celles ayant suivi l'université, parmi

les plus jeunes et les plus âgées. Des obstacles associés à la vie sociale de ces femmes ont aussi été discutés: des étapes de la vie sont plus (grossesse) ou moins (absence de relations sexuelles) propices à un rendez-vous gynécologique pour des raisons préventives. Concernant l'auto-prélèvement HPV, les participantes y ont associé certains avantages mais ont également formulé des craintes quant à leur capacité à réaliser l'examen de manière adéquate.

Recommandations

Dans le système opportuniste suisse, il existe des lacunes importantes dans l'information relative au dépistage du cancer cervical. Il semble donc particulièrement important d'améliorer l'information à l'ensemble de la population. En outre, cette étude a mis en avant l'importance du contexte dans lequel le dépistage se déroule et sensibilisé les gynécologues aux difficultés évoquées par les femmes ce qui pourrait contribuer à améliorer la participation de celles-ci au dépistage.

Responsable de l'étude
Prof. Dr Claudine Burton-Jeangros
Département de sociologie
Université de Genève
CH-1211 Genève 4
claudine.jeangros@unige.ch

Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Totalbetrag der bewilligten Mittel: CHF 985 700.–

Baumgartner Edgar | KFS 3112-02-2013 | CHF 150 000.–

Hochschule für Soziale Arbeit, Fachhochschule Nordwestschweiz, Olten

The effect of social counselling services on quality of life and coping with burden of parents of a child with cancer: a randomized intervention study at the University Paediatric Clinic Zurich

Eicher Manuela | KFS 3269-08-2013 | CHF 34 400.–

Recherche & développement, Haute école de santé Fribourg, Fribourg

Testing the feasibility of an integrated care model in ambulatory oncology furthering resilience in patients with gastrointestinal and lung cancer: a phase II trial (GI & LUNG RESIL-Trial)

Rüesch Peter | KFS 3258-08-2013 | CHF 148 700.–

Fachstelle Gesundheitswissenschaften, Departement Gesundheit, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW), Winterthur

Prostate cancer e-health tutorial (PROCET)

Senn Beate | KFS 3160-02-2013 | CHF 164 000.–

Institut für Angewandte Pflegewissenschaft, Hochschule für Angewandte Wissenschaften, St. Gallen

The impact of the self-management intervention "WOMAN-PRO II programme" on patients with vulvar neoplasia to minimize post-surgical symptom prevalence: a mixed-methods project

Urech Corinne | KFS 3260-08-2013 | CHF 252 300.–

Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik, Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Basel

Web-based stress management for newly diagnosed cancer patients (STREAM-1): a randomized, wait-list controlled intervention study

Zwahlen Diana | KLS 3186-02-2013 | CHF 236 300.–

Abteilung Psychosomatik, Universitätsspital Basel, Basel

Understanding why cancer patients accept or turn down psycho-oncological support. A prospective observational study including patients' and clinicians' perspective on communication about distress

Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

132

Baumgartner Edgar | **Über den Einfluss von Sozialberatung auf die Lebensqualität und Belastungsbewältigung von Eltern mit einem krebskranken Kind**

(KFS 3112-02-2013)

The effect of social counselling services on quality of life and coping with burden of parents of a child with cancer: a randomized intervention study at the University Paediatric Clinic Zurich

Laufzeit: 01.12.2013 – 30.11.2016

Kindliche Krebserkrankungen führen häufig zu akuten psychosozialen Belastungen für das Kind sowie für die gesamte Familie. Zur emotionalen Belastung durch die Diagnose kommen auf Familien auch Einschränkungen in der Lebensführung zu, bedingt durch die notwendigen Behandlungen und einen meist längeren Spitalaufenthalt. Die Sozialberatung bietet hier professionelle Hilfe: Sie unterstützt die Familien mit einem krebskranken Kind in der Alltagsbewältigung mit dem Ziel, Belastungen zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern oder mindestens zu stabilisieren. Über den Erfolg einer solchen Beratung ist bislang wenig bekannt.

Angelegt als randomisierte Interventionsstudie am Kinderspital Zürich möchte das Forschungsprojekt diese Lücke schliessen und untersuchen, ob Sozialberatung wirksam die Lebensführung von betroffenen Familien stützen bzw. problematische Dynamiken bearbeiten kann. Im Rahmen der Studie finden zudem verschiedene diagnostische Verfahren Anwendung, um den Unterstützungsbedarf in belasteten Lebenssituationen der Familien ermitteln zu können. Deren Vergleich soll ermöglichen, die begrenzten Beratungsressourcen in Zukunft gezielter einzusetzen.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Edgar Baumgartner
Hochschule für Soziale Arbeit
Fachhochschule Nordwestschweiz
CH-4600 Olten
edgar.baumgartner@fhnw.ch

Eicher Manuela | **Untersuchung der Anwendbarkeit eines Modells der integrierten Betreuung zur Resilienzförderung für Menschen, die aufgrund von gastro-intestinalem Krebs oder Lungenkrebs in der ambulanten Onkologie behandelt werden** (KFS 3269-08-2013)

Testing the feasibility of an integrated care model in ambulatory oncology furthering resilience in patients with gastrointestinal and lung cancer: a phase II trial (GI & LUNG RESIL-Trial)

Laufzeit: 15.11.2013 – 14.09.2015

Bis heute gelingt es nicht, allen Menschen, die an gastro-intestinalem Krebs oder Lungenkrebs erkrankt sind, die angemessene psychosoziale Betreuung zukommen zu lassen. Dies kann Konsequenzen für die Rückkehr ins aktive Leben haben. Um deren psychosoziale Betreuung zu verbessern, haben wir ein integriertes Versorgungsmodell entwickelt,

das in erster Linie auf die Unterstützung der Resilienz abzielt und damit auch die unterstützende Betreuung verbessern soll.

Ziel der Studie ist es, herauszufinden, ob eine von Pflegenden und Onkologen angebotene resilienzunterstützende Intervention im Alltag einer ambulanten Onkologie anwendbar ist, und in welcher Intensität diese angeboten werden sollte. Patienten, die an der Studie teilnehmen, werden per Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. In beiden Gruppen erhalten die Patienten Fragebogen zu Resilienz, ihren Bedürfnissen nach unterstützender Betreuung, der allgemeinen Stimmung, Lebensqualität und dem Bewältigungsaufwand. Informationen über die Resilienz und die unerfüllten Bedürfnisse werden elektronisch ausgewertet und direkt an die für den Patienten zuständigen Onkologen und Pflegenden weitergeleitet. Diese erhalten Vorschläge, wie sie dessen Resilienz fördern können, während sie auf die unerfüllten Bedürfnisse des Patienten eingehen. In einer Gruppe (intensivere Intervention) erhalten Patienten zusätzlich Zugang zu zwei persönlichen und drei telefonischen Beratungen durch speziell geschulte Pflegende.

Die Studie soll uns neue Erkenntnisse liefern, wie sich der Zugang zu psychosozialer Betreuung für Menschen, die an gastro-intestinalen Tumoren und Lungenkrebs erkrankt sind, verbessern und somit die Qualität der Versorgung steigern lässt.

Projektverantwortliche
Dr. rer. med. Manuela Eicher
Recherche & développement
Haute école de santé Fribourg
CH-1700 Fribourg
manuela.eicher@hefr.ch

Rüesch Peter | **Online-Plattform zur Therapieinformation für Prostatakrebspatienten**

(KFS 3258-08-2013)

Prostate cancer e-health-tutorial (PROCET)

Laufzeit: 01.04.2014 – 31.03.2017

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung beim Mann mit rund 5700 Neuerkrankungen und 1300 Todesfällen pro Jahr in der Schweiz. Männer mit einem Prostatakarzinom im Frühstadium stehen vor schwierigen Entscheidungen. Sie sind mit verschiedenen Behandlungsalternativen konfrontiert, jede mit eigenen Vor- und Nachteilen. Gerade deshalb ist eine umfassende Informationsvermittlung und -verarbeitung äusserst wichtig, um dem Patienten Partizipationsmöglichkeiten im Entscheidungsprozess zu geben.

Das Ziel dieses Projekts ist es, eine Online-Plattform für Prostatakrebspatienten zu entwickeln. Die Plattform wird in einem partizipativen Prozess entwickelt und in mehreren urologischen Kliniken der Deutschschweiz getestet. Die Online-Plattform soll die unterschiedlichen Informationsbedürfnisse von Patienten mit einem Prostatakarzinom im



Fotogramm / Wurmloch, 2013

Frühstadium in umfassender Weise abdecken, indem individuelle Informationsbedürfnisse berücksichtigt werden. Darüber hinaus soll die Applikation die Zusammenarbeit zwischen Patienten und Ärzten vereinfachen und die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Behandlungsentscheidung erhöhen. Zusätzlich können aus den Ergebnissen des Projekts allgemeine Empfehlungen für die Einführung von Online-Tools im Kontext anderer Krebsarten und/oder Gesundheitsprobleme abgeleitet werden.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Peter Rüesch
Fachstelle Gesundheitswissenschaften
Departement Gesundheit
Zürcher Hochschule für Angewandte
Wissenschaften (ZHAW)
CH-8401 Winterthur
rech@zhaw.ch

Senn Beate | **Pflegerische Beratung bei Frauen mit Krebsvorstufen/Krebs an den äusseren weiblichen Genitalien** (KFS 3160-02-2013)

The impact of the self-management intervention "WOMAN-PRO II programme" on patients with vulvar neoplasia to minimize post-surgical symptom prevalence: a mixed-methods project

Laufzeit: 01.09.2013–31.08.2016

Bei Frauen mit Krebs/Krebsvorstufen an den äusseren Genitalien (Vulva) verursachen chirurgische Eingriffe zahlreiche Symptome und Komplikationen, die durch entsprechende Therapien und Betreuung reduziert werden können. Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung standardisierter Pflege und des WOMAN-PRO-II-Programmes hinsichtlich der Anzahl postoperativer Symptome von Frauen mit Krebsvorstufen/Krebs an der Vulva zu vergleichen. Dafür werden 90 Frauen mit chirurgischen Eingriffen bei Krebs/Krebsvorstufen an der Vulva in sechs Spitälern in der Schweiz, Österreich und in Australien rekrutiert und nach dem Zufallsprinzip der standardisierten Pflege oder dem WOMAN-PRO-II-Programm zugeteilt.

