

Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2014

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Ruud B. van Heeswijk,
CHUV Lausanne

Entzündung im Herzmuskel früher feststellen

Viele Patienten haben gar keine Beschwerden, einige Herzklopfen, Atemnot oder Schmerzen in der Brust, und manche sterben urplötzlich: Eine Herzmuskelentzündung kann sich sehr unterschiedlich äussern und einen ganz anderen Verlauf nehmen. Mit der Herz-Magnetresonanz können Ärzte kleinste Schäden im Herzmuskel feststellen. Sie wissen damit aber nicht, in welcher Phase sich die Entzündung befindet und welche Zellen beteiligt sind.

Forscher wissen, dass Entzündungsvorgänge stattfinden, lange bevor ein Schaden am Herzgewebe nachweisbar ist. Und das nutzte Ruud van Heeswijk für seine Entdeckung: Er entwickelte eine Untersuchungsmethode, mit der er bestimmte Entzündungszellen in einem ganz frühen Stadium sichtbar macht. Er spritzt dabei eine Perfluorcarbon Emulsion ins Blut, die von den Entzündungszellen des Körpers aufgenommen wird. Mit ihrer Fluor-Ladung schwimmen diese Zellen mit dem Blutstrom in die Gebiete, in denen eine Entzündung stattfindet – also auch in entzündetes Herzmuskelgewebe. In einer Herz-Magnetresonanz-Untersuchung ist das Perfluorcarbon dann deutlich zu erkennen. In Mäusen konnte van Heeswijk mit seiner Technik die Myokarditis klar nachweisen. Nun arbeitet er daran, die Methoden für die Anwendung am Menschen weiterzuentwickeln. Bewährt sich die Methode, könnten Ärzte in Zukunft eine Myokarditis viel früher feststellen und eine entsprechende Therapie einleiten.

Selective in vivo visualization of immune-cell infiltration in a mouse model of autoimmune myocarditis by fluorine-19 cardiac magnetic resonance. Ruud B. van Heeswijk, Jonathan De Blois, Gabriela Kania, Christine Gonzales, Przemyslaw Blyszczuk, Matthias Stuber, Urs Eriksson, Juerg Schwitler. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):277-84.

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Prof. David Conen,
Universitätsspital Basel

Wenn das Herz aus dem Takt gerät

Bei mehr als 100'000 Menschen in der Schweiz schlägt das Herz unregelmässig. Sie haben Vorhofflimmern und damit ein hohes Risiko, einen Schlaganfall zu bekommen. Ausgelöst werden könnte das Flimmern unter anderem durch Vorhofextrasystolen, das sind Herzschläge ausserhalb des normalen Herzrhythmus. Als Herzstolpern merken manche das. Leute mit Vorhofextrasystolen bekommen viel häufiger Vorhofflimmern.

Bisher war nicht bekannt, wie oft Extrasystolen auftreten. Sehr viele haben das, fand David Conen von der Vorhofflimmer-Klinik am Universitätsspital Basel mit EKG-Messungen bei 1742 Menschen über 50 Jahren heraus: 99 Prozent von ihnen bekamen mindestens eine Vorhofextrasystole während 24 Stunden. Häufig werden solche Extrasystolen für harmlos erachtet. In Conens Studie traten sie aber vor allem bei den Leuten auf, die ein hohes Risiko für Herzkrankheiten und Vorhofflimmern haben. Trieb jemand Sport (≥ 2 h / Tag) und hatte viel „gutes“ HDL-Cholesterin in seinem Blut, traten seltener Extrasystolen auf.

Ob auch Veränderungen an den Genen Extrasystolen auslösen können, untersucht Conen jetzt bei jungen Erwachsenen. Mit all den Informationen will der Professor Massnahmen entwickeln, mit denen Ärzte Menschen mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern früher erkennen und vorbeugend eingreifen können.

Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. David Conen, Martin Adam, Frederic Roche, Jean-Claude Barthelemy, Denise Felber Dietrich, Medea Imboden, Nino Künzli, Arnold von Eckardstein, Stephan Regenass, Thorsten Hornemann, Thierry Rochat, Jean-Michel Gaspoz, Nicole Probst-Hensch*, David Carballo*. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2302-8

*These authors contributed equally to this work.

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Alexander Eggel,
Inselspital Bern

Neue Technik unterbricht allergische Reaktion

Die Nase juckt und ist verstopft, die Augen tränen und man niest, dass die Wände wackeln: Heuschnupfen plagt Tausende von Menschen.

