

# Preisträgerinnen und Preisträger 2019

12 Forschungsarbeiten wurden im Jahr 2019 mit dem Pfizer Forschungspreis geehrt.

## Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie

- Dr. Joël Federer-Gsponer, Dr. Cristina Quintavalle, PD Dr. Christian Ruiz; Universitätsspital Basel: «Analyse der Evolution und Genomik von Prostatakrebs bringt besseres Verständnis»
- Dr. Panagiotis Antiochos; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne: «Die Rolle von Autoantikörpern gegen Apolipoprotein A-1 bei koronarer Herzkrankheit»

## Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie

- Dr. Paco Pino, Dr. Budhaditya Mukherjee; Universität Genf: «Neue Abwehrstrategien gegen Malaria»
- Prof. Niklaus Labhardt, Isaac K. Ringera, Dr. Josephine A. Muhairwe; Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Basel; SolidarMed, Schweizer Organisation für Gesundheit in Afrika, Luzern: «Direkter Zugang am selben Tag zu HIV-Medikamenten in ländlicher Sub-Sahara-Umgebung»
- Dr. Wilson Castro, Dr. Sonia T. Chelbi, Prof. Greta Guarda; Université de Lausanne; Istituto di Ricerca in Biomedicina, Bellinzona; Università della Svizzera Italiana, Lugano: «Transkriptionsfaktor Rfx7 und sein Einfluss auf Natürliche Killerzellen»

## Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems

- Dr. Alexander Attinger, Dr. Bo Wang; Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel; Universität Basel: «Visuelle Orientierung lernen durch die Kopplung von Bewegung und sensorischem Feedback»
- Dr. Oliver Alan Kannape; École Polytechnique Fédérale de Lausanne: «Schlafwandler sind die besseren Multitasker - zumindest im Gehen.»
- Dr. Dr. Maxime Baud; Hôpitaux Universitaires de Genève; Wyss Center, Genf: «Epilepsie - eine zyklische Störung des Gehirns»

## Bereich: Onkologie

- Dr. Jingjing Chen, Prof. Andrea Alimonti; Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona; Università della Svizzera Italiana, Lugano: «Die Rolle des Fettstoffwechsels in Prostata-Krebszellen»
- Dr. Dr. Daniela Stefanie Thommen, Dr. Viktor Kölzer, PD Dr. Kirsten Diana Mertz; Universitätsspital Basel; Kantonsspital Baselland: «Sind T-Zellen bei Lungenkrebs wirklich «müde»? - Ein neuer Biomarker für die Immuntherapie»

## Bereich: Pädiatrie

- Tamara van Donge, Dr. Aline Fuchs; Universitäts-Kinderspital beider Basel: «Gentamicin-Dosierungen bei Neugeborenen»
- Dr. Dr. Kristina Keitel; Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Basel: «Smartphone-basierte Applikation verbessert Therapieanordnung für kranke Kinder in Tansania.»

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Joël Federer-Gsponer  
Universitätsspital Basel



Dr. Cristina Quintavalle  
Universitätsspital Basel



PD Dr. Christian Ruiz  
Universitätsspital Basel

### «Analyse der Evolution und Genomik von Prostatakrebs bringt besseres Verständnis»

Das Verständnis der Entwicklungsmechanismen beim kastrationsresistenten Prostatakrebs ist zentral, um den Verlauf dieser in der Regel tödlichen Krankheit zu beeinflussen.

Die Forschungsarbeit von Joël Federer-Gsponer, Cristina Quintavalle, Christian Ruiz und ihren Mitforschenden hatte zum Ziel, die genomischen Mechanismen zu bestimmen, welche für das Fortschreiten von Prostatakrebs verantwortlich sind.

Dazu untersuchten sie Prostatabiopsien von Patienten sowohl beim erstmaligen Auftreten von Prostatakrebs, als auch beim Rezidiv. Sie bestimmten die klonale Zusammensetzung der Biopsien und ihr genomisches Profil durch Anwendung der Methoden „Array-CGH“ (Array-based Comparative Genomic Hybridization) und „Next-Generation-Sequencing“. Mit Hilfe von Bioinformatik definierten sie die Evolutionsmuster und mögliche verantwortliche Gene. Diese Gene wurden dann mit Hilfe eines grossen retrospektiven Kollektivs und in-vitro Zellkulturversuchen validiert.

