

Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2011

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Beat Roth,
Universität Bern

Blasenkrebs – Detektierung des Lymphabflusses mittels neuartiger multimodaler Technik

Nebst der Infiltrationstiefe gilt die Lymphknotenbeteiligung als wichtigster Prognosefaktor beim Blasenkrebs. Eine Lymphknotenentfernung im Rahmen der Blasenentfernung gilt heute als Standard, weil so 30 % der Patienten mit Metastasen in den Lymphknoten geheilt werden können. Über die genaue Ausdehnung der Lymphknotenentfernung herrschen jedoch kontroverse Ansichten, da ein Lymphdrainagemuster bisher nicht gezeigt werden konnte. Da kleine Metastasen weder mittels MRI noch mittels CT erkennbar sind, wird deshalb beim Blasenkrebs eine teilweise sehr ausgedehnte Lymphknotenentfernung durchgeführt. Dies bedeutet eine erhebliche Morbidität für den Patienten.

erhebliche Morbidität für den Patienten.

Nach Injektion einer radioaktiven Substanz in die Blase konnten wir mittels neuartiger Fusionsbildgebung von 3-D-SPECT und CT (SPECTCT) die einzelnen drainierenden Lymphknoten vor der Operation erkennen und während der Operation mittels einer Gamma-Sonde (eine Art Geigerzähler) aufsuchen und entfernen. Somit gelang es uns nun erstmalig, den genauen Lymphabfluss der verschiedenen Blasenregionen zu dokumentieren und die Gebiete der erforderlichen Lymphknotenentfernung zu definieren.

Diese Daten können künftig genutzt werden, um die morbiditätsträchtige Lymphknotenentfernung auf die notwendigen Regionen zu beschränken.

A New Multimodality Technique Accurately Maps the Primary Lymphatic Landing Sites of the Bladder. Beat Roth, Michael P. Wissmeyer, Pascal Zehnder, Frédéric D. Birkhäuser, George N. Thalmann, Thomas M. Krause, Urs E. Studer; European Urology 57, (2010) 205-211

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Lukas Flatz,
Universität Genf



Prof. Daniel D. Pinschewer,
Universität Genf

Impfstoffträger für kraftvollen Killer T-Zell Schutz

Impfungen gehören zu den erfolgreichsten Kapiteln der Medizin. Im Gegensatz zu Pocken, Masern und Kinderlähmung können aber HIV / AIDS, Malaria und Hepatitis C bislang nicht mittels Impfung verhütet werden. Ein Grund dafür ist, dass zur Bekämpfung dieser Erreger – wie auch für die Krebstherapie mittels Impfung – eine ausserordentlich kraftvolle Armee von Killer T-Zellen notwendig wäre : Klassische Impfungen sind dazu aber kaum in der Lage und schützen vor allem durch Antikörper.

Seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass das Lymphozytäre Choriomeningitis Virus (LCMV) Killer T-Zellen aussergewöhnlich gut stimuliert. Wir haben daher eine Strategie entwickelt, um LCMV ungefährlich zu machen und gleichzeitig Bestandteile von einem beliebigen anderen Krankheitserreger oder sogar von Krebszellen in dieses einzusetzen. Wenn ein solches verändertes und ungefährliches Virus an Mäuse verabreicht wurde, übertrug sich die Fähigkeit zur Killer T-Zell Stimulation auf den Bestandteil des fremden Erregers und übertraf in Zahl und Qualität jene der bisher bekannten Impfstoff-Träger.

Diese Entwicklung nährt die Hoffnung auf Fortschritte in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten und Tumoren.

Development of replication-defective lymphocytic choriomeningitis virus vectors for the induction of potent CD8+ T cell immunity. Lukas Flatz, Ahmed N Hegazy, Andreas Bergthaler, Admar Verschoor, Christina Claus, Marylise Fernandez, Luca Gattinoni, Susan Johnson, Florian Kreppel, Stefan Kochanek, Maries van den Broek, Andreas Radbruch, Frédéric Lévy, Paul-Henri Lambert, Claire-Anne Siegrist, Nicholas P Restifo, Max Löhning, Adrian F Ochsenbein, Gary J Nabel & Daniel D Pinschewer; Nature Medicine 16, 339–345 (2010)

