



# Prix Pfizer de la Recherche

## Remise des prix 2012



### Invitation

Judi 2 février 2012, 17h00 à 18h15  
METROPOL, Fraumünsterstrasse 12, 8001 Zurich



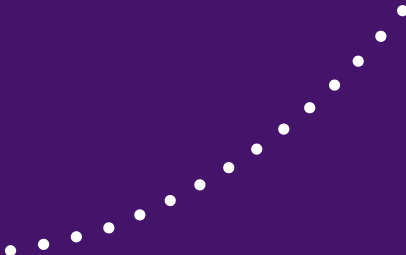
# La recherche, clé des médicaments du futur

Sans recherche, pas d'avancée médicale. Et sans avancée médicale, pas de nouvelles options thérapeutiques.

Comment répondre alors aux défis de santé majeurs auxquels la société fait face aujourd'hui ? De nombreuses questions demeurent sans réponse dans une variété de domaines thérapeutiques.

Développer la recherche d'innovations médicales, c'est le but que vise la Fondation du Prix Pfizer de la Recherche. Elle remet chaque année un des prix les plus importants pour la recherche médicale en Suisse.

Nous nous réjouissons et sommes fiers de décerner ce prix, **pour la 21<sup>e</sup> fois** déjà, à de jeunes scientifiques travaillant dans les quatre domaines proposés.



**Trois chercheuses** et **sept chercheurs** seront récompensés cette année pour leurs découvertes novatrices. Peut-être les résultats de leurs recherches fournissent-ils déjà des éléments de réponse à des questions en suspens qui touchent à la médecine. Nous sommes impatients de le savoir.

Nous vous convions cordialement à la cérémonie de remise des prix qui sera suivie d'un apéritif, le 2 février 2012.

Pour le Conseil de la fondation



Prof. Beat A. Michel



Prof. Bernard Waeber

# Programme

## 17 h 00 **Allocution et introduction**

Prof. Thomas Gasser  
Médecin-chef de la Clinique universitaire d'urologie  
de Bâle – Liestal et professeur ordinaire d'urologie  
à l'Université de Bâle

Intervenant invité

Dr Ralph Studer  
Managing Director Pfizer AG

## 17 h 10 **Présentation des lauréats et des travaux primés**

### **SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE, UROLOGIE ET NÉPHROLOGIE**

---

Dr Benedikt Weber, Dr Maximilian Y. Emmert  
« Fabrication et fonction de valves cardiaques  
vivantes injectables à base de moelle osseuse »  
Éloge des lauréats : Prof. Bernard Waeber

### **INFECTIOLOGIE, RHUMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

---

Dr Joana M. Santos  
« Le clivage intramembranaire de AMA1 pousse  
Toxoplasma à passer à un mode répliatif »  
Éloge de la lauréate : Prof. Werner Zimmerli

### **PRIX SPÉCIAL**

Dr Nicole Joller, Dr Stefan S. Weber  
« Comment les anticorps protègent contre les  
bactéries intracellulaires »  
Éloge des lauréats : Prof. Werner Zimmerli

## NEUROSCIENCES ET MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

---

Prof. Dimitri Van De Ville, Dr Juliane Britz  
« Notre cerveau : un chaos bien organisé avec une structure fractale »

Éloge des lauréats : Prof. Pierre Magistretti

## ONCOLOGIE

---

Dr Jean-Philippe Theurillat, Dr Stefan Christian Metzler  
« URI : un nouvel oncogène dans le cancer de l'ovaire »

Éloge des lauréats : Prof. Thomas Cerny

## PRIX SPÉCIAL

Dr Lukas Baitsch  
« Des cellules immunitaires épuisées dans les métastases de patients atteints d'un mélanome malin »