Bei der Analyse stiessen die Forscher auf das sogenannte Phänomen der „Chromothripsis“, bei welchem grosse Chromosomenabschnitte zerstört und wieder repariert werden. Dieses Phänomen führt beim Fortschreiten des Prostatakrebs zu selektierten, klonalen Populationen mit spezifischen Genaberrationen. Dabei zeigte sich, dass eine übermässige Expression des Gens FKBP4 den Tumorzellen bei der Evolution einen selektiven Wachstumsvorteil verschafft. Dies widerspiegelt sich auch in den Erkenntnissen am retrospektiven Kollektiv, welche zeigen, dass noch nicht therapierte Prostatakrebspatienten mit einer höheren Expression dieses Gens eine schlechtere Überlebensprognose aufweisen.

Somit gilt es in zukünftiger Forschung zu prüfen, ob das Gen FKBP4 ein neues mögliches Therapieziel für die Behandlung von Prostatakrebs darstellt.

Delineation of human prostate cancer evolution identifies chromothripsis as a polyclonal event and FKBP4 as a potential driver of castration resistance. Joël R Federer-Gsponer\*, Cristina Quintavalle\*, David C Müller, Tanja Dietsche, Valeria Perrina, Thomas Lorber, Darius Juskevicius, Elisabeth Lenkiewicz, Tobias Zellweger, Thomas Gasser, Michael T Barrett, Cyrill A Rentsch\*\*, Lukas Bubendorf\*\*, Christian Ruiz\*\*. J Pathol. 2018 May;245(1):74-84

\*These authors contributed equally to this work.

\*\*These authors share senior authorship.



Dr. Panagiotis Antiochos  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

### «Die Rolle von Autoantikörpern gegen Apolipoprotein A-1 bei koronarer Herzkrankheit»

Forschung im Bereich Atherosklerose legt nahe, dass die chronische Entzündung und die humorale Autoimmunität eine fundamentale Rolle bei der Entstehung von Krankheiten spielen.

Die Forschungsgruppe um Panagiotis Antiochos hatte zum Ziel, die Rolle von Autoantikörpern gegen Apolipoprotein A-1 bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit zu untersuchen.

Die Forschenden verwendeten dazu Daten der prospektiven, populationsbasierten Kohorte CoLaus („Cohorte Lausannoise“) mit 5220 Personen, welche über eine mediane Zeit von 5.6 Jahren beobachtet wurden. Anhand dieser Daten untersuchten sie, ob das Vorhandensein dieser Autoantikörper das Auftreten koronarer Ereignisse wie Herzinfarkt, perkutane koronare Revaskularisationen oder den Einsatz eines Bypasses in der allgemeinen Bevölkerung voraussagen kann. Zudem gingen sie der Frage nach, ob ein Zusammenhang zwischen diesen Autoantikörpern und der koronaren Herzkrankheit auf dem funktionalen Polymorphismus des CD14-Rezeptorgens beruht.

Die Resultate lassen vermuten, dass Autoantikörper gegen Apolipoprotein A-1 ein unabhängiger Voraussagefaktor für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit in der allgemeinen Bevölkerung sein können. Die Resultate weisen auch auf eine Gen-Autoantikörper-Interaktion bei der Entstehung von koronarer Herzkrankheit hin.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass diese Apolipoprotein-A-1-Autoantikörper weiter untersucht werden könnten, da sie ein potenzielles neues Ziel für immunmodulierende Präventionsstrategien bei Erkrankungen der Koronararterie darstellen.

Impact of CD14 Polymorphisms on Anti-Apolipoprotein A-1 IgG-Related Coronary Artery Disease Prediction in the General Population. Panagiotis Antiochos, Pedro Marques-Vidal, Julien Virzi, Sabrina Pagano, Nathalie Satta, Oliver Hartley, Fabrizio Montecucco, François Mach, Zoltan Kutalik, Gerard Waeber, Peter Vollenweider\*, Nicolas Vuilleumier\*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Dec;37(12):2342-2349

\*These authors contributed equally to this work.