Die standardisierte Pflege beinhaltet, ausser der üblichen medizinischen Versorgung während der Hospitalisation und den Nachkontrollen, die Abgabe von schriftlichen Informationen zum Umgang mit dem Wundgebiet. Patientinnen, die dem WOMAN-PRO-II-Programm zugeteilt werden, erhalten standardisierte Pflege und erlernen in sechs Beratungssequenzen mit einer spezialisierten Gynäkologiepflegenden Strategien, um postoperative Symptome zu erkennen, einzuschätzen und korrekt damit umzugehen. Die Häufigkeit der Symptome und weitere Parameter werden mittels Fragebogen gemessen. Zusätzlich werden Interviews mit Patientinnen und spezialisierten Gynäkologiepflegenden durchgeführt.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. phil. Beate Senn
Institut für Angewandte Pflegewissenschaft
Hochschule für Angewandte Wissenschaften
CH-9001 St. Gallen
beate.senn@fhsg.ch

Urech Corinne | **Internetbasiertes Stressmanagementprogramm für neu diagnostizierte Krebspatienten** (KFS 3260-08-2013)

Web-based stress management for newly diagnosed cancer patients (STREAM-1): a randomized, wait-list controlled intervention study
Laufzeit: 01.01.2014–31.12.2016

Rund die Hälfte aller Krebspatientinnen und -patienten leiden unter ausgeprägten Stresssymptomen und etwa ein Drittel erfüllen die Diagnosekriterien einer psychischen Störung. Psychoonkologische Interventionen führen nachweislich zu einer Reduktion von Angst-, Stress- und Depressionswerten sowie zu einer Zunahme der individuellen Lebensqualität. In der Nutzung von psychoonkologischen Angeboten zeigt sich einerseits, dass deutlich weniger Männer das bestehende Angebot nutzen, und andererseits eine Unterversorgung der Patienten ausserhalb der städtischen Krebsbehandlungszentren besteht. Internetbasierte psychotherapeutische Interventionen stellen ein an Wichtigkeit zunehmendes Forschungsfeld dar, da sie ort- und zeitunabhängig genutzt werden können und deshalb die Unterversorgung von unterstützungsbedürftigen Patienten verbessern. Internetbasierte Interventionen im Bereich der Psychoonkologie sind jedoch rar.

Ziel des vorliegenden Forschungsprojekts ist es, ein auf Krebspatienten zugeschnittenes internetbasiertes Stressmanagementprogramm zu entwickeln und die Machbarkeit und Durchführbarkeit (u. a. technische Umsetzung, Patientenrekrutierung, Compliance) zu überprüfen. Zudem soll eine erste Wirksamkeitsanalyse bei neu diagnostizierten Krebspatienten (anhand von Veränderungen der Stress-, Angst-, Depressivitätswerte und der wahrgenommenen Lebensqualität) durchgeführt werden. Der Studienstart bzw. die Online-Schaltung des achtwöchigen Programms ist auf den 1. Juni 2014 geplant.

Projektverantwortliche
Dr. phil. Corinne Urech
Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik
Frauenklinik
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
corinne.urech@usb.ch

Zwahlen Diana | **Warum nehmen die einen Krebspatienten psychoonkologische Unterstützung an, während die anderen darauf verzichten?**

(KLS 3186-02-2013)

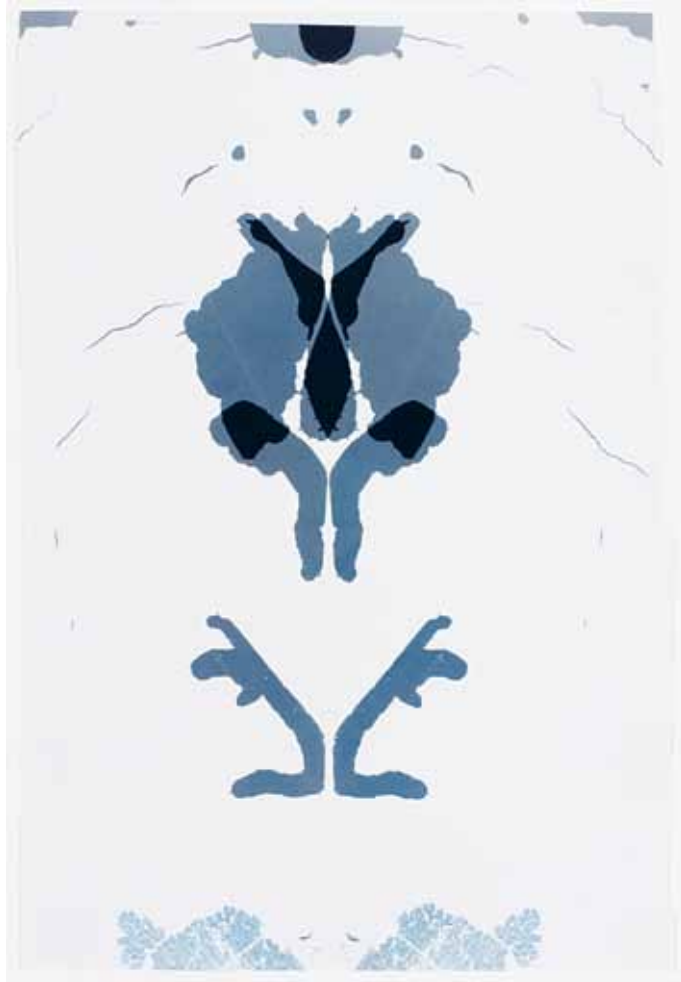
Understanding why cancer patients accept or turn down psycho-oncological support. A prospective observational study including patients' and clinicians' perspective on communication about distress
Laufzeit: 01.10.2013–30.09.2016

Internationale Fachgesellschaften empfehlen, die psychosoziale Belastung von Krebspatienten mit kurzen Fragebogen, sogenannte Screeningfragebogen, routinemässig zu erheben. Patienten mit hoher psychosozialer Belastung sollen erkannt werden, um ihnen frühzeitig eine psychoonkologische Unterstützung anbieten zu können. Jedoch nimmt nur ein kleiner Teil der Krebspatienten diese Unterstützung in Anspruch und dies weitgehend unabhängig von der Höhe der Belastung.

Wir möchten mit unserer Studie besser verstehen, (1) welches die Merkmale der Patienten sind, die psychoonkologische Unterstützung annehmen oder darauf verzichten; (2) welche Gründe die Patienten dafür angeben; und (3) wie Arzt und Patient das Gespräch über psychosoziale Belastung erleben, wenn der Arzt den Belastungsthermometer, ein etablierter Screeningfragebogen zur Erfassung psychosozialer Belastungen, im Gespräch einsetzt.

Dies ist eine prospektive Beobachtungsstudie. An zwei Messzeitpunkten, nach der Erstdiagnose und vier Monate später, werden die Patienten telefonisch und mit Fragebogen befragt. Die Onkologen erhalten ausschliesslich einen Fragebogen nach Erstkonsultation. Die Resultate unserer Studie sollen helfen, Hindernisse für eine angemessene psychoonkologische Versorgung von Krebspatienten zu beseitigen. Zudem erhoffen wir uns Hinweise darauf, wie das Gespräch über psychosoziale Belastung und psychoonkologische Unterstützung von Patienten und Ärzten wahrgenommen wird.

Projektverantwortliche
Dr. phil. Diana Zwahlen
Abteilung Psychosomatik
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
diana.zwahlen@usb.ch



Fotogramm / Doppelt und umgekehrt, 2012



«Cancer survivors» – eine stark wachsende Bevölkerungsgruppe

Die Zahl neu diagnostizierter Krebsfälle hat in den letzten 30 Jahren sowohl weltweit als auch in der Schweiz zugenommen. Dies ist die Folge der höheren Lebenserwartung, des Wachstums und der Alterung der Bevölkerung, intensivierter Früherkennung und eines erhöhten öffentlichen Bewusstseins für die Krankheit.¹ Krebs ist vorwiegend eine Krankheit des Alters, da zwei Drittel der Krebsfälle nach dem 60. Lebensjahr diagnostiziert werden. Im gleichen Zeitraum hat die Krebssterblichkeit durch frühzeitigere Diagnosen und wirksamere Behandlungen abgenommen, wodurch sich die Überlebensraten verbessert haben.^{2,3} Das Zusammenspiel dieser Faktoren führt dazu, dass die grosse Gruppe von Personen, die im Laufe ihres Lebens an Krebs erkrankt sind, schnell anwächst.

