

Preisträgerinnen und Preisträger 2022

Die Preisträgerinnen und Preisträger dieser 11 Forschungsarbeiten wurden im Jahr 2022 mit dem Pfizer Forschungspreis geehrt.

HerzKreislauf, Urologie und Nephrologie

Dr. Wenfei Sun, Dr. Hua Dong
ETH Zürich

Dr. David Legouis, PD Dr. Dr. Pietro E. Cippà
Université de Genève; Hôpitaux Universitaires de Genève; Ente Ospedaliero Cantonale,
Lugano

Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie

Dr. Hai Li, Dr. Julien Limenitakis, Prof. Dr. Stephanie Ch. Ganal-Vonarburg
Universität Bern

Dr. Katharina Kusejko
Universitätsspital Zürich; Universität Zürich

Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems

Dr. Cameron S. Cowan, Dr. Magdalena Renner
Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel (IOB); Friedrich Miescher
Institute for Biomedical Research, Basel; Novartis Institutes for BioMedical Research,
Basel

Dr. Dr. Tobias Weiss, Dr. Emanuele Puca; Universitätsspital Zürich; Universität Zürich;
ETH Zürich

Onkologie

Dr. Ilaria Guccini, Dr. Ajinkya S. Revandkar
Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona; ETH Zürich

Dr. Ana Luisa Correia
Universität Basel; Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel,
Universitätsspital Basel

Dr. Egle Ramelyte, Dr. Aizhan Tastanova, Dr. Zsolt Balazs
Universität Zürich; Universitätsspital Zürich

Pädiatrie

Dr. Joana G. Marques
Universitäts-Kinderspital Zürich

Dr. Sonja Fontana
Universitäts-Kinderspital Zürich

Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie

Neu entdeckte Kontrolle der «kleinen Heizkraftwerke»



Dr. Wenfei Sun
ETH Zürich



Dr. Hua Dong
ETH Zürich

Fettgewebe ist ein wichtiger Regulator des Körperstoffwechsel, was sich auch darin zeigt, dass dysfunktionales Fettgewebe bei Adipositas zu verschiedenen metabolischen Komplikationen führen kann. Im Gegensatz zu weissem Fettgewebe, das Energie speichert, verbrennt aktiviertes braunes Fett die Energie und setzt dabei Wärme frei. Braune Fettzellen, die beispielsweise unter dem Schlüsselbein am Hals oder entlang der Wirbelsäule sitzen, helfen bei Kälte, den Körper warm zu halten. Das Forschungsteam mit Wenfei Sun und Hua Dong wollte mehr über diese «kleinen Heizkraftwerke» erfahren.

Dafür mussten sie jedoch unter Zuhilfenahme der «Single-Nucleus RNA-Seq» (snRNA-Seq.) zuerst eine neue Technologie entwickeln, um tiefere Einblicke in die Welt der Fettzellen zu erhalten. Diese Methode erlaubte es ihnen, in Mäusen einen seltenen Sub-Typ von Fettzellen zu entdecken. Solche speziellen Adipozyten kommen bei höheren Temperaturen sehr viel häufiger vor und stellen mit bestimmten Genen Azetat her, das als Signal die direkt benachbarten braunen Fettzellen in ihrer Kapazität zur Wärmebildung reguliert. Mit anderen Worten: Die «Kontroll-Adipozyten» hindern die braunen Fettzellen daran, Energie zu verbrennen. Und ein weiteres Resultat offenbarte sich: Menschen besitzen in ihrem Körper grössere Vorräte an regulatorischen Adipozyten als beispielsweise Mäuse.

Für die beiden Forschenden könnte dies eine Erklärung dafür sein, warum Menschen eine deutlich geringere Fähigkeit besitzen, Körperwärme zu produzieren als die Nagetiere.

[snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis. Wenfei Sun, Hua Dong, Miroslav Balaz, Michal Slyper, Eugene Drokhlyansky, Georgia Colletuori, Antonio Giordano, Zuzana Kovanicova, Patrik Stefanicka, Lucia Balazova, Lianggong Ding, Anna Sofie Husted, Gottfried Rudofsky, Jozef Ukropec, Saverio Cinti, Thue W Schwartz, Aviv Regev, Christian Wolfrum. Nature. \(2020\) Nov; 587\(7832\): 98-102. doi: 10.1038/s41586-020-2856-x.](#)

HerzKreislauf, Urologie und Nephrologie

Glukosemetabolismus verbindet Nierenschädigung mit Mortalität



Dr. David Legouis
Université de Genève
Hôpitaux Universitaires de Genève



PD Dr. Dr. Pietro E. Cippà
Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano

Die rasche Abnahme der Nierenfunktion bei Personen mit akuter Nierenschädigung (kurz AKI) ist mit hoher Mortalität und dem erhöhten Risiko des Übergangs zu einer chronischen Nierenerkrankung assoziiert. Bislang sind nicht nur die mit einer AKI verbundenen Mechanismen unzureichend verstanden, auch die derzeitigen therapeutischen Optionen sind sehr begrenzt.