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Paco Pino  
Universität Genf



Dr. Budhaditya Mukherjee  
Universität Genf

### «Neue Abwehrstrategien gegen Malaria»

Malaria ist eine parasitäre Erkrankung, welche durch den Stich der weiblichen Anopheles-Mücke auf den Menschen übertragen wird. Der Parasit Plasmodium falciparum, welcher in grossen tropischen Zonen endemisch vorkommt, ist verantwortlich für den Tod von mehr als 500'000 Menschen pro Jahr, von denen etwa 80% Kinder unter fünf Jahren sind. Obschon seit längerer Zeit Therapiestrategien implementiert wurden, blieben diese bis anhin nur beschränkt effektiv oder es bildeten sich Resistenzen, so dass die Entwicklung neuer Therapien dringend notwendig ist.

Die Forschungsgruppe um Paco Pino und Budhaditya Mukherjee entdeckte neue Ansätze gegen Malaria: Das Überleben und die Verbreitung von Plasmodien hängt von der Fähigkeit des Parasiten ab, in Wirtszellen einzudringen und diese wieder zu verlassen. Die Forscher fanden heraus, dass zwei Enzyme aus der Gruppe der Aspartatproteasen kritisch für die Parasiten-Invasion und das Verlassen der infizierten Wirtszellen sind. Diese zwei Proteasen (sogenannt Plasmepsin IX und X) können bei Nagetieren sowohl in vitro also auch in vivo durch eine vielschichtige Molekül-Blockade von Eintritt und Austritt bei allen Plasmodium Stadien gehemmt werden.

Diese Entdeckung könnte zur Entwicklung von Arzneimitteln führen, welche nicht nur die Entwicklung des Parasiten blockieren, sondern auch die Übertragung von Mensch zu Mücke und umgekehrt reduzieren. In weiterer Forschung kann jetzt diese potentielle Therapiestrategie zur Bekämpfung von Malaria untersucht werden.

A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress. Paco Pino, Reto Caldelari, Budhaditya Mukherjee, Juha Vahokoski, Natacha Klages, Bohumil Maco, Christine R. Collins, Michael J. Blackman, Inari Kursula, Volker Heussler, Mathieu Brochet, Dominique Soldati-Favre. Science. 2017 Oct 27;358(6362):522-528.



Prof. Niklaus Labhardt  
Schweizerisches Tropen- und  
Public Health Institut, Basel



Isaac K. Ringera  
SolidarMed, Schweizer  
Organisation für Gesundheit in  
Afrika, Luzern



Dr. Josephine A. Muhairwe  
SolidarMed, Schweizer  
Organisation für Gesundheit in  
Afrika, Luzern

### «Direkter Zugang am selben Tag zu HIV-Medikamenten in ländlicher Sub-Sahara-Umgebung»

Weltweit ist das Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO), möglichst viele Menschen auf HIV zu testen und bei Ansteckung mit antiretroviraler Therapie zu behandeln. In Sub-Sahara Afrika, in der die grosse Mehrheit der HIV-infizierten Menschen lebt, sind sowohl das Testen, als auch der zeitnahe Behandlungsbeginn eine grosse Herausforderung. Hinzu kommt, dass die Menschen oft weit weg von einer Klinik leben und daher nur im Notfall das Spital aufsuchen, weshalb von Tür-zu-Tür-Visiten und Heimbehandlungen wichtig sind, damit sie eine frühzeitige Diagnostik und die notwendige Therapie erhalten.

Die internationale Forschungsgruppe um Niklaus Labhardt, Isaac Ringera und Josephine Muhairwe untersuchte, ob das Angebot der direkten Abgabe einer antiretroviralen Therapie am selben Tag der Diagnose die Therapiequote und die Virusunterdrückung bei HIV-Ansteckung in ländlichen Regionen mit hohem HIV-Vorkommen verbessert.