Éloge du lauréat : Prof. Wilhelm Krek

18 h 10

## Félicitations de tous les lauréats

Prof. Thomas Gasser, Dr Ralph Studer

Dès

18 h 15

## Apéritif



# Les lauréats et leurs travaux

## SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE, UROLOGIE ET NÉPHROLOGIE

### « Fabrication et fonction de valves cardiaques vivantes injectables à base de moelle osseuse »



Dr Benedikt Weber,  
Dr Maximilian Y. Emmert;  
Hôpital universitaire de Zurich

Le nombre d'affections valvulaires est en constante augmentation à travers le monde. La transformation démographique croissante, avec une proportion de plus en plus importante de personnes âgées, en est la cause principale. En revanche, on a enregistré de nets progrès en matière de traitement des affections valvulaires, et ce en particulier grâce à l'utilisation de nouvelles techniques chirurgicales minimales invasives. Mais en dépit de ces améliorations importantes dans le domaine du traitement interventionnel, on continue à être confronté à des limitations considérables dues aux matériaux utilisés pour le remplacement valvulaire. La calcification des prothèses implantées et le taux élevé de ré-opération sont considérés comme des causes importantes de la morbidité élevée enregistrée parmi les patients malades.

Dans le secteur de recherche de la « médecine régénérative », on essaie de fabriquer des prothèses vivantes, à base de cellules endogènes, qui ont la capacité de croître. Dans le cadre d'une étude, nous avons réussi à prélever des cellules de moelle osseuse, à les transférer sur une armature de base de valve cardiaque et, pendant la même séance, à les ré-implanter dans un modèle animal par une méthode chirurgicale minimale invasive.

Les valves cardiaques ainsi mises au point et implantées, pourraient, à l'avenir, permettre une nouvelle stratégie thérapeutique pour les patients atteints et aider à surmonter les restrictions actuelles liées aux matériaux utilisés pour le remplacement valvulaire.

---

Injectable living marrow stromal cell-based autologous tissue engineered heart valves: first experiences with a one-step intervention in primates. Benedikt Weber\*, Jacques Scherman\*, Maximilian Y. Emmert\*, Juerg Gruenfelder, Renier Verbeek, Mona Bracher, Melanie Black, Jeroen Kortsmits, Thomas Franz, Roman Schoenauer, Laura Baumgartner, Chad Brokopp, Irina Agarkova, Petra Wolint, Gregor Zünd, Volkmar Falk, Peter Zilla, Simon P. Hoerstrup. European Heart Journal 2011 doi: 10.1093/eurheartj/ehr059 (2011) \*equally contributed

## INFECTIOLOGIE, RHUMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

« Le clivage intramembranaire de AMA1 pousse *Toxoplasma* à passer à un mode réplicatif »

Dr Joana M. Santos ;  
Université de Genève

Tous les parasites apicomplexes, y compris *Toxoplasma gondii*, l'agent de la toxoplasmose, et *Plasmodium*, le parasite de la malaria, envahissent activement les cellules-hôtes. Immédiatement après la fin de l'invasion, ils commencent la réplication. Alors qu'on connaît bien les mécanismes impliqués dans la motilité et l'invasion parasitaires, on ne connaissait rien concernant les signaux qui gouvernent l'initiation de la réplication une fois que le parasite est intracellulaire.

Nous avons utilisé l'expression conditionnelle d'un mutant ROM4 de *Toxoplasma* pour montrer que l'activité de ROM4 est nécessaire à la réplication du parasite. L'expression transgénique de la partie cytoplasmique clivée de AMA1 seul – issu soit du AMA1 de *Toxoplasma* ou de son orthologue *Plasmodium* – a entraîné une inversion fonctionnelle de l'« arrest phenotype », rétablissant entièrement la capacité de réplication des parasites. Nos découvertes impliquent un clivage intramembranaire de AMA1 dans une voie de transduction du signal nécessaire à l'activation de la réplication du parasite une fois qu'il est entré dans sa cellule-hôte.

Cette étude a fourni les premières informations mécanistiques sur la manière dont le parasite est activé pour entrer en phase de réplication de son cycle de vie et a établi un nouveau concept en matière de biologie cellulaire des apicomplexes, dans le cadre duquel les protéines impliquées dans l'invasion sont également impliquées dans un signal qui gouverne le passage d'un mode invasif à un mode réplicatif.