Die Niere trägt unter Nüchtern- oder Stressbedingungen bis zu 40 % der Glukoseproduktion durch Gluconeogenese bei. Das Forschungsteam mit David Legouis und Pietro Cippà wollte herausfinden, ob die Glukoseproduktion in der Niere bei einer AKI betroffen ist und wie das den Gesamtstoffwechsel beeinflusst. Dafür kombinierten sie mehrere experimentelle Ansätze auf zellulärer und molekularer Ebene.

Die Forscher konnten in Tiermodellen zeigen, dass die Neubildung von Glukose bei AKI verändert ist. Diese Veränderung des Metabolismus in den Nierenzellen ging mit systemischen Abnormalitäten einher, für die niedrige Glukose- und erhöhte Laktatspiegel typisch waren. Der veränderte Glukosemetabolismus, der mit AKI assoziiert war, stand in enger Verbindung mit der Mortalität der in der Intensivstation betreuten Patienten. Diese Ergebnisse konnten bei Patienten bestätigt werden, die sich einer Herzoperation unterzogen und eine AKI entwickelten, sowie bei nierentransplantierten Patienten.

Die Forscher untersuchten dann ebenfalls den Einfluss von Thiamin (Vitamin B1), das eine wichtige Rolle im Kohlenhydratmetabolismus spielt. Sie konnten in Experimenten zeigen, dass Thiamin für die renale Glukoseherstellung erforderlich ist und dass die Supplementierung von Thiamin in einer retrospektiven Kohortenstudie mit einer metabolischen Verbesserung und mit verminderter Mortalität assoziiert war.

Mit dieser Arbeit wurde eine Assoziation zwischen renaler Glukoseherstellung, akuter Nierenschädigung und hoher Sterblichkeit gezeigt. Vor dem Hintergrund, dass die therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit dieser Erkrankung bislang sehr unbefriedigend sind, sind diese Ergebnisse der beiden Wissenschaftler wichtig für weitere Forschung in diesem Gebiet.

[Altered proximal tubular cell glucose metabolism during acute kidney injury is associated with mortality.](#) David Legouis, Sven-Erick Ricksten, Anna Faivre, Thomas Verissimo, Karim Gariani, Charles Verney, Pierre Galichon, Lena Berchtold, Eric Feraille, Marylise Fernandez, Sandrine Placier, Kari Koppitch, Alexandre Hertig, Pierre-Yves Martin, Maarten Naesens, Jérôme Pugin, Andrew P McMahon, Pietro E Cippà, Sophie de Seigneux. *Nat Metab.* 2020 Aug; 2(8):732-743. doi: 10.1038/s42255-020-0238-1.

Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie

Bakterien-Besiedelung im Darm beeinflusst B-Zellentwicklung



Dr. Hai Li
Universität Bern



Dr. Julien Limenitakis
Universität Bern



Prof. Dr. Stephanie Ch. Ganal-Vonarburg
Universität Bern

In den vergangenen Jahren wurden neue Erkenntnisse über den Einfluss von sogenannten kommensalischen Bakterien auf unser Immunsystem gewonnen, welche u. a. die Schleimhautoberfläche des Darmtrakts besiedeln. Allerdings war weitgehend unklar, welche Verbindung B-Zellen zu solchen nützlichen, unschädlichen Mikroorganismen haben. B-Zellen sind ein entscheidender Bestandteil unseres Immunsystems. Sie erkennen körperfremde Strukturen und bilden spezifische Antikörper.

Hai Li, Julien Limenitakis und Stephanie Ch. Ganal-Vonarburg wollten wissen, wie, wann und wo die Mikroorganismen auf Schleimhäuten B-Zellen im Körper beeinflussen. Dabei standen die drei Forschenden vor der Herausforderung, dass sowohl das Mikrobiom als auch die unterschiedlichen B-Zellen jeweils hochkomplexe und sehr individuelle Systeme bilden. Sie kolonisierten keimfreie Mäuse mit verschiedenen unschädlichen Bakterienstämmen und sequenzierten daraufhin die DNA der B-Zellen und deren Antikörper. Dabei offenbarte sich, dass die Bakterien deutlichen Einfluss auf diese Immunzellen nehmen und deren Zusammensetzung regelrecht formen. Je nachdem, welche Bakterien in welcher Ausprägung verwendet wurden, veränderte sich in den Mäusen das Repertoire an B-Zellen sowie deren Antikörperantwort.