Im Rahmen einer Kampagne wurden in Lesotho bei Bewohnern von 6655 Haushalten vor Ort zu Hause HIV-Tests durchgeführt. 278 Erwachsene mit positivem HIV-Test willigten ein, an einer randomisierten Studie teilzunehmen. Eine Gruppe erhielt eine sofortige antiretrovirale Therapie und regelmässige Nachkontrollen, während die Kontrollgruppe dem Standardablauf zugeteilt war und an ihre Gesundheitseinrichtung verwiesen wurde.

Es zeigte sich, dass sich mit der sofortigen Abgabe der Medikamente der Prozentsatz an infizierten Menschen, die sich einer Therapie unterzogen, erhöhte. Zudem zeigte sich in der Gruppe mit sofortigem Therapiebeginn nach 12 Monaten bei 50,4% eine Virussuppression, dies verglichen zu 34.3% im Standard-Setting.

Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho: The CASCADE Randomized Clinical Trial. Niklaus D. Labhardt, Isaac Ringera, Thabo I. Lejone, Thomas Klimkait, Josephine Muhairwe, Alain Amstutz, Tracy R. Glass. JAMA. 2018 Mar 20;319(11):1103-1112



Dr. Wilson Castro  
Université de Lausanne



Dr. Sonia T. Chelbi  
Université de Lausanne; Istituto  
di Ricerca in Biomedicina,  
Bellinzona



Prof. Greta Guarda  
Université de Lausanne; Istituto  
di Ricerca in Biomedicina,  
Bellinzona; Università della  
Svizzera Italiana, Lugano

### «Transkriptionsfaktor Rfx7 und sein Einfluss auf Natürliche Killerzellen»

Rfx7 ist ein uncharakterisierter Transkriptionsfaktor und gehört zu einer Familie von Transkriptionsfaktoren, welche in verschiedenen biologischen Prozessen involviert ist, beispielsweise in der Immunität oder Bildung von Zilien.

Die Forschergruppe um Wilson Castro, Sonia T. Chelbi und Greta Guarda wollte herausfinden, welche Funktionen Rfx7 in unserem Immunsystem und bei unserer Immunität erfüllt.

Mit Hilfe genetischer, zellulärer und transkriptioneller Vorgehensweisen untersuchten die Forschenden die Folgen eines Ausschaltens von funktionierendem Rfx7 Protein in den Blutstammzellen. Dabei standen die Natürlichen Killerzellen, die für die Abwehr von Krebs und Viren - wie etwa bei der Cytomegalievirus (CMV)-Infektion - entscheidend sind, besonders im Fokus.

Die Forschenden fanden heraus, dass Rfx7 in die Kontrolle eines Netzwerkes von Genen, welches den zellulären Metabolismus reguliert, involviert ist. In Folge darauf fanden sie heraus, dass Rfx7 ein Schlüsselement für die Aufrechterhaltung der Natürlichen Killerzellen ist und, bei der frühen Kontrolle der CMV-Infektion eine Schlüsselrolle spielt.

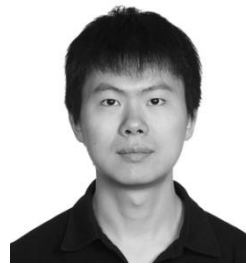
Diese Ergebnisse könnten zu weiterer Forschung führen, um die Rolle von Rfx7 in verschiedenen immunologischen, bösartigen oder metabolischen Krankheiten besser zu verstehen.

The transcription factor Rfx7 limits metabolism of NK cells promoting their maintenance and immunity. Wilson Castro\*, Sonia T. Chelbi\*, Charlène Niogret, Cristina Ramon-Barros, Suzanne P. M. Welten, Kevin Osterheld, Haiping Wang, Giorgia Rota, Leonor Morgado, Eric Vivier, Miro E. Raeber, Onur Boyman, Mauro Delorenzi, David Barras, Ping-Chih Ho, Annette Oxenius, Greta Guarda. Nat Immunol. 2018 Aug;19(8):809-820

\*These authors contributed equally to this work.