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie – Sonderpreis



Dr. Helge Ewers,
ETH Zürich



Dr. Winfried Römer,
Institute Curie Paris

Die Struktur des Rezeptorlipides beeinflusst die Internalisierung und die Infektion des SV40 Tumovirus

Polyomaviren sind Tumoviren, die in immunsupprimierten Patienten schwere Erkrankungen und Krebs auslösen können und Lipide in der Zellmembran als Rezeptoren nutzen. Wie Lipide den Eintritt von Viren in Zellen vermitteln, ist unklar und Gegenstand unserer Arbeit. Indem wir zelluläre Lipide durch solche mit veränderter Struktur ersetzen, konnten wir zeigen, dass diese von entscheidender Bedeutung für die Infektion sind. Wir beobachteten, dass die Viren nach dem Binden in

dünnen Röhren innerhalb der Zellen zu finden waren. Solche Röhren zeigten sich auch *in vitro*, wenn das Virus mit Rezeptoren der richtigen Struktur interagiert. Der Virus verformt also Membranen ohne Hilfe von zellulären Proteinen, indem er Lipide mit spezifischer Struktur als Rezeptoren wählt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Struktur des Rezeptorlipids von zentraler Bedeutung für die Infektion mit Polyomaviren ist. Durch die Kombination von *in vitro* Experimenten mit physikalischen Modellen identifizierten wir einen allgemeinen Mechanismus, der lipidbindenden Polyomaviren und bakteriellen Toxinen das Eindringen in Zellen ermöglicht: Die laterale Organisation von Lipiden mit besonderer Struktur in einer winzigen Domäne agiert als Schalter, der zur Verformung der Membran und Internalisierung des Pathogens führt.

GM1 structure determines SV40-induced membrane invagination and infection. Helge Ewers*, Winfried Römer*, Alicia E. Smith, Kirsten Bacia, Serge Dmitrieff, Wengang Chai, Roberta Mancini, Jürgen Kartenbeck, Valérie Chambon, Ludwig Berland, Ariella Oppenheim, Günter Schwarzmann, Ten Feizi, Petra Schwillie, Pierre Sens, Ari Helenius, Ludger Johannes; *Nat Cell Biol.* 12(1) 11-8. (2010) *equally contributed

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Benjamin Grewe,
Universität Zürich



Prof. Fritjof Helmchen,
Universität Zürich

Beobachtung neuronaler Netzwerkaktivität durch ein schnelles Laser-Scanning Verfahren

Sinnesreize aus unserer Umwelt werden im Gehirn in Form von definierten elektrischen Erregungsmustern in dichten Netzwerken von Nervenzellen abgebildet. Die Informationsverarbeitung geschieht dabei innerhalb einiger Hundertstelsekunden über die Weiterleitung von Nervenzellimpulsen, deren Untersuchung Messmethoden mit hinreichend hoher zeitlicher Auflösung bedarf. Im Gegensatz zu elektrophysiologischen Methoden, die schnelle Messungen

an wenigen Zellen ermöglichen, erlauben optische Verfahren – insbesondere die 2-Photonen-Mikroskopie – die Aufnahme von Aktivitätsmustern grösserer Zellpopulationen. Die Aufnahmerate war jedoch bisher auf wenige Male pro Sekunde beschränkt.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es uns gelungen, ein neuartiges 2-Photonen Mikroskop mit speziellen Laser-Scannern zu entwickeln, das schnelle Messungen neuronaler Netzwerkaktivität im intakten Gehirn ermöglicht (einige hundert Hertz Aufnahmerate). Gleichzeitig kann dabei die räumliche Organisation des Netzwerks aus verschiedenen Zelltypen erfasst werden. Die Bedeutung der neuen Methode liegt darin, dass Aktivitätsmuster im normalen Gehirn sowie gestörte Informationsverarbeitung bei Hirnkrankheiten jetzt sehr viel detaillierter und umfassender auf der relevanten Zeitskala untersucht werden können.