Die Arbeit unterstreicht, wie wichtig eine gesunde Bakterienflora für den Wirtsorganismus ist. Denn abhängig vom B-Zell-Bestand, der sich in einer frühen Lebensphase durch den Kontakt zu unterschiedlichen Mikroorganismen aufbaut, erfolgen unterschiedliche Reaktionen des Immunsystems in Form von Entzündungen oder Abwehrreaktionen.

Die Ergebnisse der drei Wissenschaftler:innen aus Bern zeigen detailliert, wie kommensalische Bakterien «ihr» B-Zell-Repertoire bei den untersuchten Mäusen formen. Da der relevante Teil der Besiedelung mit Mikroorganismen früh im Leben geschieht, hat möglicherweise die Entwicklung des B-Zell-Repertoires in dieser kritischen Periode auch Einfluss auf die nachfolgenden Immunantworten bei Infektionen und Impfungen.

Mucosal or systemic microbiota exposures shape the B cell repertoire. Hai Li*, Julien P Limenitakis*, Victor Greiff, Bahtiyar Yilmaz, Olivier Schären, Camilla Urbaniak, Mirjam Zünd, Melissa A E Lawson, Ian D Young, Sandra Rupp, Mathias Heikenwälder, Kathy D McCoy, Siegfried Hapfelmeier, *Stephanie C Ganal-Vonarburg & *Andrew J Macpherson.

Nature. 2020 Aug;584(7820):274-278. doi: 10.1038/s41586-020-2564-6.

*These authors contributed equally to this work.

Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie

Geringere HIV-Viruslast bei latenter TB-Infektion



Dr. Katharina Kusejko

Universitätsspital Zürich

Universität Zürich

Circa 28 % der Weltbevölkerung waren dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ausgesetzt, wobei es bei mehr als 90 % der infizierten Menschen nicht zu einem Ausbruch einer aktiven Tuberkulose (TB) kommt. Sie haben also eine «schlafende», sogenannt latente TB-Infektion. Es ist bereits gut bekannt, dass eine unkontrollierte HIV-Infektion ein hohes Risiko für die Entwicklung einer aktiven TB-Erkrankung birgt. Inwieweit umgekehrt eine latente TB-Infektion Einfluss auf das Voranschreiten einer HIV-Erkrankung haben könnte, war bislang wenig erforscht.

Die Forschungsgruppe mit Katharina Kusejko analysierte dazu Daten von rund 14.000 Patienten und Patientinnen aus der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie. Die Teilnehmenden wurden in drei Gruppen eingeteilt: Nicht mit MTB infizierte, latent infizierte und aktiv TB-Erkrankte. Die Wissenschaftler korrelierten diese Gruppen über verschiedene statistische Verfahren mit dem jeweiligen HIV-Infektionsverlauf der Betroffenen.

Die Hauptidee war, dass latent TB-infizierte im Vergleich zu den nicht mit dem Tuberkulose-Erreger infizierten eine geringere HIV-Viruslast und weniger opportunistische Infektionen aufwiesen. Mit anderen Worten: Eine «schlafende» MTB-Infektion war mit besseren HIV-Werten verbunden. Dagegen zeigte eine Kontrollgruppe von Patienten mit aktiver TB im Vergleich zur nicht mit Tuberkulose infizierten Gruppe mehr HIV-Viruskopien im Blut und mehr opportunistische Infektionen.

Mit dieser Untersuchung konnte das Forschungsteam der Schweizer HIV-Kohortenstudie erstmalig eine Assoziation zwischen latenter TB-Infektion und reduzierter HIV-Viruslast und weniger opportunistischen Infektionen bei Patienten mit HIV/TB-Doppelinfection beschreiben, was vermuten lässt, dass zwischen diesen Infektionen deutlich komplexere Interaktionen bestehen müssen als bislang gedacht. In zukünftigen Untersuchungen könnte somit auch die Hypothese weiteruntersucht werden, wie latente Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* andere Immunantworten beim Menschen beeinflussen.

