

Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2013

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Amélie Sabine,
CHUV-UNIL



Prof. Tatiana V. Petrova,
CHUV-UNIL

Neue Erkenntnisse über Bildung und Erhalt von Lymphklappen

Nach einer Lymphknotenentfernung leiden viele Brustkrebs-Patientinnen unter chronischen Lymphödemen, einer chronischen Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Gewebe. Diese Krankheit geht auf eine Fehlfunktion der Lymphgefäße zurück, die Ursachen sind jedoch noch nicht bekannt. Die Erforschung der involvierten molekularen Mechanismen ist für die Prävention und Therapie von Lymphödemen sowie für die Behandlung von Krebs oder entzündlichen Erkrankungen wichtig.

Unsere Studie hat gezeigt, dass lymphflussabhängige Scherkräfte für die Bildung und den Erhalt der Lymphklappen nötig sind. Wir identifizierten zwei für diese Prozesse nötigen Transkriptionsfaktoren, PROX1 und FOXC2, welche die Expression von Connexin37 und die Aktivierung des Calcineurin-Signalwegs kontrollieren, was für die Bildung der Klappen in verschiedenen Stadien nötig ist.

Dank der Studienresultate können wir besser verstehen, wie Endothelzellen auf mechanische Scherkräfte in den Gefässen reagieren. Sie zeigen neue zelluläre Wege bei der Lymphklappenbildung auf und bringen neue Erkenntnisse über die Behandlung von Lymphödemen. Auch tragen die Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie von chronischer venöser Insuffizienz bei.

Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 Cooperate to Control Connexin37 and Calcineurin during Lymphatic-Valve Formation. Amélie Sabine, Yan Agalarov, Héléne Maby-El Hajjami, Muriel Jaquet, René Hägerling, Cathrin Pollmann, Damien Bebbber, Anna Pfenniger, Naoyuki Miura, Olivier Dormond, Jean-Marie Calmes, Ralf H. Adams, Taija Mäkinen, Friedemann Kiefer, Brenda R. Kwak, Tatiana V. Petrova. *Developmental Cell*. 2012;22(2):430 – 445.

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Stefano Rimoldi,
Universitätsspital Bern

Höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Retortenbabys?

Seit mehr als drei Jahrzehnten erlaubt die künstliche Befruchtung unfruchtbaren Paaren den Kinderwunsch zu erfüllen. In modernen Industriestaaten sind heutzutage ein bis vier Prozent aller Neugeborenen «Retortenbabys».

Die künstliche Befruchtung erfordert eine Manipulation des Embryos zu einer Zeit, wo er auf Umwelteinflüsse sehr empfindlich ist. Es gibt Anzeichen dafür, dass schädliche Einflüsse während dieser Zeit Auswirkungen auf das spätere Leben haben können. Diese Tatsache veranlasste uns zu prüfen, ob die künstliche Befruchtung mit einer veränderten Funktion der Blutgefässe im Kindesalter einhergeht.

Um dieser Frage nachzugehen, verglichen wir die Gefässfunktion von gesunden Kindern, die entweder mit assistierten Reproduktionstechniken (ART) oder auf natürliche Weise gezeugt wurden. Bei ART-Kindern war die Gefässwand der Arterien verdickt. Die Arterien erweiterten sich weniger gut und waren steifer als bei den Kontrollkindern. Zudem war der systolische Lungenarteriendruck auf dem Jungfrauoch (3450 m. ü. M.) um 30 Prozent höher.

Mit dieser Studie konnten wir erstmals wissenschaftlich zeigen, dass die künstliche Befruchtung zu einer allgemeinen Störung der Gefässfunktion bei Kindern führen kann, die sie im späteren Leben einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aussetzen könnte.

Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. Urs Scherrer*, Stefano F. Rimoldi*, Emrush Rexhaj, Thomas Stuber, Hervé Duplain, Sophie Garcin, Stefano F. de Marchi, Pascal Nicod, Marc Germond, Yves Allemann*, Claudio Sartori*. *Circulation*. 2012;125(15):1890 – 1896.

* These authors contributed equally to this work..

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Weldy V. Bonilla,
Universität Genf

Gewebeschaden bei Virusinfektion verleiht der Körperabwehr die „Lizenz zum Töten“

Virusinfektionen verursachen Gewebeschaden mit unkontrollierter Freisetzung von Zellbestandteilen und Botenstoffen, darunter Interleukin-33. Dieses spornt die Körperabwehr zu Höchstleistungen an.

Killer T-Zellen oder CD8+-T-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil der Körperabwehr. Bislang gingen Wissenschaftler davon aus, dass es primär das «fremdartige Aussehen» der Viren sei, welches unsere Immunantwort anspornt.