Eine Allergie gegen Pollen ist Schuld, bei der der Körper Abwehrstoffe (IgE) gegen die Pollen gebildet hat. Diese IgE sind fest an die Oberfläche von Immunzellen gebunden. Fliegen Pollen in die Nase, binden sie an die IgE, das setzt eine Kettenreaktion in den Immunzellen in Gang und sie schütten Botenstoffe aus. Die verursachen die quälenden Beschwerden.

Medikamente fangen IgE ab und können die Symptome lindern. Doch zum einen sind die Präparate teuer, zum anderen blockieren sie nur die freien IgEs. An die IgEs auf den Zellen können also weiterhin Pollen binden und die allergische Reaktion auslösen. Alexander Eggel vom Institut für Immunologie der Universität Bern hat eine Technik erfunden, mit der er die fest gebundenen IgEs von den Zellen löst. Damit unterbricht er die Kettenreaktion in den Immunzellen, weil die Pollen ohne IgE auf den Zellen nicht binden und keinen Schaden anrichten können.

Eggel verwendet eine Substanz, die stabil und leicht herzustellen ist. Sie könnte die Grundlage sein für neue, wirksame Medikamente gegen Heuschnupfen und andere Allergien.

Accelerated disassembly of IgE-receptor complexes by a disruptive macromolecular inhibitor. Beomkyu Kim*, Alexander Eggel*, Svetlana S. Tarchevskaya, Monique Vogel, Heino Prinz, Theodore S. Jardetzky. Nature. 2012 Nov 22;491(7425):613-7

*These authors contributed equally to this work.

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Natascha Wuillemin,
Inselspital Bern

Patienten vor Medikamentenschäden bewahren

Immer gelber färbt sich die Haut der Patientin, ihr ist übel, der Bauch tut weh und sie fühlt sich schlapp und müde. Ihre Leber hat sich entzündet, nachdem sie mit dem Antibiotikum Flucloxacillin behandelt wurde.

Medikamenteninduzierter Leberschaden (DILI) nennt es der Arzt. Die Prognose ist schlecht: Viele Patienten sterben daran. Das Medikament löst eine Immunreaktion aus, die Leberzellen gehen zugrunde, und das Organ hört auf zu funktionieren.

Menschen, bei denen sich ein bestimmtes Eiweiss nachweisen lässt, haben ein Risiko von über 80 Prozent, unter der Einnahme von Flucloxacillin DILI zu bekommen. Das Eiweiss heisst HLA-B*57:01 und es aktiviert bestimmte Immunzellen, die CD8 T-Zellen. Diese zerstören letztendlich das Lebergewebe.

Natascha Wuillemin von der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie am Inselspital in Bern hat herausgefunden, warum das Immunsystem bei Menschen mit HLA-B*57:01 heftiger reagiert und es zu einer DILI kommt. Flucloxacillin bindet an das HLA-Eiweiss oder an die CD8 T-Zellen und stösst so die Abwehrreaktion direkt an. Mit Wuillemins Erkenntnissen könnten Forscher Tests entwickeln, um zu erkennen, welcher Patient Flucloxacillin nicht nehmen sollte. Auch könnte man bei der Entwicklung von neuen Medikamenten Nebenwirkungen schon frühzeitig in Laborversuchen erkennen.

HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. Natascha Wuillemin, Jacqueline Adam, Stefano Fontana, Stephan Krähenbühl, Werner J. Pichler, Daniel Yerly. J Immunol. 2013 May 15;190(10):4956-64

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Andres De La Rossa,
Universität Genf



Dr. Camilla Bellone,
Universität Genf

Hoffnung für Menschen mit Hirnkrankheiten

Lange gingen Forscher davon aus, dass im Gehirn nur während der Entwicklung im Mutterleib neue Nervenzellen entstehen und Verbindungen untereinander herstellen.

Das Hirn wird aber zeitlebens umgebaut. Das ist wie ein Computer, bei dem sich die Hardware an die Bedürfnisse des Nutzers anpasst. Bei einem Journalisten würde zum Beispiel die Taste „E“ der Tastatur riesengross werden, weil er sie häufig verwendet.



Prof. Denis Jabaudon,
Universität Genf

In unserem Hirn entwickeln sich die Nervenzellen dabei zu spezialisierten Zellen und bilden Netzwerke untereinander. Unklar war bisher, ob sich nicht nur jüngere Nervenzellen, sondern auch ausgereifte noch umwandeln können. Um das zu untersuchen, wollten Forscher die Gene in den Nervenzellen verändern, aber dafür fehlten ihnen die Techniken. Forscher von der Universität in Genf haben eine elektrochemische Methode entwickelt, mit der das endlich möglich ist. Damit wandelten sie bereits ausgereifte Nervenzellen im Hirn von Mäusen um und verliehen ihnen eine neue Funktion. Das ist so, als würde man ein kaputtes „E“ durch ein neues ersetzen oder stattdessen ein „A“ einfügen. Mit der Technik könnten Hirnkrankheiten wie Parkinson geheilt werden, bei denen ein Nervenzell-Typ zugrunde geht: Die geschädigten Zellen könnte man einfach neu programmieren, damit sie wieder funktionieren.