Diagnosis of latent tuberculosis infection is associated with reduced HIV viral load and lower risk for opportunistic infections in people living with HIV. Katharina Kusejko, Huldrych F. Günthard, Gregory S. Olson, Kyra Zens, Katharine Darling, Nina Khanna, Hansjakob Furrer, Pauline Vetter, Enos Bernasconi, Pietro Vernazza, Matthias Hoffmann, Roger D. Kouyos, Johannes Nemeth, the Swiss HIV Cohort Study. *PLoS Biol.* 2020 Dec;18(12):e3000963. doi.org/10.1371/journal.pbio.3000963.

Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems

«Netzhaut-Organoid» als Nachbildungen der Retina



Dr. Cameron S. Cowan

Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology
Basel (IOB); Friedrich Miescher Institute for
Biomedical Research, Basel



Dr. Magdalena Renner

Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology
Basel (IOB); Friedrich Miescher Institute for
Biomedical Research, Basel; Novartis Institutes for
Biomedical Research, Basel

Die menschliche Netzhaut (oder Retina) ist ein aus mehreren Schichten aufgebautes, hochkomplexes System mit unterschiedlichen Zelltypen, welche dafür sorgen, dass Lichtreize aufgenommen, verarbeitet und weitergeleitet werden. Bislang blieben weltweit alle Versuche, eine funktionsfähige Retina entstehen zu lassen, erfolglos.

Auch Cameron S. Cowan, Magdalena Renner und ihr Basler Team arbeiten schon seit mehreren Jahren konsequent an diesem Ziel und es gelang ihnen, «Netzhaut-Organoid» zu züchten, eine Nachbildung der menschlichen Retina. Sie bestehen aus mehreren Schichten und reagieren auf Licht in gleicher Weise wie das «Original».

Für die Entwicklung der Netzhaut-Organoid verwendeten die Forschenden Haut- oder Blutproben von gesunden Spender:innen. Sie versetzten die Zellen aus diesen Proben zunächst in einen Stammzell-ähnlichen Zustand und züchteten aus diesen Stammzellen anschliessend die Netzhaut-Organoid. Diese wiesen nach 38 Wochen viele derselben Zelltypen auf wie die Netzhaut eines erwachsenen Menschen. Um jedoch die Neuzüchtungen mit dem «Original» überhaupt vergleichen zu können, betreten die Forschenden wiederum Neuland. Sie entwickelten eine Technik, mit denen es erstmals gelang, menschliche Netzhaut von Verstorbenen über längere Zeit funktionsfähig und lichtempfindlich erhalten zu können. Überdies generierten sie einen umfangreichen Atlas, mit dem sich Gen-Muster der Zellen in den Organoiden mit denen menschlicher Netzhäute vergleichen lassen.

Mit den neuen Mini-Organen konnten die Forschenden auch zeigen, dass Gene, welche mit Netzhauterkrankungen in Verbindung stehen, in den gleichen Zelltypen aktiv sind wie in der Netzhaut von Erwachsenen.

Somit sind Organoid ein vielversprechendes neues Instrument, um Netzhautdegeneration in Zellkultur zu untersuchen. Da die Netzhaut-Organoid aus Hautbiopsien oder Blut von individuellen Patient:innen entwickelt werden, besteht die Hoffnung, in Zukunft massgeschneiderte Behandlungen zu entwickeln. Das könnte für die Forschung bei Netzhauterkrankungen, die teilweise zur Erblindung führen, ein entscheidender Vorteil sein.

Cell Types of the Human Retina and Its Organoids at Single-Cell Resolution. Cameron S Cowan*, Magdalena Renner*, Martina De Gennaro, Brigitte Gross-Scherf, David Goldblum, Yanyan Hou, Martin Munz, Tiago M Rodrigues, Jacek Krol, Tamas Szikra, Rachel Cuttat, Annick Waldt, Panagiotis Papasaikas, Roland Diggelmann, Claudia P Patino-Alvarez, Patricia Galliker, Stefan E Spirig, Dinko Pavlinic, Nadine Gerber-Hollbach, Sven Schuierer, Aldin Srdanovic, Marton Balogh, Riccardo Panero, Akos Kusnyerik, Arnold Szabo, Michael B Stadler, Selim Orgül, Simone Picelli, Pascal W Hasler, Andreas Hierlemann, Hendrik P N Scholl, Guglielmo Roma, Florian Nigsch, Botond Roska. Cell. 2020 Sep 17; 182(6):1623-1640.e34. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.013.

*These authors contributed equally to this work.

Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems

Mit Antikörper-Zytokin-Fusionsproteinen gegen den aggressivsten Hirntumor



Dr. Dr. Tobias Weiss
Universitätsspital Zürich
Universität Zürich



Dr. Emanuele Puca
ETH Zürich

Das Glioblastom ist der häufigste und aggressivste primäre Hirntumor bei Erwachsenen und bisher unheilbar. So sprechen Glioblastome kaum auf Immuntherapien an, weil die Mikroumgebung des Karzinoms immunologisch «kalt» ist und eine wirksame Immunantwort unterdrückt. Wie kann man wirkungsvolle Medikamente zu den Tumoren bringen und eine «kalte» Mikroumgebung in eine «heisse» verwandeln? Existieren Moleküle, die als Transportvehikel für bioaktive Substanzen dienen könnten, welche dann entartete Zellen «finden» und eine wirksame Immunantwort gegen den Tumor induzieren?

Die Forschungsgruppe mit Tobias Weiss und Emanuele Puca wusste, dass L-19-Antikörper an spezifische Tumorproteine binden, die nicht in gesunden Geweben vorkommen, in Glioblastomen jedoch stark exprimiert werden. Allerdings reicht ein solcher Antikörper alleine nicht aus, um die Krankheit wirkungsvoll zu bekämpfen. Also fusionierten sie den L-19-Antikörper mit einem entzündungsfördernden Zytokin zu einem Immunzytokin (L-19-TNF) mit potenzieller Antitumoraktivität. Diese «bewaffnete Fähre» schickten sie über die Blutbahn zum Tumor, wo sie sich selektiv konzentrierte und eine lokale Immunantwort auslöste.

Tatsächlich konnten die Zürcher Wissenschaftler eine selektive Anreicherung von L-19-Fusionsproteinen im Hirntumor erzielen, was bei Mäusen mit Gliom zur erfolgversprechenden, langfristigen Tumorerstörung führte. Ebenso zeigten sie, dass diese Strategie eine signifikante Zunahme von Immunzellen in der Tumormasse fördert und somit einen «kalten» Tumor in einen «heissen» verwandelt. Auf der Grundlage der vielversprechenden präklinischen Erkenntnisse begannen sie eine klinische Phase-I/II-Studie, die vom schweizerisch-italienischen Biotech-Unternehmen Philogen gesponsert wurde. In dieser Studie wird bei Patient:innen mit rezidivierendem WHO-Grad-III/IV-Gliom mit IDH-Wildtyp (IDH = Isozitratdehydrogenase) die Sicherheit und die vorläufige Wirksamkeit der L-19-TNF-Monotherapie untersucht.

Bei den ersten Patient:innen der klinischen Studie bestätigte sich das Ergebnis des Tiermodells: L-19-TNF löste eine lokale Antitumor-Immunantwort aus und in bestimmten Tumorbereichen starben die Krebszellen ab. Dies bildete die Grundlage für mehrere präklinische Folgeprojekte und weitere klinische Studien mit Immunzytokinen in Kombination mit konventionellen Krebstherapien gegen Glioblastom.

[Immunocytokines are a promising immunotherapeutic approach against glioblastoma. Tobias Weiss*, Emanuele Puca*, Manuela Silginer, Teresa Hemmerle, Shila Pazahr, Andrea Bink, Michael Weller, Dario Neri, Patrick Roth. Sci Transl Med. 2020 Oct 7;12\(564\):eabb2311. doi: 10.1126/scitranslmed.abb2311. *These authors contributed equally to this work.](#)

Onkologie

Wenn alternde Tumorzellen nochmal loslegen



Dr. Iliaria Guccini

Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona
ETH Zürich



Dr. Ajinkya Revandkar

Institute of Oncology Research (IOR), Bellinzona

Zwar ist das primäre Prostatakarzinom (PCa) gut behandelbar, das metastasierende PCa ist jedoch weiterhin mit schädlichen Auswirkungen verbunden und eine sehr ernste therapeutische Herausforderung. Zahlreiche Stresseinflüsse und konventionelle Therapien wie Chemotherapie lösen in den Zellen einen Wachstumsstillstand aus, den man Seneszenz oder auch «vorzeitige Alterung» nennt. Die vorzeitige Alterung gestresster oder geschädigter Zellen in einem Frühstadium verhindert die maligne Transformation (Krebsentstehung); durch Medikamente induzierte Seneszenz in Krebszellen beugt dagegen der Krebsentwicklung und -ausbreitung vor. Unter bestimmten Bedingungen werden alternde Tumorzellen überraschenderweise aber nicht schwächer, sondern sie tragen paradoxerweise dazu bei, dass Tumore sogar noch aggressiver und gleichzeitig resistenter gegen Chemotherapien werden. Dieses Phänomen bereitet vielen Krebsforschenden seit Jahren Kopfzerbrechen.