Jährlich werden in der Schweiz etwa 37 000 neue Krebsfälle diagnostiziert und 16 000 Personen sterben an Krebs.⁴ Besonders häufig wird Krebs in Brust, Prostata, Darm, Lunge, Haut und im blutbildenden System gefunden. Krebs ist ein Oberbegriff für eine Vielzahl von verschiedenen, komplexen Erkrankungen, die sich hinsichtlich Entstehung, Verlauf und Behandlung stark voneinander unterscheiden.

«Cancer survivors» – eine heterogene Gruppe

Menschen, die mit einer Krebsdiagnose leben, werden im angelsächsischen Raum unter dem Begriff «cancer survivors» zusammengefasst. Deren Zahl wird von Fachpersonen auch als «complete prevalence», also ein Mass für die Häufigkeit von Krebs in der gesamten Bevölkerung, verstanden. «Cancer survivors» sind eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Bedürfnissen, was ihre Betreuung angeht: Während die einen ihre Krankheit erfolgreich bewältigt haben und nur ermutigt werden sollten,

Dr. med. Silvia M. Ess, MPH
Leitende Ärztin des Krebsregisters St. Gallen-Appenzell

Christian Herrmann, Dipl.-Math.
Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Krebsregisters St. Gallen-Appenzell

gesund zu leben, kämpfen andere manchmal über Jahrzehnte mit ihrer Krankheit, mit den Nebenwirkungen der Behandlung oder mit weiteren Folgen.

Berücksichtigung der besonderen Bedürfnisse

Insgesamt haben «cancer survivors» grössere Bedürfnisse nach gesundheitlicher Versorgung und auch ein erhöhtes Risiko für weitere Tumore als die allgemeine Bevölkerung.⁵ Deshalb wird der Bedarf an zusätzlichem spezialisiertem Gesundheitspersonal⁶ wie auch der Bedarf an Aus- und Fortbildung in der multidimensionalen medizinischen Versorgung von Langzeitüberlebenden zunehmen.⁷ Seit einigen Jahren wächst unter Fachleuten die Sorge, dass entsprechende Angebote, die den physischen, sozialen und emotionalen Bedürfnissen der «cancer survivors» gerecht werden, nicht in ausreichendem Mass verfügbar sein werden.⁸

Für die Entwicklung von Strategien und Dienstleistungen zur Verbesserung von Gesundheit und Versorgung der «cancer survivors» sind zuverlässige Daten über deren Zahl und Zeittrends unerlässlich. In der Schweiz existierten dazu bis vor Kurzem keine Informationen. Unsere hier vorgestellte Studie⁹ beantwortet nicht nur die Frage, wie viele «cancer survivors» heute in der Schweiz leben, sondern erlaubt auch Aussagen darüber, was sie charakterisiert, wie sich ihre Zahl über die Zeit entwickelt hat und wie sich diese Zahl in den nächsten zehn Jahre entwickeln wird.

«Cancer survivors» in der Schweiz

Während die Datenerhebung von Krebsregistern über einige Jahre reicht, um epidemiologische Daten zu den jährlichen Neuerkrankungen bereitzustellen, benötigt man für die Berechnung der Anzahl «cancer survivors» eine Krebsregistrierung über einen Zeitraum von 50 oder mehr Jahren. Da diese Zahlen in der Schweiz fehlen, benutzten wir für die Studie ein anerkanntes mathematisches Modell, das auf dem

Zusammenhang zwischen Neuerkrankungen, Überleben und Sterblichkeit basiert, fehlende Werte mithilfe einer Zeitreihe fortschreibt und das Ergebnis anhand bekannter Werte überprüft.

Knapp 4 Prozent der Bevölkerung betroffen

Die Resultate unserer Studie zeigen, dass die Zahl der «cancer survivors» seit 1990 stark zugenommen hat, diese Gruppe sogar schneller wächst als die restliche Bevölkerung, und sich diese Entwicklung in den letzten Jahren stark beschleunigt hat. Zurzeit leben in der Schweiz rund 300 000 Menschen mit einer Krebsdiagnose, was 3,7 Prozent der Bevölkerung entspricht. Dies sind doppelt so viele Krebsüberlebende wie vor 20 Jahren. Gemäss unserer Prognose wird diese Zahl in den nächsten zehn Jahren wahrscheinlich noch einmal um 30 Prozent steigen.

Unsere Studie zeigt zudem, dass die Gruppe der sogenannten Langzeitüberlebenden, d. h. jener Menschen, die länger als 20 Jahre seit der Krebsdiagnose überlebt haben, mit plus 140 Prozent die höchste Zunahme verzeichnet (Abbildung 1). Dies zeugt von den Fortschritten in der Behandlung von Krebserkrankungen. Aufgrund der höheren allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung und weiteren Verbesserungen der Therapien wird diese Gruppe in den nächsten zehn Jahren noch stärker wachsen. Durch die Behandlungen können aber bei Langzeitüberlebenden Spätfolgen wie z. B. Kardiotoxizität durch Zytostatika, kognitive Defizite oder Osteoporose auftreten. Darüber hinaus hat diese Gruppe ein erhöhtes Risiko für weitere Tumore und leidet häufig an einer allgemein schlechteren gesundheitlichen Verfassung und stärkeren Einschränkungen im Alltag als Menschen ohne eine Krebserkrankung.^{10,11}

Am häufigsten hingegen sind jene Patientinnen und Patienten, deren Krebsdiagnose ein bis fünf Jahre zurückliegt. Sie machen ca. 30 Prozent aller «cancer survivors» aus. Viele von ihnen sind noch in Behand-

lung oder stehen unter intensiver Beobachtung und brauchen meist eine engmaschige Betreuung durch Fachpersonen. In dieser grossen, heterogenen Gruppe befinden sich Betroffene mit einer fortgeschrittenen Krebskrankheit, solche, die erfolgreich behandelt wurden, aber an den Nebenwirkungen der Therapien leiden (z. B. Darmkomplikationen nach Behandlung von kolorektalen Tumoren, Inkontinenz und erektile Dysfunktion nach Prostatektomie oder Lymphödem nach der Behandlung vom Brustkrebs), sowie viele, die symptomfrei leben.

Einfluss von Demografie, Screening und Therapien

Der exponentielle Anstieg der «cancer survivors» in den letzten 20 Jahren ist vor allem auf den Anstieg von Krebsneuerkrankungen, auf ein erhöhtes Überleben und auf die Alterung der Bevölkerung zurückzuführen.

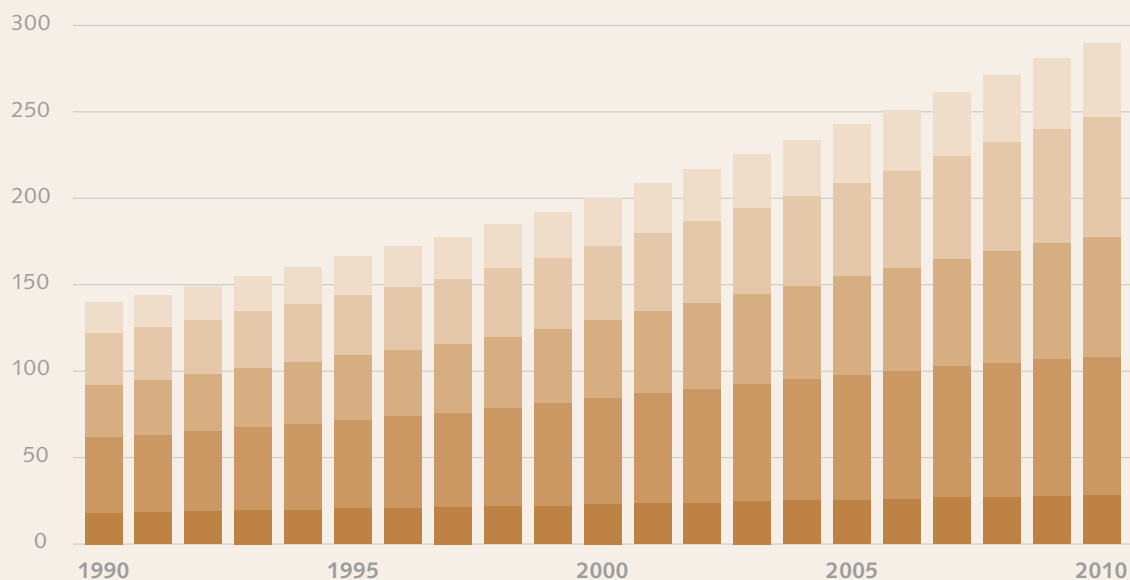
Krebsarten, die durch Screening entdeckt werden können, insbesondere häufige Tumorarten wie Prostata- und Brustkrebs, haben stark zur Steigerung der Neuerkrankungsrate beigetragen. Die verbreitete Anwendung des PSA-Screenings hat in der Schweiz und weltweit¹² zu einer drei- bis vierfach erhöhten Neuerkrankungsrate von Prostatakrebs geführt. Dazu

Abbildung 1

Geschätzte Anzahl der in der Schweiz lebenden Personen, bei denen jemals eine Krebsdiagnose gestellt wurde («cancer survivors»), 1990–2010 (alle invasiven Krebserkrankungen, ohne nicht-melanotische Hautkrebsarten)

Anzahl der «cancer survivors» in Tausend

Zunahme 1990–2010: +107 %



Jahre seit Diagnose (Zunahme in %):

■ <1 (+55 %) ■ 1–4 (+84 %) ■ 5–9 (+129 %) ■ 10–19 (+133 %) ■ >20 (+140 %)

Quelle: Herrmann C, Cerny T, et al. Cancer survivors in Switzerland: a rapidly growing population to care for. *BMC Cancer*. 2013;13:287.