Dr. Alexander Attinger  
Friedrich Miescher Institute for Biomedical  
Research, Basel; Universität Basel



Dr. Bo Wang  
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research,  
Basel; Universität Basel

## «Visuelle Orientierung lernen durch die Kopplung von Bewegung und sensorischem Feedback»

Bewegungsabläufe und sensorischer Input sind intrinsisch verbunden, darum ist der visuelle Input oft die direkte Konsequenz von Bewegungen. Drehen wir beispielsweise unseren Kopf zur einen Seite, bewegt sich die visuelle Welt zur anderen. Diese visuomotorische Kopplung von Bewegung und sensorischem Input während der Entwicklung ist essentiell für die visuelle Wahrnehmung.

Alexander Attinger und Bo Wang aus der Forschungsgruppe von Georg Keller untersuchten in ihrem Forschungsprojekt, wie diese visuomotorischen Erfahrungen während der Entwicklung visuelle Prozesse im Hirn formen.

Sie zogen Mäuse in virtuellen Umgebungen auf, in welchen sie die Kopplung zwischen Bewegung und visuellem Input experimentell kontrollieren konnten. Während die Mäuse ein einfaches Videospiel spielten, wurde die Aktivität von Hirnzellen aufgezeichnet. Damit konnten sie erforschen, wie die Information, was die Mäuse sehen, mit der Information, wie die Mäuse sich bewegen, kombiniert wird.

Die Forscher fanden heraus, dass im Mäusehirn visuelle Informationen kontinuierlich mit einer vom Hirn produzierten Simulation des Inputs verglichen werden. Ein spezialisierter Schaltkreis in der optischen Hirnrinde lernt Diskrepanzen zwischen dem tatsächlichen sensorischen Input und dem simulierten Input zu erkennen. Information über die Aussenwelt wird also konstant mit einer internen Simulation dieser Welt verglichen. Diese Simulation beruht auf einem internen Modell, welches während der Entwicklung entsteht. Dieses lernt, die Beziehung zwischen Körperbewegungen und ihren sensorischen Konsequenzen zu erfassen.

Diese Erkenntnisse helfen uns zu verstehen, wie das Hirn verschiedene Arten von Informationen kombiniert, um unsere Wahrnehmung zu formen und eröffnen so neue Wege, um Krankheiten zu erforschen, bei denen die Wahrnehmung der Realität gestört ist.

Visuomotor Coupling Shapes the Functional Development of Mouse Visual Cortex. Alexander Attinger\*, Bo Wang\*, Georg B. Keller. Cell. 2017 Jun 15;169(7):1291-1302

\*These authors contributed equally to this work.



Dr. Oliver Alan Kannape  
École Polytechnique Fédérale de Lausanne

### «Schlafwandler sind die besseren Multitasker - zumindest im Gehen.»

Schlafwandler demonstrieren eine spezifische, aber sehr komplexe Fähigkeit: Sie gehen ohne bei vollem Bewusstsein zu sein.

Das Ziel dieser Forschungsarbeit war, zu untersuchen, ob sich die Fähigkeit von Schlafwandlern, nachts und ohne Bewusstsein zu gehen, im alltäglichen Verhalten der Schlafwandler widerspiegelt.

Die Forschungsgruppe um Oliver Kannape hat eine Virtual Reality Studie entwickelt, um zu untersuchen, inwieweit das Gehen bei Schlafwandlern im Vergleich zu Nichtschlafwandlern automatisiert ist, und inwieweit die Probanden ihre Bewegungen bewusst wahrnehmen. Um diesen veränderten Bewusstseinsgrad zu simulieren, mussten die Probanden, während sie sich bewegten, eine anspruchsvolle kognitive Leistung ausüben, nämlich in Siebener-Schritten rückwärts zählen.

Die Resultate dieser Studie beschreiben zum ersten Mal Verhaltensunterschiede bei schlafwandelnden Personen in wachem Zustand: Schlafwandler zeigten nämlich eine stärkere Automatisierung ihrer Bewegungsabläufe im Vergleich zu nicht-schlafwandelnden Probanden, sowie eine bessere Wahrnehmung ihrer Bewegung während der gleichzeitigen Ausübung einer kognitiv schwierigen Aufgabe.

Diese Erkenntnisse über das Schlafwandeln sind wichtig für die weitere Forschung, weil sie erstmals einen Verhaltensbiomarker dieser Parasomnie identifizieren, der zudem in wachen Patienten untersucht werden kann. Dadurch bindet die Studie das Schlafwandeln in die Bewegungs- und Bewusstseinsforschung, sowie der ihr zugrunde liegenden Neurobiologie, ein.