In vivo reprogramming of circuit connectivity in postmitotic neocortical neurons. Andres De la Rossa*, Camilla Bellone*, Bruno Golding, Ilaria Vitali, Jonathan Moss, Nicolas Toni, Christian Lüscher, Denis Jabaudon. Nat Neurosci. 2013 Feb;16(2):193-200

*These authors contributed equally to this work.

Bereich: Onkologie



Dr. Leanne Li,
EPFL

Eine neue Waffe gegen Krebs

Krebs wächst aggressiv in seine Umgebung ein und bildet oft an anderen Stellen des Körpers weitere Krebsherde (Ableger).

Dies können selbst moderne Krebstherapien nicht immer verhindern. Leanne Li vom Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung in Lausanne sucht seit Jahren nach den Mechanismen, warum Krebs sich so bösartig verhält. Jetzt hat sie ein Eiweiss gefunden, das eine grosse Rolle dabei zu spielen scheint. Es heisst NMDAR und kommt bei Gesunden vor allem in Nervenzellen vor. An das Eiweiss bindet dort der Botenstoff Glutamat und leitet so Nervenimpulse weiter. Li hat jedoch entdeckt, dass NMDAR auch in einigen Krebsarten vorkommt, und zwar vor allem dort, wo der Tumor

aggressiv in die Umgebung wächst. Durch die Bindung von Glutamat an NMDAR werden diverse Botenstoffe ausgeschüttet, die die Krebszellen anregen, sich zu vermehren und in die Umgebung zu wachsen. Patienten, bei denen sich mehr dieser Botenstoffe nachweisen liessen, hatten eine schlechtere Prognose. Blockierte die Forscherin NMDAR im Reagenzglas, teilten sich Krebszellen nicht so rasch und wuchsen nicht so aggressiv in die Umgebung ein. Auch in Versuchen mit Mäusen schrumpften Tumoren unter Einwirkung des NMDAR-Hemmstoffs. Aus den Substanzen könnten eines Tages Medikamente entwickelt werden, die mit einem neuen Mechanismus Krebs bekämpfen.

Hijacking the neuronal NMDAR signaling circuit to promote tumor growth and invasion.

Leanne Li, Douglas Hanahan. Cell. 2013 Mar 28;153(1):86-100

Bereich: Onkologie



Prof. Christoph Mamot,
Universitätsspital Basel



Reto Ritschard,
Universitätsspital Basel



Dr. Andreas Wicki,
Universitätsspital Basel

Navigationsgerät für Krebsmedizin

Die Haare fallen aus, der Patient ist ständig müde und in seinem Mund bilden sich schmerzhafte Stellen: Das sind typische Nebenwirkungen einer Chemotherapie, etwa mit Doxorubicin.

Forscher verpacken die Wirkstoffe seit neuestem in kleine Fetttröpfchen (Liposomen). Die sollen das Medikament sicher zu den Krebszellen bringen, ohne dass es andernorts Nebenwirkungen verursacht. Das ist wie ein „Auftragskiller“, der in einem abgesicherten Wagen zu seinem Opfer gebracht

wird: Erst dort soll er töten.

Während die Fahrer des Killers aber dank Navigationsgeräten ihr Ziel finden, ist das den Liposomen nicht immer klar. Die Forscher kamen auf die Idee, die Liposomen auch mit einem „Navi“ auszustatten. Sie verbanden sie mit einer Substanz, die an EGFR bindet und nannten das ganze Immunoliposomen. EGFR findet sich auf einigen gesunden Zellen, vor allem aber auf Krebszellen. Die Substanz erkennt EGFR und „lotst“ die mit Doxorubicin beladenen Immunoliposomen zu den Krebszellen. Dort docken sie an und geben ihren Wirkstoff an das Zellinnere ab.

Bei 26 Patienten mit fortgeschrittenem Krebs wuchs der Tumor damit nicht weiter oder wurde kleiner. In Zukunft könnten Chemotherapien zielgerichtet zu Krebszellen gebracht werden, ohne dass sie zwischendurch Schaden anrichten.

Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: a phase 1 dose-escalation study. Christoph Mamot, Reto Ritschard, Andreas Wicki, Gregor Stehle, Thomas Dieterle, Lukas Bubendorf, Christoph Hilker, Stefanie Deuster, Richard Herrmann, Christoph Rochlitz. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1234-41