Iliaria Guccini und Ajinkya Revandkar dachten über dieses ungelöste Problem nach. Ihre beiden zentralen Fragen lauteten: Aus welchem Grund schlägt ein Antitumorprozess fehl und löst Metastasen aus, die für krebserkrankte Todesfälle verantwortlich sind? Und wie kann man verhindern, dass dieser Prozess ausgelöst wird?

Die beiden Forschenden und ihr Team fanden heraus, dass der sogenannte Metalloproteinase-1 Inhibitor (TIMP-1) eine entscheidende Rolle dafür spielt, wie die Alterung der Krebszellen verläuft. Der Verlust von TIMP-1 in alternden Krebszellen führt zu einer Neuprogrammierung der Mikroumgebung des Tumors und dadurch zur Initiierung von Metastasen, was bei Anwesenheit von TIMP-1 im Tumor nicht geschieht. Die Eliminierung dieser vorzeitig gealterten, TIMP-1-defizienten Krebszellen kann diesen Prozess zudem blockieren, was für die senolytische Therapie zur Behandlung von Krebserkrankungen spricht. Dieser «Krebszellenalterungsmodus», den der Tumor selbst auslöst, begünstigt darum unter bestimmten Umständen Metastasen. Einfach ausgedrückt: Ist oder wird das TIMP-1-Gen ruhiggestellt, können vergriste Krebszellen nochmal loslegen.

Diese Erkenntnisse helfen, bislang unverstandene Prozesse der Tumorzell-Seneszenz bei Prostatakrebs zu verstehen, und können möglicherweise zukünftig die Therapie mit beeinflussen.

[Senescence Reprogramming by TIMP1 Deficiency Promotes Prostate Cancer Metastasis](#). Iliaria Guccini*, Ajinkya Revandkar*, Mariantonieta D'Ambrosio, Manuel Colucci, Emiliano Pasquini, Simone Mosole, Martina Troiani, Daniela Brina, Raheleh Sheibani-Tezerji, Angela Rita Elia, Andrea Rinaldi, Nicolò Pernigoni, Jan Hendrik Rüschoff, Susanne Dettwiler, Angelo M De Marzo, Emmanuel S Antonarakis, Costanza Borrelli, Andreas E Moor, Ramon Garcia-Escudero, Abdullah Alajati, Giuseppe Attanasio, Marco Losa, Holger Moch, Peter Wild, Gerda Egger and Andrea Alimonti. *Cancer Cell*. 2021 Jan 11;39(1):68-82.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.012

*These authors contributed equally to this work.

Onkologie

Was lässt Krebs einschlafen und wie erwacht er?



Dr. Ana Luisa Correia

Universität Basel
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel
Universitätsspital Basel

Viele Aspekte der Metastasierung, das heisst der Ausbreitung von Krebs auf andere Körperteile, sind nach wie vor rätselhaft. Zwar weiss man, dass Tumorzellen, die sich vom Primärtumor gelöst haben, bei vielen Krebspatient:innen nach der Ankunft in weiter entfernten Geweben in einen «schlafenden» Zustand übergehen und dort Jahre oder sogar Jahrzehnte überdauern, um dann irgendwann «aufgeweckt» zu werden. Was die Zellen jedoch einschlafen lässt und was sie letztlich dazu bringt, aus ihrem Schlaf zu erwachen und dann ungebremst zu wachsen, ist eine der fundamentalsten ungelösten Fragen der onkologischen Forschung.

Auch die Forschungsgruppe mit Ana Luisa Correia wollte einen wissenschaftlichen Mosaikstein dazu beitragen, um dieses Rätsel zu lösen. Sie entwickelte ein Werkzeug, um den schlafenden Tumorzellen nachzuspüren. Eine ihrer Erkenntnisse war, dass sich die schlafenden Tumorzellen von Mäusen mit Brustkrebs häufig in der Leber sammeln, wo sie von den körpereigenen natürlichen Killerzellen (NK) unter Kontrolle gehalten werden. Killerzellen sind bekanntermassen Teil des angeborenen Immunsystems und in der Lage, Krebszellen zu erkennen und abzutöten.

Die Wissenschaftlerin konnte nachweisen, dass für die Frage, ob Tumorzellen im Ruhezustand bleiben oder nicht, die Grösse des Killerzellenpools in der Leber entscheidend ist: Kommt es nämlich zu einer Verminderung der Abwehrzellen, erwachen die Krebszellen zu neuem Leben. Die Zahl der Killerzellen wird von den Hepatischen Sternzellen (HSCs) beeinflusst, die nach Aktivierung die Killerzellen hemmen. Solche Sternzellen tragen zur Regeneration beschädigter Leberzellen bei, scheinen aber auch bei der Bildung von Metastasen eine zentrale Rolle zu spielen.