Unsere Arbeit zeigt nun, dass Killer T-Zellen auch aufgrund des «angerichteten Schadens» am Körper so stark reagieren. Wenn Zellen im Körper zugrunde gehen, werden «Alarmine», wie das Interleukin-33, freigesetzt. Diese Substanzen können Killer T-Zellen über hochspezialisierte Sensoren, sogenannte ST2-Rezeptoren, erkennen. In unseren Experimenten stellte sich heraus, dass Mäuse ohne Interleukin-33 oder auch solche, denen der «Sensor» für Interleukin-33 fehlte, nur schwächliche Killer T-Zellen herstellen konnten. Diese Tiere waren denn auch besonders anfällig auf verschiedene Arten von Virusinfektionen.

Im Gegensatz dazu konnten Killer T-Zellen von normalen Mäusen durch Verabreichung von künstlichem Interleukin-33 gestärkt werden. Eine Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse könnte daher zur Verbesserung von Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten und Krebs beitragen.

The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8+ T Cell Responses. Weldy V. Bonilla*, Anja Fröhlich*, Karin Senn*, Sandra Kallert, Marylise Fernandez, Susan Johnson, Mario Kreuzfeldt, Ahmed N. Hegazy, Christina Schrick, Padraic G. Fallon, Roman Klemenz, Susumu Nakae, Heiko Adler, Doron Merkler, Max Löhning†, Daniel D. Pinschewer†. Science. 2012;335(6071):984 – 989.

* / † These authors contributed equally to this work.

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Johannes J. Letzkus,
Friedrich Miescher Institute
Basel

Die Hirnrinde ist entscheidend am emotionalen Lernen beteiligt

Emotionales Lernen kommt durch komplexe Interaktionen von Nervenzellen in verschiedenen Hirnregionen zustande. Eine Fehlfunktion in diesem System kann zu schwerwiegenden Angststörungen führen.

Bereits seit längerem wird die Funktion des Mandelkerns für das Furchtlernen erforscht. Dieses Wissen konnte nun mit Erkenntnissen aus unserer Forschungsarbeit über die Bedeutung der Hirnrinde (Cortex) bei der Furchtkonditionierung in der Maus erweitert werden.

Mit Hilfe neuer technischer Möglichkeiten studierten wir die neuronalen Mechanismen der Furchtkonditionierung bei Mäusen. Mittels 2-Photonen-Mikroskopie beobachteten wir ein furchtauslösendes sensorisches Signal auf seinem neuronalen Weg durch das Hörzentrum der Hirnrinde. Wir stellten fest, dass bestimmte Nervenzellen im auditorischen Cortex stärker auf emotionale Reize reagierten als auf Töne, die in diesem Hirnbereich eigentlich verarbeitet werden.

In weiteren Versuchen entdeckten wir, dass emotionale Stimuli einen enthemmenden Schaltkreis in der Hirnrinde aktivieren, der wahrscheinlich zur Bildung der Erinnerung beiträgt. Mit Hilfe der Optogenetik konnten wir schliesslich zeigen, dass diese Disinhibition für das Erlernen von Furcht bei der Maus essentiell ist.

A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. Johannes J. Letzkus*, Steffen B. E. Wolff*, Elisabeth M. M. Meyer, Philip Tovote, Julien Courtin, Cyril Herry, Andreas Lüthi. Nature. 2011;480(7377):331 – 335

* These authors contributed equally to this work.

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Dario Cazolli,
Inselspital Bern



PD Dr. Thomas Nyffeler,
Kantonsspital Luzern

Thetaburst-Stimulation lässt Patienten nach einem Schlaganfall schneller wieder selbständig werden

Linksseitige Wahrnehmungsausfälle sind nach einer Schädigung der rechten Hirnhälfte weitverbreitet. Dieser «Spatale Neglekt» verunmöglicht es den Patienten, Objekte in der linken Raumhälfte wahrzunehmen.

Mitverursacht werden die Wahrnehmungsstörungen durch eine Hyperaktivität derjenigen Hirnhälfte, die nicht vom Schlaganfall betroffen ist. Diese Hyperaktivität kann durch Magnetstimulation nichtinvasiv gemindert werden. Bislang

war unbekannt, ob eine Thetaburst-Stimulation (nicht-invasive Hirnstimulation) sich auch auf Alltagsaktivitäten günstig auswirkt. Diese Lücke schlossen wir mit unserer randomisierten, plazebo-kontrollierten und doppelblinden Studie.

Unsere Patienten erhielten Magnetstimulationen oder Plazebostimulationen und wurden mit Patienten aus der Kontrollgruppe verglichen. Die Patienten, die eine echte Hirnstimulation erhielten, zeigten im Vergleich zur Plazebostimulation und Kontrollgruppe eine 37-prozentige Verbesserung im Alltagsverhalten. Diese war zudem noch nach drei Wochen messbar. Die Therapie wurde gut toleriert und zeigte keine Nebenwirkungen.