Distinct locomotor control and awareness in awake sleepwalkers. Oliver A. Kannape, Stephen Perrig, Andrea O. Rossetti, Olaf Blanke. *Curr Biol.* 2017 Oct 23;27(20):R1102-R1104





Dr. Dr. Maxime Baud  
Hôpitaux Universitaires de Genève;  
Wyss Center, Genf

### «Epilepsie - eine zyklische Störung des Gehirns»

Epilepsie wird als scheinbar zufälliges Auftreten spontaner Krampfanfälle definiert. Die Möglichkeit, diese Anfälle vorauszusagen, würde helfen, präventive Behandlungsstrategien zu finden.

Maxime Baud und ihre Mitforschenden hatten zum Ziel, die Fluktuationen der epileptischen Aktivität über die Zeit zu charakterisieren.

Die epileptische Hirnaktivität lässt sich mittels EEG (Elektroenzephalogramm) aufzeichnen. Eine in den USA verfügbare neue Technologie erlaubt es, die epileptische Hirnaktivität über eine ins Hirn implantierte Miniaturausgabe einer EEG-Aufzeichnung über mehrere Jahre zu erfassen. Die Forschungsgruppe untersuchte die Fluktuationen der pathologischen Hirnaktivität (epileptische Entladungen) im EEG von 37 Patienten mittels innovativer statistischer Methoden über längere Zeit (Jahre).

Die Forscher zeigten, dass die im EEG erfasste epileptische Hirnaktivität mehrere Tage dauernde Zyklen formt, deren Periodizität spezifisch für den jeweiligen Patienten ist. Diese Zyklen beeinflussen die Wahrscheinlichkeit für einen epileptischen Anfall und stellen einen neuen Biomarker für den zeitlichen Verlauf der epileptischen Anfälle dar.

Diese Informationen und die Entwicklungen in künstlicher Intelligenz könnten zukünftig dabei helfen, das Risiko für epileptische Anfälle im klinischen Alltag vorauszusagen und abzuschätzen.

Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. Maxime O. Baud, Jonathan K. Kleen, Emily A. Mirro, Jason C. Andrechak, David King-Stephens, Edward F. Chang, Vikram R. Rao. Nat Commun. 2018 Jan 8;9(1):88

Bereich: Onkologie



Dr. Jingjing Chen  
Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona;  
Università della Svizzera Italiana, Lugano



Prof. Andrea Alimonti  
Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona;  
Università della Svizzera Italiana, Lugano

### «Die Rolle des Fettstoffwechsels in Prostata-Krebszellen»

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Prostatakrebs wird unter anderem fettreicher Ernährung und Übergewicht zugeschrieben. Überraschenderweise liess sich feststellen, dass der sogenannte Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (im Englischen mit PDC abgekürzt) bei Prostatakrebs häufig verstärkt und überexprimiert wird. PDC kontrolliert das Wachstum des Tumors, indem er den Fettstoffwechsel in den Krebszellen reguliert.

Das Ziel dieser Grundlagenforschung von Jingjing Chen, Andrea Alimonti und Mitforschenden war, die Funktion des Gens PDHA1 (Pyruvat-Dehydrogenase A1) bei Prostatakrebs zu verstehen.

PDHA1 ist eine Untereinheit von PDC und spielt bei Prostatakrebs eine Rolle. Wird dieser Komplex gezielt angegangen, wird die Entwicklung von Prostatakrebs im Mausmodell und im humanen Tumormodell wirksam gebremst. Die Fettsynthese unterstützt die Prostatakrebsentwicklung durch PDC, und die Hemmung dieses Komplexes unterdrückt das Fortschreiten von Prostatakrebs. Die genetische und pharmakologische Inaktivierung von PDHA1 führte in präklinischen Modellen zu einer Hemmung der Prostatakrebs-Entwicklung durch Beeinträchtigung der Fettsynthese.

Dank dieser Erkenntnisse geht PDC als vielversprechender, neuartiger Forschungsansatz für die Therapie des Prostatakrebs hervor.

Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. Jingjing Chen, Ilaria Guccini, Diletta Di Mitri, Daniela Brina, Ajinkya Revandkar, Manuela Sarti, Emiliano Pasquini, Abdullah Alajati, Sandra Pinton, Marco Losa, Gianluca Civenni, Carlo V. Catapano, Jacopo Sgrignani, Andrea Cavalli, Rocco D'Antuono, John M. Asara, Andrea Morandi, Paola Chiarugi, Sara Crotti, Marco Agostini, Monica Montopoli, Ionica Masgras, Andrea Rasola, Ramon Garcia-Escudero, Nicolas Delaleu, Andrea Rinaldi, Francesco Bertoni, Johann de Bono, Arkaitz Carracedo, Andrea Alimonti. Nat Genet. 2018 Feb;50(2):219-228

Bereich: Onkologie



Dr. Dr. Daniela Stefanie  
Thommen  
Universitätsspital Basel



Dr. Viktor Kölzer  
Kantonsspital Baselland



PD Dr. Kirsten Diana Mertz  
Kantonsspital Baselland

## «Sind T-Zellen bei Lungenkrebs wirklich «müde»? - Ein neuer Biomarker für die Immuntherapie»

Der Erfolg von innovativen Krebs-Immuntherapien hat bei einer Reihe von Tumortypen zu einer relevanten Verbesserung der klinischen Resultate geführt. Verschiedene T-Zell-Populationen spielen eine wichtige Rolle, aber möglicherweise sprechen nicht alle dysfunktionalen T-Zell-Populationen gleich gut auf Immuntherapien, wie z.B. die PD-1/PD-L1-Blockade an.

Das Ziel dieses Forschungsprojektes war es, zu untersuchen, ob die Heterogenität dysfunktionaler T-Zellen innerhalb des Tumors erlaubt, das Ansprechen eines Patienten auf die Immuntherapie vorherzusagen.

Die Forschenden um Daniela Stefanie Thommen, Viktor Kölzer und Kirsten Diana Mertz führten dazu molekulare und funktionelle Analysen bei verschiedenen T-Zell-Untergruppen in menschlichen Lungentumoren durch. Sie identifizierten sogenannte PD-1T-T-Zellen (T-Zellen, welche hohe Spiegel an PD-1 exprimieren) als eine hochgradig tumorreaktive T-Zell-Population mit eigenem Transkriptionsstatus. Zudem identifizierten die Forscher eine neuartige Funktion dieser sogenannten «stark erschöpften» T-Zellen bei Lungenkrebs, welche sie sich am Ort des Tumors aneignen können. Ausserdem beobachteten sie, dass die Präsenz von PD-1T-T-Zellen im Tumor mit einem besseren Ansprechen auf eine anti-PD-1/PD-L1-Therapie einhergeht.

Die Entwicklung eines digitalen bildgebenden Verfahrens für die Quantifizierung dieser PD-1T-T-Zellen erlaubt es, diese Erkenntnisse in einen klinisch anwendbaren, prognostischen und prädiktiven Test von menschlichen Gewebeproben zu übersetzen.

Dieser Test kann in weiteren Studien verwendet werden, um die Präsenz von PD-1T-T-Zellen als möglichen Biomarker für anti-PD-1/PD-L1-Therapie in grösseren Patientengruppen zu untersuchen.

A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small cell lung cancer treated with PD-1 blockade. Daniela S. Thommen, Viktor H. Koelzer, Petra Herzig, Andreas Roller, Marcel Trefny, Sarah Dimeloe, Anna Kiiialainen, Jonathan Hanhart, Catherine Schill, Christoph Hess, Spasenija Savic Prince, Mark Wiese, Didier Lardinois, Ping-Chih Ho, Christian Klein, Vaios Karanikas, Kirsten D. Mertz, Ton N. Schumacher, Alfred Zippelius. Nat Med. 2018 Jul;24(7):994-1004.