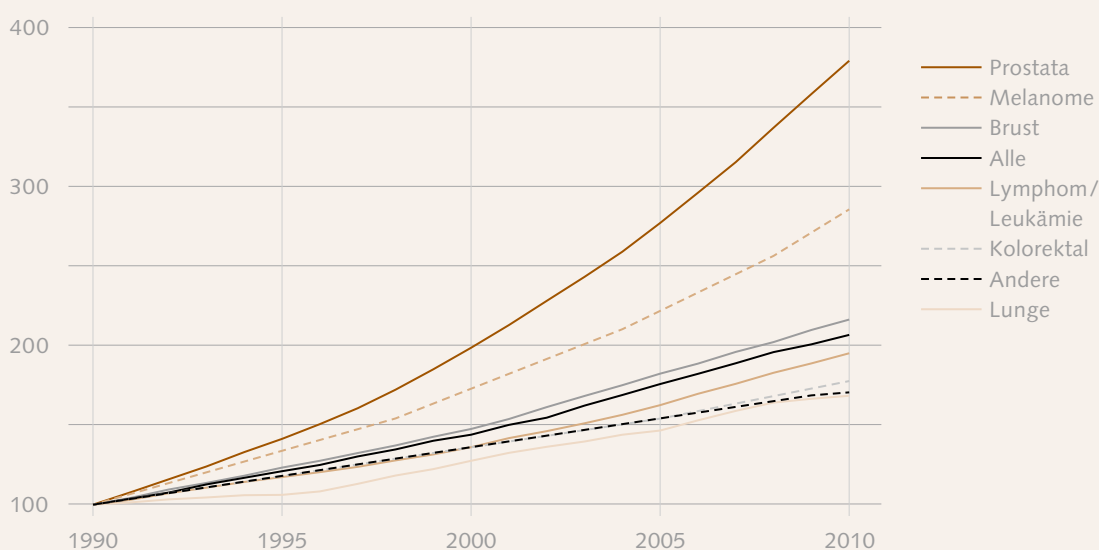
kommt, dass das Durchschnittsalter bei der Diagnose laufend sinkt, was auch zum Anstieg der Überlebensrate und der Anzahl an «cancer survivors» von Prostatakrebs beigetragen hat. Die Neuerkrankungsrate von Brustkrebs hat sich in den letzten 20 Jahren verdoppelt. Welchen Anteil am Anstieg dabei die Früherkennung und andere Faktoren wie die Hormonersatztherapie gehabt haben, wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert.^{13,14}

In den letzten 20 Jahren gab es auch erhebliche Fortschritte in der Behandlung von vielen Krebsarten. Besonders deutlich wird dies am Anstieg der Zahl der «cancer survivors» mit hämatologischen Erkrankungen oder mit Lungenkrebs um 94 bzw. 67 Prozent (Abbildung 2).

Ein Phänomen der westlichen Welt

Ähnliche Ergebnisse bezüglich Trends und Anteil an der Bevölkerung wurden auch in anderen europäischen Ländern verzeichnet. In den nordischen Ländern (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) wird geschätzt, dass Ende 2010 3,4 bis 4,1 Prozent der Bevölkerung zur Gruppe der «cancer survivors» gehörten.¹⁵ In Grossbritannien lebten im Jahr 2010 etwa 3,1 Prozent der Bevölkerung mit einer Krebsdiagnose¹⁶ und in Italien geschätzte 4 Prozent der Frauen und 3 Prozent der Männer.¹⁷ Weltweit haben Forschende und Interessensvertreter erst vor Kurzem begonnen, ein besonderes Augenmerk auf diese Gruppe zu richten.^{6,18,19} Auch in der Schweiz haben die «cancer survivors» bisher ungenügende Aufmerksamkeit erhalten.

Abbildung 2
Trend bei der Anzahl der «cancer survivors» in der Schweiz bei den häufigsten Krebsarten, in Prozent der jeweiligen Anzahl 1990



Eine Herausforderung für alle

Die Heilungschancen bei Krebs werden laufend besser und Patientinnen und Patienten leben – auch mit fortgeschrittener Krankheit – immer länger. Vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse ist es dringend notwendig, Krebsbetroffene und Gesundheitsfachleute über die langfristigen Auswirkungen von Krebserkrankungen und die Folgen der Behandlung zu informieren sowie psychosoziale Bedürfnisse und Ressourcen zu identifizieren, um vermehrt zu Prävention, Erhaltung der Gesundheit und Erhöhung der Lebensqualität beizutragen. Gerade bei den unter 65-Jährigen, die etwa ein Drittel der «cancer survivors» ausmachen, sind die psychologische und/oder die soziale Unterstützung sowie die berufliche Wiedereingliederung essenzielle Aspekte.

Zur Verbesserung der Gesundheit und der Versorgung von Krebsüberlebenden sind neue Konzepte gefragt. Nötig ist einerseits ein konzertiertes Handeln aller Beteiligten – Forschende, Gesundheitsfachleute, Betroffene, Verbände, Politik und Behörden – um die «cancer survivors» optimal zu betreuen und zu unterstützen. Andererseits müssen die relevanten wissenschaftlichen Daten erfasst werden. So will die Krebsliga Ostschweiz in einem weiteren Projekt die bisher unzureichend charakterisierten Bedürfnisse der «cancer survivors» erfassen. Längerfristig müssen die Krebsregister und die Krebs Epidemiologen die Berechnung der Anzahl «cancer survivors» und der Langzeitprävalenz in den Katalog von regelmässig veröffentlichten Kennzahlen aufnehmen.



Dr. med. Silvia M. Ess, MPH

Silvia Ess studierte Medizin an den Universitäten von Buenos Aires und Lausanne. Im Jahr 2001 erwarb sie den Master of Public Health. Seit 2003 ist die Epidemiologin leitende Ärztin des Krebsregisters St. Gallen-Appenzell sowie von Graubünden und Glarus. Silvia Ess forscht im Bereich Krebs-epidemiologie sowie Versorgungs- und Ergebnisforschung («outcomes research»).

Tel. +41 71 494 21 17

silvia.ess@kssg.ch

www.krebsregister.ch



Christian Herrmann, Dipl.-Math.

Christian Herrmann ist wissenschaftlicher Mitarbeiter des Krebsregisters St. Gallen-Appenzell. Er ist Diplom-Mathematiker und promoviert an der Universität Basel im Fachgebiet Epidemiologie. Er hat mehrere Jahre Erfahrung in Datenanalyse und Projektmanagement, davon zweieinhalb Jahre an der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, Frankreich.

Tel. +41 71 494 21 47

christian.herrmann@kssg.ch

www.krebsregister.ch

Literatur

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al., eds. *Cancer incidence in five continents, Volume IX*. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 2007.
2. Bouchardy C, Lutz J, Kühni C. *Cancer in Switzerland: Situation and Development from 1983 up to 2007*. Neuchâtel: Federal Statistical Office (FSO), National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR); 2011.
3. Ess S, Schwarz-Vucic R. *Jahresbericht 2011*. St. Gallen: Krebsregister St. Gallen-Appenzell; 2012.
4. National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). Atlas, Statistics, Cancer, Incidence, Mortality, Prevalence Website. www.nicer.org/en/statistics-atlas. Abgerufen am 11. April 2014.
5. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *Int J Cancer*. 2001; 93: 155–161.
6. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Washington, USA: The National Academies Press; 2006.
7. Bober SL, Recklitis CJ, Campbell EG, et al. Caring for cancer survivors: a survey of primary care physicians. *Cancer*. 2009; 115: 4409–4418.
8. Richardson A, Addington-Hall J, Amir Z, et al. Knowledge, ignorance and priorities for research in key areas of cancer survivorship: findings from a scoping review. *Br J Cancer*. 2011; 105(Suppl. 1): 82–94.
9. Herrmann C, Cerny T, Savidan A, et al. Cancer survivors in Switzerland: a rapidly growing population to care for. *BMC Cancer*. 2013; 13: 287.
10. Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58: 82–91.
11. Elliott J, Fallows A, Staetsky L, et al. The health and well-being of cancer survivors in the UK: findings from a population-based survey. *Br J Cancer*. 2011; 105(Suppl. 1): 11–20.
12. Welch HG, Albertsen PC: Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1325–1329.
13. Bleyer A, Welch HG: Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1998–2005.
14. Bouchardy C, Usel M, Verkooijen HM, et al. Changing pattern of age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 120: 519–523.
15. NORDCAN. Website Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.3. www.ancr.nu. Abgerufen am 11. April 2014.
16. Maddams J, Utley M, Moller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. *Br J Cancer*. 2012; 107: 1195–1202.
17. De Angelis R, Grande E, Inghelmann R, et al. Cancer prevalence estimates in Italy from 1970 to 2010. *Tumori*. 2007; 93: 392–397.
18. Department of Health, Macmillan Cancer Support & NHS Improvement. London, UK: The National Cancer Survivorship Initiative Vision; 2010. www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/NCSE-Vision-Document.pdf. Abgerufen am 11. April 2014.
19. Department of Health. London, UK: Improving Outcomes: A Strategy for Cancer; 2011. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213785/dh_123394.pdf. Abgerufen am 11. April 2014.