Die Basler Forscherin und das Forschungsteam schlossen aus den neu gewonnenen Daten, dass eine Anti-Metastasen-Therapie den Erhalt eines grossen Bestands der natürlichen Killerzellen, der Krebszellen möglichst lange im Ruhezustand hält, fördern sollte. Am Universitätsspital Basel werden diese Erkenntnisse bereits in eine erste klinische Studie integriert.

Hepatic stellate cells suppress NK cells sustained breast cancer dormancy. Ana Luisa Correia, Joao C Guimaraes, Priska Auf der Maur, Duvini De Silva, Marcel P Trefny, Ryoko Okamoto, Sandro Bruno, Alexander Schmidt, Kirsten Mertz, Katrin Volkmann, Luigi Terracciano, Alfred Zippelius, Marcus Vetter, Christian Kurzeder, Walter Paul Weber, Mohamed Bentires-Alj. Nature. 2021 Jun;594(7864):566-571. doi: 10.1038/s41586-021-03614-z.

Onkologie

Einfluss von onkolytischen Viren auf die Zellfunktionen bei Hautlymphom



Dr. Egle Ramelyte
Universität Zürich
Universitätsspital Zürich



Dr. Aizhan Tastanova
Universität Zürich
Universitätsspital Zürich



Dr. Zsolt Balázs
Universität Zürich

Schon seit einigen Jahren kommen im Kampf gegen bösartige Krebszellen gentechnisch veränderte Herpesviren zum Einsatz. Solche «onkolytische Viren» sind in der Lage, in Tumorzellen einzudringen und sie zu zerstören. Allerdings sind viele Fragen zum Mechanismus dieser Strategie bislang noch unbeantwortet.

Egle Ramelyte, Aizhan Tastanova und Zsolt Balázs wollten die molekularen und zellulären Veränderungen in solchen virusinfizierten Tumorzellen so genau wie möglich beschreiben. Dazu wurden Patient:innen mit primärem kutanen B-Zell-Lymphom mit genetisch veränderten Herpes-Viren (T-VEC) über eine Injektion lokal behandelt. Anschliessend nahmen die Forschenden Gewebeproben von behandelten und unbehandelten Tumorerkrankungen. Diese Probenentnahmen erfolgten minimal-invasiv mit einer sehr feinen Nadel, sodass zu unterschiedlichen Zeitpunkten wiederholt Proben gewonnen werden konnten. Dabei konnte erstmals eine grosse Zahl von Einzelzell-RNA-Analysen durchgeführt werden, sowie der Effekt der Virusbehandlung fortlaufend auf Zellebene beobachtet werden.

Es zeigte sich, dass sowohl die Tumorzellen als auch benachbarte Zellen um die Einstichstelle mit den Viren infiziert waren. Diese Infektion löste eine gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion aus, die noch weit über den eigentlichen «Infektionsherd» nachweisbar war. Entsprechend wurde eine Zerstörung von bösartigen Zellen nicht nur in den behandelten, sondern auch in den unbehandelten Tumorerkrankungen nachgewiesen. Bei den meisten Patient:innen war eine klinische Wirkung der Behandlung nachzuweisen.

Mit dieser Studie konnten die Ergebnisse einer anti-Tumor-Behandlung schnell und zeitnah auf molekularer und zellulärer Ebene analysiert werden. Zudem eröffnet die minimal-invasive Probenentnahme mit nachfolgender Einzelzell-Analyse vorbildhaft ein deutlich besseres Verständnis für die biologischen Mechanismen von onkolytischen Virustherapien.

[Oncolytic virotherapy-mediated anti-tumor response: a single-cell perspective, Egle Ramelyte, Aizhan Tastanova, Zsolt Balázs, Desislava Ignatova, Patrick Turko, Ulrike Menzel, Emmanuella Guenova, Christian Beisel, Michael Krauthammer, Mitchell Paul Levesque, Reinhard Dummer. Cancer Cell. 2021 Mar 8;39\(3\):394-406.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.022.](#)

Pädiatrie

CHD4 – ein Protein, das den Tumor reguliert



Dr. Joana G. Marques

Universitäts-Kinderspital Zürich

Krebs ist immer noch die häufigste durch Krankheit bedingte Todesursache bei Kindern. Pädiatrische Tumore sind sowohl bei der Entstehung als auch bei der Progression häufig eng mit epigenetischen Störungen verbunden. Dabei ist im Zellkern nicht die DNA-Sequenz selbst von Veränderungen betroffen, sondern die dreidimensionale Struktur der Chromosomen, was sich auf die Aktivität der Gene auswirkt. Deshalb ist das Verständnis von epigenetischen Faktoren zentral für die Entwicklung von Tumor-Behandlungsstrategien