Mit unserer Arbeit zeigten wir die Bedeutung einer wiederholten Thetaburst-Stimulation als Begleitmassnahme in der Rehabilitation von Schlaganfall-Patienten.

Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. Dario Cazzoli, René M. Müri, Rahel Schumacher, Sebastian von Arx, Silvia Chaves, Klemens Gutbrod, Stephan Bohlhalter, Daniel Bauer, Tim Vanbellingen, Manuel Bertschi, Stefan Kipfer, Clive R. Rosenthal, Christopher Kennard, Claudio L. Bassetti, Thomas Nyffeler. *Brain*. 2012;135(11):3426 – 3439.

Bereich: Onkologie



Dr. Albert Santamaria Martínez,
EPFL

Die Bildung von Metastasen setzt eine Interaktion von Tumorstammzellen und Matrixfaktoren voraus

Tumorzellen können sich bereits in einem frühen Stadium einer Krebserkrankung im Körper verbreiten. Doch nur einer kleinen Anzahl von Krebszellen gelingt am Ende die Metastasierung, d. h. die Kolonisierung von weiteren Organen.

Wir konnten einen speziellen Stammzelltyp bei Tumorzellen im Mammakarzinom identifizieren. Diese Tumorstammzellen sind für die Entwicklung von Metastasen essentiell. Sie induzieren in normalen Bindegewebszellen die Expression von Matrixkomponenten, welche die Tumorzellen zum Überleben brauchen.

Mit Periostin konnten wir eine solche Komponente isolieren. Periostin wird ausschliesslich in der Umgebung des Tumors gebildet und verstärkt die Wachstumssignale für Tumorstammzellen. Erst durch die Interaktionen von Tumorstammzellen, Fibroblasten und Matrixkomponenten wird die Bildung eines Tochtergeschwulstes möglich.

Diese neue Erkenntnis bildet die Grundlage für die Entwicklung möglicher neuer Behandlungsmethoden bei Krebs. Durch eine Unterbindung der Produktion von Matrixkomponenten durch Fibroblasten kann möglicherweise der Metastasierungsprozess gehemmt werden.

Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. Albert Santamaria Martínez*, Ilaria Malanchi*, Evelyn Susanto, Hong Peng, Hans-Anton Lehr, Jean-Francois Delaloye, Joerg Huelsenken. *Nature*. 2012;481(7379):85 – 89.

* These authors contributed equally to this work.



Dr. Olga Shakhova,
Universität Zürich

Steuer-Gen im Melanom identifiziert

Einer neueren Hypothese zufolge sind Tumore meist nicht eine homogene Zellmasse, sondern setzen sich aus bösartigen Krebsstammzellen und anderen, weniger aggressiven Tumorzellen zusammen. Ähnlich wie herkömmliche Stammzellen, die Organe aufbauen, können sich Krebsstammzellen teilen, sich zu anderen Tumorzellen entwickeln und so einen Tumor bilden. Eine effiziente Therapie müsste somit vor allem Krebsstammzellen bekämpfen.

Melanomzellen sind entartete Hautpigmentzellen, die während der Embryonalentwicklung von sogenannten Neuralleistenstammzellen gebildet werden. Wir konnten in menschlichem Tumorgewebe Zellen mit Merkmalen dieser speziellen Stammzellen identifizieren. Zudem beobachteten wir, dass in Tumorgeweben mit Sox10 ein Gen hoch aktiv war, das in normalen Zellen das Stammzellprogramm steuert.

Dieses Gen ist für die Zellteilung und das Überleben von Stammzellen wichtig. Wir stellten fest, dass dieses Gen auch in Krebszellen ein Stammzellprogramm kontrolliert und für die Zellteilung benötigt wird.

In einem Tierexperiment schalteten wir Sox10 aus und beobachteten, wie die Bildung und Ausbreitung von Melanomen und GCMN (Giant Congenital Melanocytic Nevus; dieser Melanoma-Subtyp betrifft Kinder) verhindert wurde. Unsere Forschungsarbeit zeigt auf, dass ein Tumor vermutlich therapiert werden könnte, indem man sein Stammzellprogramm unterdrückt.

Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. Olga Shakhova, Daniel Zingg, Simon M. Schaefer, Lisette Hari, Gianluca Civenni, Jacqueline Blunschli, Stéphanie Claudinot, Michal Okoniewski, Friedrich Beermann, Daniela Mihic-Probst, Holger Moch, Michael Wegner, Reinhard Dummer, Yann Barrandon, Paolo Cinelli, Lukas Sommer. Nature Cell Biology. 2012;14(8):882 – 890.