Liste der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013

Bordoni Andrea | KFS 2668-08-2010 | CHF 232 700.–

Registro cantonale dei tumori, Istituto cantonale di patologia (ICP), Locarno

Indicators of quality of cancer care in Southern Switzerland

Ess Silvia M. | KFS 2864-08-2011 | CHF 82 500.–

Krebsregister St. Gallen-Appenzell, Krebsliga Ostschweiz, St. Gallen

The burden of metastatic breast cancer in Eastern Switzerland: a population-based study

Martin Brian | KLS 2820-08-2011 | CHF 48 000.–

Arbeitsbereich Bewegung und Gesundheit, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich, Zürich

Impact of physical activity on cancer mortality in Switzerland: results of a 30-year follow-up

Mullis Primus-E. | KLS 2948-02-2012 | CHF 165 000.–

Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für

Kinderheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Risk of cancer and long-term mortality in children treated with growth hormone: Swiss participation in the EU FP7 project "Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatment in Europe" (SAGhE)

Spörri-Fahrni Adrian | KFS 2763-02-2011 | CHF 261 500.–

Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM), Universität Bern, Bern

Privacy preserving probabilistic record linkage (P³RL) for cancer epidemiology research

143

Präsentation der abgeschlossenen Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

Bordoni Andrea | **Qualitätsindikatoren für die Krebsbehandlung in der Südschweiz** (KFS 2668-08-2010)

Indicators of quality of cancer care in Southern Switzerland

Die Beurteilung der Qualität der Krebsversorgung (Quality of Cancer Care, QoCC) hat in den letzten Jahren für Leistungserbringer, Gesundheitsbehörden und Leistungsempfänger an Bedeutung gewonnen. Da die internationalen Richtlinien für die Krebsbehandlung jährlich erneuert werden, ist es wichtig, die Versorgung unter den Alltagsbedingungen in der medizinischen Praxis zu evaluieren. Daten aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern sind daher unerlässlich, um die tatsächliche Situation von Patientenversorgung und Routinebehandlungen zu beschreiben und zu analysieren. Krebsregisterdaten erlauben zudem die regelmässige Information von Gesundheitsfachleuten und Entscheidungsträgern über die Krankenbetreuung in der täglichen Praxis sowie über routinemässig verschriebene und/oder in allen Patientengruppen wirksame Behandlungen.

Studienziele

Ziel dieser Studie war es, evidenzbasierte Qualitätsindikatoren (QI) für verschiedene Krebsarten (z. B. Dickdarm-, Prostata-, Eierstock- und Gebärmutterkörperkrebs) zu erarbeiten und diese in Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen von lokalen medizinischen Leistungserbringern und einem externen, unabhängigen akademischen Beirat in einem bevölkerungsbasierten Setting zu messen.

Methoden

Mithilfe der validierten Delphi-Methode, einem Literatur-Review der wissenschaftlichen Evidenz sowie der Berücksichtigung der Meinungen lokaler und internationaler Experten wurde eine Liste von QI erarbeitet, um die QoCC zu beurteilen. Informationen zu den verschiedenen Krebsarten wurden anhand des Krebsregisters Tessin erfasst.

Resultate

Das bevölkerungsbasierte QoCC-Projekt, an dem sowohl öffentliche als auch private Spitäler und Kliniken des Kantons Tessin beteiligt sind, läuft noch. Bisher wurden eine Publikation im Fachmagazin *BMJ Open* sowie mehrere Newsletter für die Arbeitsgruppen veröffentlicht mit dem Ziel, Versorgungsstandards für jeden QI in Form von Mindest- und Zielforderungen zu definieren. Zwei Publikationen mit Resultaten zu Dickdarm- und Prostatakrebs sind derzeit in Vorbereitung.

Nutzen für die Patienten

Die systematische Analyse der QIs ermöglicht die Bewertung der unmittelbaren Veränderungen und Verbesserungen des diagnostisch-therapeutischen Prozesses. Die Resultate können kurzfristig zum Nutzen der Patienten verwendet werden, ohne auf die Analyse von Überlebensdaten zu warten, was normalerweise aufgrund der Nachbetreuung der Patienten einige Jahre beansprucht. Dieses System von Evaluation und Selbstevaluation dürfte die Kontrolle und das Monitoring der onkologischen Versor-

gung in der südlichen Schweiz in einem umfassenden Sinne begünstigen. Gleichzeitig können damit die Homogenität der klinischen Leistungen, mögliche Schwächen des klinischen Netzwerks sowie die notwendigen korrigierenden Interventionen angegangen werden, um letztlich die QoCC zu verbessern.

Projektverantwortlicher
Dr. med. Andrea Bordoni
Registro cantonale dei tumori
Istituto cantonale di patologia (ICP)
CH-6601 Locarno
andrea.bordoni@ti.ch

Ess Silvia M. | **Fortgeschrittener Brustkrebs in der Ostschweiz: eine bevölkerungsbasierte Studie**
(KFS 2864-08-2011)

The burden of metastatic breast cancer in Eastern Switzerland: a population-based study

Brustkrebs ist der am häufigsten diagnostizierte Krebs bei Frauen in der Schweiz. Die Sterblichkeit ist in den vergangenen 25 Jahren zwar deutlich gesunken, doch der fortgeschrittene (metastasierte) Brustkrebs bleibt die häufigste krebsbedingte Todesursache und die häufigste Ursache für vorzeitige Sterblichkeit (vor dem 70. Lebensjahr) bei Frauen in der Schweiz. Wie viele Frauen in der Schweiz an einem metastasierenden Brustkrebs leiden und wie lange sie mit der Krankheit leben ist bisher unbekannt.

Studienziele

Diese Studie erforscht, wie viele Frauen mit dieser Diagnose jährlich konfrontiert sind, welche Arten von Brustkrebs dafür verantwortlich sind, wie lange Patientinnen mit der Diagnose leben, und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen städtischen und ländlichen Gebieten gibt.

Methode und Vorgehen

Mit den Daten der Krebsregister St. Gallen-Appenzell und Graubünden-Glarus wurden 7607 Frauen ermittelt, die in den Jahren 2003–2009 im Einzugsgebiet der Register mit Brustkrebs lebten oder neu erkrankten. Aus medizinischen Unterlagen und durch Fragen an die behandelnden Ärzte wurden diejenigen identifiziert, bei denen in der Studienperiode neu ein metastasierender Brustkrebs diagnostiziert wurde, sei es gleichzeitig mit der Erstdiagnose Brustkrebs oder danach. Es wurden die Zusammenhänge zwischen Überlebenszeit und Patienten- und Tumoreigenschaften sowie Therapien analysiert.

Resultate

Bei 857 Brustkrebspatientinnen wurde in der Studienperiode metastasierender Brustkrebs diagnostiziert. Die Frauen waren zwischen 29 und 98 Jahre alt, das mittlere Alter betrug 66 Jahre. In einem Drittel der Fälle wurden die Metastasen zusammen mit der Brustkrebsdiagnose entdeckt. Bei zwei Dritteln der Frauen entwickelten sich Fernmetastasen sechs Monate bis über 20 Jahre nach der Diagnose eines lokalisierten Brustkrebses. Die Hälfte der Frauen überlebte 24 Monate oder mehr, 15 % länger als fünf Jahre.

Letzteres konnte assoziiert werden mit gewissen Tumoreigenschaften (insbesondere Hormonempfindlichkeit), einem Alter unter 70 Jahren, dem Fehlen gravierender Begleiterkrankungen und fehlenden viszerale Metastasen. Nur bei Patientinnen über 70 Jahre wurden Unterschiede zwischen ländlichen und städtischen Regionen beobachtet.

Empfehlungen

Fortschritte in der Behandlung von metastasiertem Brustkrebs sind auf Bevölkerungsebene offensichtlich. Weitere Studien sollen abklären, welche steuerbaren Faktoren das Überleben und die Lebensqualität dieser Patientengruppe erhöhen.

Projektverantwortliche
Dr. med. Silvia M. Ess, MPH
Krebsregister St. Gallen-Appenzell
Krebsliga Ostschweiz
CH-9000 St. Gallen
silvia.ess@kssg.ch

Martin Brian | **Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Krebsmortalität in der Schweiz: Resultate eines Follow-up über 30 Jahre**
(KLS 2820-08-2011)

Impact of physical activity on cancer mortality in Switzerland: results of a 30-year follow-up

Der Bewegungsmangel wird von der Weltgesundheitsorganisation WHO mit Rauchen, übermässigem Alkoholkonsum und ungesunder Ernährung zu den vier hauptsächlichen Risikofaktoren für nicht-übertragbare Krankheiten gezählt. Für die Schweiz existieren bis jetzt aber kaum Schätzungen zum Potenzial von körperlicher Aktivität bei der Prävention von Krebs. Auch aus der internationalen wissenschaftlichen Literatur ist nur wenig zur Wirkung der verschiedenen Domänen (zu Hause, am Arbeitsplatz, beim Transport und in der Freizeit) des Bewegungsverhaltens bekannt.

Studienziel

Die vorliegende Längsschnittsstudie sollte die Wirkung verschiedener Domänen des Bewegungsverhaltens auf die durch Krebs verursachte sowie die gesamte Sterblichkeit in der Schweizer Bevölkerung untersuchen.