Auch das Forschungsteam mit Joana Marques hat ein solche Fragestellung im Fokus: Das Protein CHD4 ist an der Modellierung des Chromosomenmaterials (Chromatin) beteiligt und damit an der epigenetischen Regulation der Genaktivität, der DNA-Reparatur und der Kontrolle der Zellteilung. Es ist mitverantwortlich für die Entstehung des Rhabdomyosarkoms, einer seltenen, aber gefährlichen pädiatrischen Krebserkrankung. Die Zürcher Forschungsgruppe konnte mithilfe einer Serie von Genom-Sequenzierungstechniken erstmals zeigen, dass CHD4 – obwohl bei dieser speziellen Krebsart selbst nicht mutiert – essentiell für das Überleben der Zellen dieses Tumors ist. Denn CHD4 unterstützt den eigentlichen Tumortreiber bei dieser Krebserkrankung, den so genannten «Fusionstranskriptionsfaktor» PAX3-FOXO1, indem es bestimmte Gen-Regionen («super-enhancers») reguliert. Zudem fanden sie heraus, dass weitere bösartige Krebsformen nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen auf die tätige Hilfe von CHD4 angewiesen sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit erweitern die Kenntnis um die Rolle epigenetischer Kontrolle von Tumoren und sind insbesondere im Kontext von pädiatrischen Tumoren wichtig. Die Stilllegung der CHD4-Aktivität hat Potenzial, neue Therapieoptionen für pädiatrische Krebsformen zu erforschen.

NuRD subunit CHD4 regulates super-enhancer accessibility in rhabdomyosarcoma and represents a general tumor dependency. Joana G. Marques, Berkley E Gryder, Blaz Pavlovic, Yeonjoo Chung, Quy A Ngo, Fabian Frommelt, Matthias Gstaiger, Young Song, Katharina Benischke, Dominik Laubscher, Marco Wachtel, Javed Khan, Beat W Schäfer. eLife. 2020 Aug 3;9:e54993. doi: 10.7554/eLife.54993.

Pädiatrie

Bei Kopfwunden lieber kleben als nähen



Dr. Sonja Fontana

Universitäts-Kinderspital Zürich

Aufgeschlagene Knie, Platzwunden, Schnittverletzungen – all das gehört zu einem Kinderleben. Manche dieser Verletzungen bedürfen einer ärztlichen Versorgung, und die Wunden werden wenn nötig genäht oder geklebt. Was aber nicht wirklich bekannt ist: Zu welchen Narbenergebnissen führen geklebte Wunden langfristig?

Obwohl Wundversorgung zum Alltag eines jeden Spitals gehört, bietet die verfügbare Literatur zur Beantwortung dieser Frage keine ausreichende Beweislage. Also beschloss das Forschungsteam mit der Zürcher Kinderärztin, die Langzeitresultate von geklebten und genähten Wunden von Kindern in einem Forschungsprojekt umfassend zu untersuchen.

In einer prospektiven Kohortenstudie mit zwei Gruppen und insgesamt 230 Kindern wurde der Heilungsverlauf von geklebten und genähten Wunden im Kopfbereich miteinander verglichen. Dabei wurde die Beurteilung durch plastische Chirurgen vorgenommen. Nach zwei Kontrollen (ca. nach einer Woche und nach 6 bis 12 Monaten nach Verletzung) zeigten sich in beiden Gruppen gute ästhetische Narbenresultate und eine geringe Rate an Komplikationen. Die Hautklebung war für die Kinder sicher, weniger traumatisierend, erforderte weniger Sedation, war kostengünstiger und weniger zeitaufwändig. Damit sollte die Wundklebung unbedingt in Betracht gezogen, wenn nicht sogar in den meisten Situationen dem Nähen vorgezogen werden.

Die Resultate der Studie haben somit eine relevante, praktische Bedeutung für die Wundversorgung in der Kindernotfallstation und den Kinderarztpraxen.

[A Prospective Controlled Study on Long-Term Outcomes of Facial Lacerations in Children. Sonja Fontana, Clemens M Schiestl, Markus A Landolt, Georg Staubli, Sara von Salis, Kathrin Neuhaus, Christoph Mohr, Julia Elrod. Front. Pediatr. 2021 Feb 12;8:616151. doi: 10.3389/fped.2020.616151.](#)

PP-PFE-CHE-0451