High-speed *in vivo* calcium imaging reveals neuronal network activity with near-millisecond precision. Benjamin F Grewe, Dominik Langer, Hansjörg Kasper, Björn M Kampa, Fritjof Helmchen; *Nat Methods.* 2010 May;7(5):399-405

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems – Sonderpreis



Dr. Kelly R. Tan,
Universität Genf

Benzodiazepinabhängigkeit

Durch welche neuronalen Mechanismen lässt sich der Übergang vom Gelegenheitskonsum zu zwanghafter Sucht erklären?

Benzodiazepine (BDZ) werden weit verbreitet zu klinischen und therapeutischen Zwecken eingesetzt, führen jedoch bei anfälligen Personen zur Abhängigkeit. Suchterzeugende Substanzen erhöhen den Dopaminspiegel und lösen dadurch lang anhaltende synaptische Anpassungen im mesolimbischen Belohnungssystem aus, die letztendlich das zwanghafte Verhalten verursachen. Die neuralen Grundlagen für das suchterzeugende Potential der BDZ sind unbekannt. BDZ enthemmen die Entladung der Dopaminneuronen im ventralen Tegmentum (VT) durch eine positive Modulation der $\alpha 1$ GABAA-Rezeptoren (R) von GABA-Neuronen.

Ausserdem bringen BDZ, wie alle suchterzeugenden Substanzen, eine synaptische Plastizität der stimulierenden Afferenzen auf die Dopaminneuronen mit sich. Zusammenfassend beutet es, dass BDZ und Suchtmittel bestimmte pharmakologische Eigenschaften, wie die Potenzierung der $\alpha 1$ enthaltenden GABAAR bestimmter Zellen im VT, gemein sind und dass bei BDZ-Gruppen, die nicht spezifisch auf $\alpha 1$ agieren, dieses Abhängigkeitspotential möglicherweise nicht vorhanden ist.

Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Kelly R Tan, Matthew Brown, Gwenaël Labouèbe, Cédric Yvon, Cyril Creton, Jean-Marc Fritschy, Uwe Rudolph, Christian Lüscher; Nature, Vol. 463, pp. 769–774 (2010).

Bereich: Onkologie



Dr. Johannes Haybäck,
Universitätsspital Zürich



Dr. Nicolas Zeller,
Universitätsspital Zürich

Ein Lymphotoxin-abhängiger Weg zum hepatozellulären Karzinom

Hepatitis, die Entzündung der Leber, kann von verschiedenen Faktoren ausgelöst werden : Neben dem übermässigen, chronischen Alkoholkonsum, chronischen Drogenmissbrauch oder Pilzgiften, ist die Infektion durch Viren die häufigste Ursache für Hepatitis beim Menschen. Chronische Hepatitis kann zur Entstehung von Leberkrebs führen, der auch hepatozelluläres Karzinom (HCC) genannt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde Lebergewebe von Patienten mit Hepatitis B- oder C-Virus-Infektion untersucht. Es konnte eine erhöhte Konzentration der entzündungsfördernden Zytokine Lymphotoxin α und β nachgewiesen werden.

Durch Herstellung transgener Mäuse, deren Leberzellen verstärkt Lymphotoxin α und β produzieren, konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen Lymphotoxin-Expression, chronischer Hepatitis und HCC hergestellt werden. In diesem Tiermodell konnten HCCs durch genetische oder pharmakologische Unterbrechung der Lymphotoxin-vermittelten Entzündungsreaktion verhindert werden. Dieser Ansatz eröffnet neue mechanistische Perspektiven bei der Behandlung sowohl Hepatitis B- oder C-Virus infizierter Patienten als auch von Patienten mit virusinduziertem HCC.

A lymphotoxin-driven pathway to hepatocellular carcinoma. Johannes Haybaeck*, Nicolas Zeller*, Monika Julia Wolf, Achim Weber, Ulrich Wagner, Michael Odo Kurrer, Juliane Bremer, Giandomenica Iezzi, Rolf Graf, Pierre-Alain Clavien, Robert Thimme, Hubert Blum, Sergei A. Nedospasov, Kurt Zatloukal, Muhammad Ramzan, Sandra Ciesek, Thomas Pietschmann, Patrice N. Marche, Michael Karin, Manfred Kopf, Jeffrey L. Browning, Adriano Aguzzi and Mathias Heikenwalder; Cancer Cell 16, 295–308, October 6, 2009 *equally contributed