Methode und Vorgehen

Bei 17 663 Teilnehmerinnen (51,1 %) und Teilnehmern der Kreislaufstudie MONICA sowie des Schweizerischen Nationalen Forschungsprogramms NFP1a in den Jahren 1977 bis 1993 im Alter von 16 bis 92 Jahren konnte im Rahmen der Schweizerischen Nationalkohorte eine anonymisierte Verbindung mit den entsprechenden Sterbedaten hergestellt werden. Innerhalb der bis zu 32 Jahren Nachverfolgungszeit gab es 3878 Todesfälle, 1351 aufgrund von Krebs.

Resultate

Die bei der Erstuntersuchung in der Freizeit am körperlich aktivsten Personen (regelmässige Bewegung bis zum Schwitzen) hatten ein um 31 % reduziertes Risiko, in den folgenden Jahrzehnten an einer Krebserkrankung zu versterben. Personen, die in der Freizeit immerhin oft zu Fuss gingen, Velo fuhren oder sonst häufig körperlich aktiv waren, zum Beispiel im Garten, zeigten noch eine Risikoreduktion um 8 %; allerdings war diese nicht mehr statis-



Fotogramm / Tilia, 2013

tisch signifikant. Auf die Gesamtsterblichkeit bezogen brachten die beiden Freizeit-Aktivitätsstufen statistisch signifikante Risikoreduktionen um 27 % und 12 % gegenüber in der Freizeit vorwiegend inaktiven Personen. Es wurden keine Schutzeffekte von Bewegung beim Transport (zu Fuss gehen und Velofahren) und bei der Arbeit beobachtet.

Empfehlungen

Die vorliegenden Resultate belegen die Bedeutung der körperlichen Aktivität und speziell des Bewegungsverhaltens in der Freizeit, für die Krebsprävention und generell für die Verhütung vorzeitiger Todesfälle auch in der Schweiz. Verfeinerte methodische Ansätze könnten es erlauben, das Potenzial des aktiven Transports und der körperlichen Aktivität zuhause noch besser zu quantifizieren.

Projektverantwortlicher
PD Dr. med. Brian Martin
Arbeitsbereich Bewegung und Gesundheit
Institut für Sozial- und Präventivmedizin
Universität Zürich
CH-8001 Zürich
brian.martin@uzh.ch

Mullis Primus-E. | Langzeitsicherheit nach Behandlung mit dem Wachstumshormon im Kindesalter – Schweizer Teilnahme an der europäischen SAGhE-Studie

(KLS 2948-02-2012)

Risk of cancer and long-term mortality in children treated with growth hormone: Swiss participation in the EU FP7 project "Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatment in Europe" (SAGhE)

Das Wachstumshormon (WH) ist für das Wachstum unabdingbar. Erkrankungen, die mit einem WH-Mangel einhergehen, können durch Hormonsubstitution behandelt werden. So können auch Kinder therapiert werden, die nach einer Strahlentherapie wegen Krebs kein WH mehr produzieren. Daten zur langfristigen Sicherheit der WH-Therapie fehlen jedoch. Dies wird in einer europäischen Studie untersucht, an der auch die Schweiz teilnimmt.

Studienziel

Die Studie erforscht Nutzen (erreichte Körpergrösse und Lebensqualität) und mögliche Spätfolgen (Krebs- und Sterblichkeitsrisiko) nach WH-Behandlung im Kindesalter.

Methode und Vorgehen

Medizinische Daten wurden aus den Krankengeschichten extrahiert und die Lebensqualität mittels Fragebögen erfasst. Durch Vergleich mit Krebsregistern und der Mortalitätsstatistik des Bundesamts für Statistik konnten wir Angaben zu Krebsinzidenz und Sterblichkeit erhalten.

Resultate

Wir konnten 754 Patienten identifizieren, die am 1. März 2011 älter als 18 Jahre waren. Von 639 kontaktierten Personen haben 383 (60 %) einen Fragebogen retourniert. Die Lebensqualität war hauptsächlich von der Grunderkrankung abhängig. Personen mit idiopathischem WH-Mangel oder mit Begleiterkrankungen hatten eine Lebensqualität, die vergleichbar war mit gesunden Menschen. Personen, die als Kind Krebs hatten, zeigten die niedrigste Lebensqualität. Diese Personen benötigen gründliche Nachfolgeuntersuchungen. 14 Patienten waren verstorben und sechs Patienten waren an Krebs erkrankt, nachdem sie mit der WH-Behandlung begonnen hatten. Aufgrund der geringen Fallzahlen in der Schweiz können wir nur gemeinsam mit den Daten der anderen Länder gültige Aussagen treffen. Die anonymisierten Daten haben wir an das europäische SAGhE-Konsortium übermittelt. Publikationen werden für 2014 erwartet.

Potenzieller Patientennutzen

Die Resultate sollen helfen, die Behandlungsrichtlinien anzupassen, um die langfristige Sicherheit aller aktuellen und künftigen Patienten zu gewährleisten. Ausserdem könnten notwendige Vorsorgeuntersuchungen bei ehemaligen Patienten geplant werden.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Primus-E. Mullis
Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie,
Diabetologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
Inselspital, Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
primus.mullis@insel.ch

gleich gut ist wie das probabilistische Verknüpfen mit unverschlüsselten Daten (precision-recall curve). In einer zweiten Studie mit Schweizer Krebsdaten wurden die P³RL-Methoden mit realen Daten angewandt. Da es zu einem früheren Zeitpunkt noch möglich war, diese Daten unverschlüsselt zu verlinken, dienten diese Verknüpfungen als Referenz (gold standard). Mit der P³RL-Methode konnten 99,4 % der Datensätze verlinkt werden, im Vergleich zur unverschlüsselten Verlinkung.

Ausblick

«Record linkage» ist eine Methode zur Verknüpfung von Daten und eine potenziell wichtige Quelle von Information für die Krebs epidemiologie, zum Beispiel um die Effektivität von Screeningmethoden oder Langzeiteffekte von Krebstherapien zu evaluieren. In Anbetracht der zunehmenden Bedenken im Umgang mit medizinischen Personendaten öffnet die Entwicklung neuer Methoden, krebsbezogene Daten mithilfe von «privacy preserving probabilistic record linkage» (P³RL) zu verknüpfen, ohne identifizierende Personenmerkmale weiterzugeben, neue Möglichkeiten für die Krebsforschung. In Zukunft können bestehende Daten sinnvoll genutzt werden und bisher ungenutzte anonymisierte Daten stehen erstmals für die Krebs epidemiologieforschung zur Verfügung.

Projektverantwortlicher
Dr. Adrian Spörri-Fahrni
Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM)
Universität Bern
CH-3012 Bern
sposerri@ispm.unibe.ch

Spörri-Fahrni Adrian | «Privacy preserving probabilistic record linkage» (P³RL) für die Forschung in der Krebs-epidemiologie (KFS 2763-02-2011)

Privacy preserving probabilistic record linkage (P³RL) for cancer epidemiology research

Studienziel

Das Ziel dieser Studie war es, eine neue Methode zum Verknüpfen von Datenbanken mit verschlüsselten Personenmerkmalen zu entwickeln, zu testen und in einem Linkageprojekt mit realen Krebsregisterdaten zu evaluieren.

Methoden

Um Datensätze der gleichen Person trotz kleiner Fehler (z. B. Tippfehler oder Probleme beim Datenmanagement) zu verlinken, werden probabilistische Linkagemethoden angewandt. Bei verschlüsselten Personenmerkmalen wie Namen und Geburtsdatum führten bisher kleine Unstimmigkeiten dazu, dass Datensätze nicht verbunden werden konnten. Die neue Methode P³RL benutzt die sichere Bloom-Filter-Verschlüsselung und erlaubt damit Ähnlichkeiten von Merkmalen zu bestimmen, auch wenn diese nur verschlüsselt vorliegen.

Resultate

In diesem Projekt wurden Methoden zur sicheren Verschlüsselung und der probabilistischen Verknüpfung von verschlüsselten Personendaten mithilfe von Bloom-Filtern entwickelt sowie Softwaretools programmiert und getestet. In einer Studie mit simulierten Daten konnte gezeigt werden, dass die Qualität der Verknüpfung mit verschlüsselten Vornamen, Namen und Geburtsdatum praktisch

Liste der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Totalbetrag der bewilligten Mittel: CHF 989 700.–

Guessous Idris | KLS 3144-02-2013 | CHF 69 900.–

Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genève

Socio-demographic and socio-economic inequalities in cancer screening, Switzerland 1992–2012: trend analyses based on the Swiss Health Survey

Levi Fabio | KFS 3255-08-2013 | CHF 241 000.–

Unité d'épidémiologie du cancer, Institut universitaire de médecine social et préventive Lausanne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Cancer mortality in Europe: monitoring trends and predictions

147

Low Nicola | KFS 3264-08-2013 | CHF 233 400.–

Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM), Universität Bern, Bern

Human papillomavirus-associated cervical neoplasia in Switzerland at the start of a national vaccination programme: cross-sectional study

Schneider Uwe | KFS 3249-08-2013 | CHF 176 000.–

Forschungsgruppe Medizinische Physik, Universität Zürich und Institut für Radiotherapie, Hirslanden Klinik, Zürich