Bereich: Pädiatrie



Tamara van Donge  
Universitäts-Kinderspital beider Basel



Dr. Aline Fuchs  
Universitäts-Kinderspital beider Basel

### «Gentamicin-Dosierungen bei Neugeborenen»

Trotz langjähriger Anwendung werden gemäss internationalen Guidelines oder Empfehlungen der Schweizer neonatologischen Intensivstationen viele verschiedene Dosierungsschemen zur Verabreichung von Gentamicin bei Neugeborenen benutzt. Das Antibiotikum kommt bei Neugeborenen bei schweren Erkrankungen, wie etwa bei einer Sepsis oder vermuteten Sepsis, zur Anwendung.

Die Forschungsgruppe von Tamara van Donge, Aline Fuchs und ihre Mitforschende wollte die aktuellen Dosierungsempfehlungen in Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit evaluieren, um einen optimalen Gentamicin-Dosierungsansatz für Neugeborene zur Verfügung zu stellen.

Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit zeigen den Mangel an Konsens zur optimalen Verwendung von Antibiotika bei Neugeborenen und Kleinkindern, bei welchen klinische Studien aus praktischen und ethischen Überlegungen limitiert sind.

Für die Optimierung der Gentamicin-Dosierung bei Neugeborenen wurde ein quantitatives Vorgehen mit Hilfe von modellbasierten Simulationen angewendet. Es zeigte sich zum einen, dass die aktuell bestehenden empirischen Guidelines überarbeitet werden sollten und zum anderen, dass bei Neugeborenen zum Erreichen eines wirksamen Spitzenspiegels und eines verträglichen Talspiegels eine Dosis von 7,5 mg/kg mittels eines erweiterten Dosisintervalls von 36 bis 48 Stunden, abhängig vom Gestations- und postnatalen Alter, verabreicht werden sollte.

Quantitative Analysis of Gentamicin Exposure in Neonates and Infants Calls into Question Its Current Dosing Recommendations. Tamara van Donge, Marc Pfister, Julia Bielicki, Chantal Csajka, Frederique Rodieux, John van den Anker, Aline Fuchs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar 27;62(4)

Bereich: Pädiatrie



Dr. Dr. Kristina Keitel  
Schweizerisches Tropen-und Public Health Institut, Basel

### **«Smartphone-basierte Applikation verbessert Therapieanordnung für kranke Kinder in Tansania.»**

Die Diagnose und Behandlung von Kindern mit akuten Infektionen stellt immer noch eine Herausforderung in weiten Teilen der Welt dar, was in hoher Mortalität und irrationalen Einsatz von Antibiotika resultiert.

Die Forschungsgruppe um Kristina Keitel hatte zum Ziel, die Behandlung für Kinder zu verbessern und unnötigen Antibiotikaeinsatz durch einen Smartphone-basierten, digitalen Entscheidungsalgorithmus zu vermindern.

Um die Ärzte bei der Behandlung kranker Kinder zu unterstützen, entwickelten und validierten sie einen Smartphone-gestützten, interaktiven Entscheidungsalgorithmus (ePOCT), welcher durch den ärztlichen Konsultationsprozess führt und basierend auf klinischen Zeichen und den Resultaten von patientennaher Labordiagnostik eine Behandlung vorschlägt.

ePOCT wurde in einer klinischen Studie mit 3'192 Kindern unter 5 Jahren mit akuten Infektionen in Tansania getestet. Die Kinder, die nach dem ePOCT Algorithmus betreut wurden, hatten einen besseren Gesundheitsstatus im Vergleich zu Kindern in der Kontrollgruppe mit Standardablauf, während der Antibiotikaeinsatz um zwei Drittel reduziert wurde.

Als nächsten Schritt wollen die Forschenden ePOCT in einer grösseren Effizienzstudie validieren, die dann als zukünftige Grundlage für eine breitere Implementierung im Routineversorgungssystem dienen soll.

A novel electronic algorithm using host biomarker point-of-care tests for the management of febrile illnesses in Tanzanian children (e-POCT): A randomized, controlled non-inferiority trial. Kristina Keitel, Frank Kagoro, Josephine Samaka, John Masimba, Zamzam Said, Hosiana Temba, Tarsis Mlaganile, Willy Sangu, Clotilde Rambaud-Althaus, Alain Gervais, Blaise Genton, Valérie D'Acromont. PLoS Med. 2017 Oct 23;14(10):e1002411