The impact of image-guided radiotherapy on second cancer incidence

Schoeni-Affolter Franziska | KFS 3165-02-2013 | CHF 125 000.–

Centre de coordination et de données, Etude Suisse de Cohorte VIH, Lausanne

An update of cancer risk in persons infected with HIV in Switzerland

Stöckli Sandro | KLS 3153-02-2013 | CHF 144 400.–

Hals-Nasen-Ohrenklinik, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

Impact of human papillomavirus (HPV) infection on outcome in surgically treated patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)

Präsentation der bewilligten Forschungsprojekte 2013

Texte in Originalsprache

148

Guessous Idris | **Inégalités socio-démographiques et socio-économiques dans le dépistage du cancer en Suisse, 1992–2012: une analyse des tendances à partir de l'Enquête suisse sur la santé** (KLS 3144-02-2013)
Socio-demographic and socio-economic inequalities in cancer screening, Switzerland 1992–2012: trend analyses based on the Swiss Health Survey
Durée: 02.09.2013–01.09.2014

La morbidité et la mortalité liées au cancer sont influencées par le statut socio-démographique et socio-économique des individus, comme par exemple le niveau d'éducation et le revenu. En Suisse, le dépistage du cancer représente un coût pour les individus, qui varie en fonction du niveau socio-économique de la personne et de la quantité de soins consommée annuellement. Depuis plusieurs années, on a supposé que la couverture universelle de l'assurance-maladie, ainsi que le haut niveau de vie, de revenus et de bien-être en Suisse limiteraient considérablement les inégalités de santé et d'accès aux soins.

Cependant, l'évolution récente des conditions socio-économiques en Suisse a accentué les disparités au sein de la population helvétique, comme l'atteste le fait qu'une proportion relativement importante de personnes renonce à des soins médicaux pour des raisons économiques. Avec la mise à disposition de la cinquième vague de l'Enquête suisse sur la santé – une enquête transversale représentative de la population suisse –, il est possible d'examiner les inégalités dans le dépistage du cancer et leurs évolutions au cours des deux dernières décennies, soit de 1992 à 2012.

Responsable de l'étude
Dr Idris Guessous
Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)
CH-1211 Genève
idris.guessous@hcuge.ch

Levi Fabio | **Mortalité par cancer en Europe: suivi des tendances et prévisions** (KFS 3255-08-2013)
Cancer mortality in Europe: monitoring trends and predictions
Durée: 01.10.2013–30.09.2016

Notre objectif de base est de maintenir et d'améliorer le système intégré de surveillance de la mortalité par cancer en Europe et dans d'autres régions du monde. Cette surveillance revêt un intérêt particulier pour la prise en charge du cancer à l'échelle de la santé publique. Dans le cadre de cet objectif, en 2013–2016, nous comptons exploiter les données de mortalité par cancer à partir des années récentes afin d'identifier promptement et d'interpréter les signaux précoces d'une évolution.

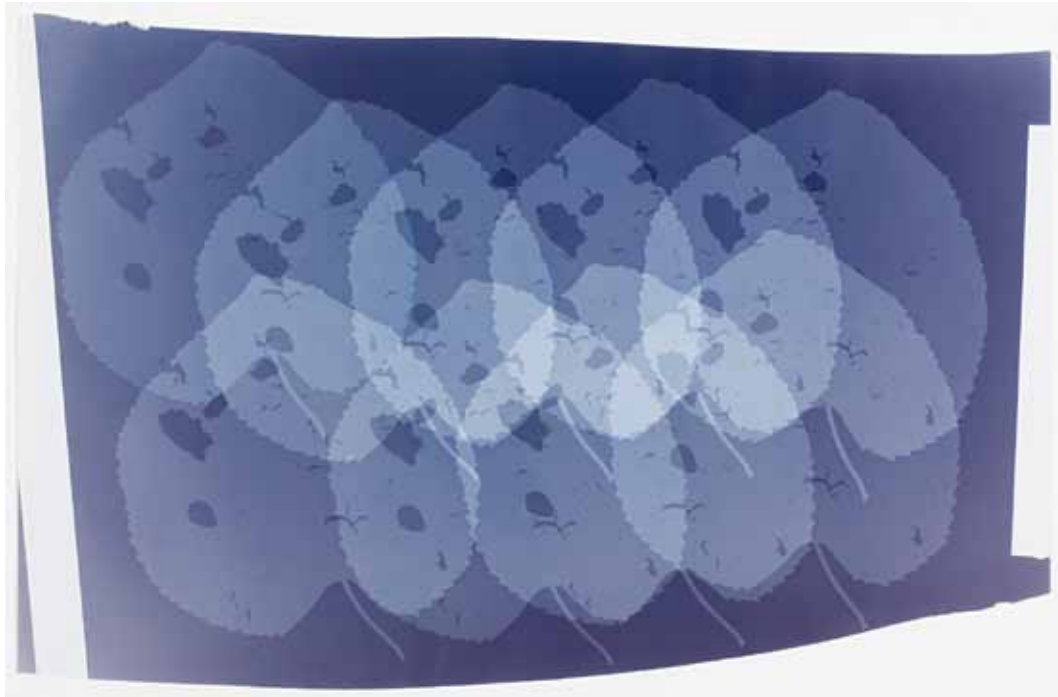
Les principaux résultats attendus de ce projet comprennent: (1) l'analyse systématique de la mortalité par cancer en Europe en 2005–2009; (2) l'analyse âge-période-cohorte de la mortalité par cancer en Europe; (3) la prédiction annuelle de la mortalité au sein de l'UE dans l'année courante; (4) l'analyse de la mortalité par cancer en Amérique (latine) à partir de 2000 en comparaison avec l'Europe; (5) la surveillance de l'épidémie de cancers liés au tabagisme en Europe, avec un focus spécifique sur les cancers de l'œsophage et du larynx; (6) le développement de méthodes pour évaluer l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer; (7) l'analyse du fardeau lié au cancer et des tendances dans les classes d'âge avancé; (8) des analyses approfondies pour des localisations spécifiques comme la plèvre, le mélanome cutané, les ovaires, les testicules, l'hyperplasie bénigne de la prostate, les lymphomes de Hodgkin et les autres lymphomes, et les sarcomes.

Responsable de l'étude
Prof. Dr med. Fabio Levi
Unité d'épidémiologie du cancer
Institut universitaire de médecine sociale et
préventive Lausanne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1010 Lausanne
fabio.levi@chuv.ch

Low Nicola | **Humane Papillomaviren in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals in der Schweiz** (KFS 3264-08-2013)
Human papillomavirus-associated cervical neoplasia in Switzerland at the start of a national vaccination programme: cross-sectional study
Laufzeit: 05.01.2014–04.01.2016

Nahezu alle Krebserkrankungen am Gebärmutterhals werden durch eine virale Infektion verursacht (Humanes Papillomavirus, HPV). HPV wird durch Sexualverkehr übertragen und in den meisten Fällen tritt die Krebserkrankung viele Jahre nach der Infektion auf. Es existieren zwei Impfstoffe, die gegen die beiden HPV-Typen (16/18) schützen, die am häufigsten Krebs auslösen. Seit 2008 existieren in der Schweiz kantonale HPV-Impfprogramme für Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren. Es ist sehr wichtig, die Wirksamkeit der Impfungen zum Schutz vor Krebserkrankungen zu überwachen. Trends bei Krebsvorstufen können als Indikator genutzt werden, um abzuschätzen, wie wirksam die HPV-Impfung zukünftige Krebsfälle verhindern kann.

Das Ziel dieses Projekts ist es, (1) die HPV-Typenverteilung in Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals vor Beginn der HPV-Impfprogramme zu ermitteln; und (2) Faktoren zu analysieren, welche die Verlässlichkeit eines Monitoringsystems der Impfprogramme beeinflussen könnten. Das Projekt wird an sieben Orten in der deutsch-, französisch- und italienischsprachigen Schweiz umgesetzt. Frauen mit diagnostizierten Krebsvorstufen oder Krebserkrankungen am Gebärmutterhals werden an-



Fotogramm / Tilia, 2013

hand von Laborberichten ermittelt. Wir werden Gewebeproben, die für die Diagnosefindung entnommen wurden, auf das Vorhandensein von HPV-Typen untersuchen.

Es ist geplant, 200 Proben aus dem Jahr 2013 sowie 700 Proben aus den Jahren 2014–2015 auf HPV-Typen zu untersuchen. Wir werden Frauen, die ab 2014 eine relevante Diagnose erhalten, um Erlaubnis bitten, zusätzliche Informationen über Faktoren sammeln zu dürfen, die einen Zusammenhang mit Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals haben könnten. Wir werden Basisdaten von Frauen, die eine Einwilligung zum Sammeln zusätzlicher Daten geben, mit denjenigen Frauen vergleichen, die keine Einwilligung geben. Ausserdem werden wir Basisdaten von Frauen mit Krebsvorstufen und Krebserkrankungen am Gebärmutterhals mit einer zufälligen Stichprobe von Frauen aus der Schweizer Bevölkerung vergleichen. Im Rahmen des Projekts wird es möglich sein, notwendige Informationen zu sammeln, um die zukünftige Wirksamkeit und Gerechtigkeit der HPV-Impfung in der Schweiz zu überprüfen.

Projektverantwortliche
Prof. Dr. med. Nicola Low
Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM)
Universität Bern
CH-3012 Bern
low@ispm.unibe.ch

Schneider Uwe | **Der Einfluss von bildgeführter Radiotherapie auf die Induktion von Zweittumoren**
(KFS 3249-08-2013)

The impact of image-guided radiotherapy on second cancer incidence

Laufzeit: 03.03.2014–02.03.2017

Die Entwicklungen in der Radiotherapie zielen mit der Einführung der intensitätsmodulierten Photonentherapie darauf ab, die Präzision der applizierten Dosis zu verbessern. Die erhöhte geometrische Genauigkeit der Dosisdeposition im Patienten hat zur Folge, dass die Positionierung des Patienten präzise durchgeführt werden muss. Dies wird mit dem vermehrten Einsatz von Bildgebung mit ionisierender Strahlung sichergestellt. Die Kombination von Hochpräzisionsradiotherapie und Bildgebung nennt man bildgeführte Radiotherapie. Die zusätzliche Patientendosis durch den Einsatz von bildgebenden Methoden kann Zweittumoren zur Folge haben.

Das Ziel dieses Projekts ist es, die Therapiedosen für die wichtigsten Behandlungsmodalitäten mit hochenergetischen Photonen zu messen und Modelle für die Zweittumorinduktion zu entwickeln. Durch die Anwendung solcher Zweittumormodelle auf die gemessenen Dosen kann eine Risikoabschätzung für die Patienten durchgeführt werden. Zusätzlich soll der Nutzen der Präzisionsradiotherapie mithilfe von Berechnungen der Komplikationen und Tumorkontrolle quantifiziert werden. Eine Abwägung zwischen der Reduktion von Nebenwirkungen und des er-

höhten Zweittumorrisikos für typische klinische Fälle soll helfen, die bildgeführte Radiotherapie für den Patienten zu optimieren.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. Uwe Schneider
Forschungsgruppe Medizinische Physik
Universität Zürich und
Institut für Radiotherapie
Hirslanden Klinik
CH-8032 Zürich
uwe.schneider@uzh.ch

150

Schoeni-Affolter Franziska | Aktualisierung des Krebsrisikos für HIV-infizierte Personen in der Schweiz
(KFS 3165-02-2013)

An update of cancer risk in persons infected with HIV in Switzerland

Laufzeit: 01.04.2014–30.09.2015

Seit der Einführung von wirksamen antiretroviralen Therapien ist die HIV-Infektion eine behandelbare chronische Krankheit geworden. Viele HIV-infizierte Personen werden deshalb heute älter. Wie bei der allgemeinen Bevölkerung wächst aber mit zunehmendem Alter auch bei HIV-positiven Personen das Risiko, an Krebs zu erkranken. Es gibt sogar gewisse Studien, die für die HIV-positive Bevölkerung ein höheres Risiko voraussagen.

Wir wollen deshalb mit diesem Projekt die zunehmende Anzahl Krebsleiden bei HIV-Infizierten in der Schweiz genauer untersuchen. Dazu gehören unter anderem die Häufigkeitstrends sowie die Überlebens- und Todesfallraten von verschiedenen Krebsarten. Die generelle Abwehrschwäche, die lebenslange antiretrovirale Therapie, das Alter und weitere Risikofaktoren sollen dabei genauer untersucht werden. Wenn wir die Risikofaktoren besser verstehen, die zu einem Krebsleiden führen, können wir mit frühzeitiger Intervention wie z. B. eine bessere Prävention oder mit gezieltem Screening Schlimmeres verhindern.

Für diese Studie soll die bevölkerungsbasierte Information aus dem Netzwerk der kantonalen und regionalen Krebsregister mit der anonymisierten Patienteninformation der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS) zusammengeführt werden. Die Krebserkrankungen in der SHCS können dadurch vervollständigt, mit denjenigen der Normalbevölkerung verglichen und auf Risikofaktoren untersucht werden.

Projektverantwortliche
Dr. med. Franziska Schoeni-Affolter
Centre de coordination et de données
Etude Suisse de Cohorte VIH
CH-1011 Lausanne
franziska.schoeni-affolter@chuv.ch

Stöckli Sandro | Rolle des Humanen Papillomavirus bei chirurgisch behandelten Patienten mit Rachenkrebs
(KLS 3153-02-2013)

Impact of human papillomavirus (HPV) infection on outcome in surgically treated patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC)

Laufzeit: 01.01.2013–31.12.2014

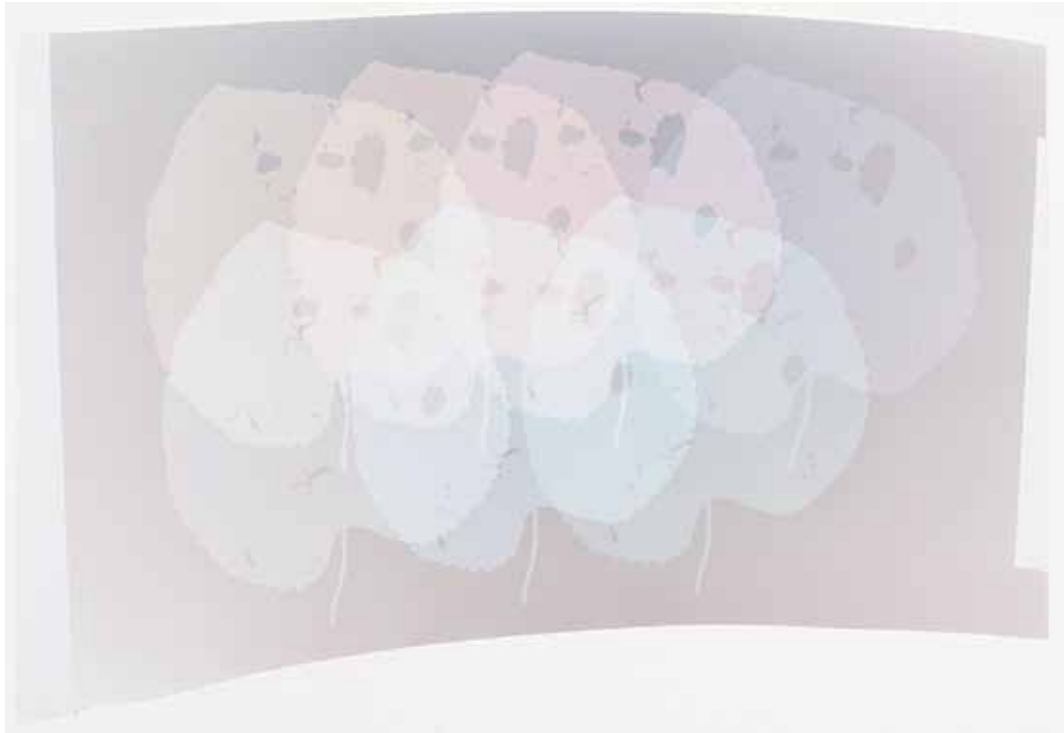
HPV-assoziiierter Rachenkrebs ist mit einem signifikant besseren Überleben verbunden. Bisher ist nicht klar, ob dieser Überlebensvorteil einen Zusammenhang hat mit einem besseren Ansprechen auf die Strahlentherapie oder ob die chirurgische Therapie vergleichbare Resultate bringen würde.

Die Ziele des Projekts sind: Bilden einer Daten- und Gewebebank und Analyse des Überlebens chirurgisch behandelter Patienten mit oder ohne adjuvante Bestrahlung bei HPV-assoziierten im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren.

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung der Krankenakten und des formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorgewebes aller chirurgisch behandelten Patienten mit Rachenkrebs, die von 2002 bis 2010 in Schweizer Kopf-Hals-Tumorzentren behandelt wurden. Weiter wird der Einfluss von klinischen und histologischen Faktoren und der HPV-Status auf das Überleben in Relation zur durchgeführten Therapie untersucht.

Der HPV-Status eines Tumors beeinflusst bisher den Therapieentscheid beim Rachenkrebs nicht. Untersuchungen chirurgisch behandelter Patienten müssen zeigen, ob der Parameter HPV-Positivität für den Therapieentscheid hinzugezogen werden soll, und ob im Fall eines prognostisch günstigen HPV-assoziierten Rachenkrebs weniger intensive und nebenwirkungsärmere Behandlungen durchgeführt werden können.

Projektverantwortlicher
Prof. Dr. med. Sandro Stöckli
Hals-Nasen-Ohrenklinik
Kantonsspital St. Gallen
CH-9007 St. Gallen
sandro.stoeckli@kssg.ch



Fotogramm / Tillia, 2013

Wir brauchen Ihre Unterstützung!

Um die Ursachen von Krebs besser zu verstehen, die Entstehung von Krebserkrankungen zu vermeiden, Krebs früher zu erkennen und wirksamer zu behandeln, braucht es weiterhin grosse Investitionen in die Forschung. Mit unserer Arbeit unterstützen wir Forscherinnen und Forscher bei ihren intensiven Bemühungen um ein besseres Verständnis von Krebserkrankungen und tragen dazu bei, dass bessere Behandlungsmethoden entwickelt und Krebskranke und ihre Angehörigen optimal betreut werden können.

Helfen Sie uns bei unserem Kampf gegen Krebs.
Wir danken Ihnen herzlich!

Spendenkonto PK 30-3090-1
Stiftung Krebsforschung Schweiz, Bern
www.krebsforschung.ch



Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.



krebsliga schweiz
ligue suisse contre le cancer
lega svizzera contro il cancro

krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research