---

Intramembrane cleavage of AMA1 triggers *Toxoplasma* to switch from an invasive to a replicative mode. Joana M. Santos, David J.P. Ferguson, Michael J. Blackman, Dominique Soldati-Favre. *Science*, Vol 331, pp 473–477 (2011)

# Les lauréats et leurs travaux

## INFECTIOLOGIE, RHUMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

### PRIX SPÉCIAL

#### « Comment les anticorps protègent contre les bactéries intracellulaires »



Dr Nicole Joller,  
Dr Stefan S. Weber;  
ETH Zurich

Les anticorps jouent un rôle important dans la défense contre les infections aiguës ou en tant qu'élément protecteur après des vaccinations. Ils influencent le contrôle des agents pathogènes par leur neutralisation, la détection des agents pathogènes en vue de leur destruction par le système immunitaire et l'inactivation de toxines bactériennes. Nous avons réussi à identifier un mécanisme supplémentaire par lequel des anticorps peuvent empêcher la réplication de bactéries intracellulaires.

Les bactéries intracellulaires ont développé différentes stratégies pour échapper à la dégradation dans la cellule-hôte. Ainsi, par ex. les salmonelles, les mycobactéries ou les légionelles peuvent introduire des protéines effectrices dans les cellules-hôtes pour combattre activement toute dégradation dans la cellule.

Notre travail a permis de montrer que les anticorps abolissent ces stratégies bactériennes et redirigent les bactéries dans les compartiments intracellulaires où elles sont dégradées. Ainsi, les anticorps, qui sont situés en dehors de la cellule, protègent également contre les infections causées par des bactéries intracellulaires.

Cette nouvelle découverte contribue à la compréhension de la fonction protectrice des anticorps et constitue la base pour établir des stratégies de vaccination contre les agents pathogènes intracellulaires.

---

Antibodies protect against intracellular bacteria by Fc receptor-mediated lysosomal targeting. Nicole Joller\*, Stefan S Weber\*, Andreas J Müller, Roman Spörri, Petra Selchow, Peter Sander, Hubert Hilbi, Annette Oxenius; Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Nov 23; 107(47):20441–6  
\*equally contributed



## NEUROSCIENCES ET MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

« Notre cerveau :  
un chaos bien organisé avec  
une structure fractale »

Prof. Dimitri Van De Ville,  
Dr Juliane Britz ;  
EPFL et Université de Genève

Les mécanismes neuronaux sous-jacents à la conscience restent encore très mal compris. Beaucoup ont essayé d'en saisir les fondements en élaborant des modèles théoriques, mais cette étude a identifié un principe organisationnel fondamental de l'activité neuronale qui peut expliquer l'émergence de pensées conscientes.

La topographie du champ électrique généré par le cerveau et mesuré sur le scalp montre de brèves périodes de stabilité d'environ 100 ms, ce qui définit les micro-états cérébraux, également considérés comme les « atomes de la pensée ». En s'appuyant sur des enregistrements EEG-IRMf simultanés au repos et sur une analyse mathématique avancée, nous avons démontré de manière convaincante que les séquences des micro-états révèlent une dynamique monofractale, c-à-d que la syntaxe des micro-états est similaire à différentes échelles temporelles. Ce lien explique pourquoi les micro-états en EEG peuvent être liés aux oscillations lentes d'IRMf d'environ 10 sec.

Cette organisation fractale suggère également que le cerveau opère à l'état critique, ce qui lui permet une réorganisation rapide et un traitement efficace de l'information – le prérequis fondamental pour la perception, la cognition et finalement la conscience. Nos futures recherches se focaliseront sur la valeur diagnostique potentielle des perturbations de ces micro-états pour différentes maladies mentales.

---

EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. Dimitri Van De Ville, Juliane Britz, Christoph M. Michel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 107, p. 18179–18184, Oct 19, 2010

# Les lauréats et leurs travaux

## ONCOLOGIE

### « URI : un nouvel oncogène dans le cancer de l'ovaire »



Dr Jean-Philippe Theurillat,  
Dr Stefan Christian Metzler;  
ETH Zurich et Hôpital universitaire  
de Zurich

L'apoptose, la mort cellulaire programmée, est un processus important dans l'organisme, car il lui permet de dégrader de manière ciblée les cellules qui ont subi une transformation maligne. L'inhibition de l'apoptose constitue, par conséquent, un processus central dans le développement du cancer, qui entraîne souvent aussi une résistance ultérieure des cellules tumorales à la chimiothérapie.

Nous avons trouvé une amplification du gène URI dans un groupe de cancers de l'ovaire, ce qui signifie qu'au lieu d'exister deux fois, comme c'est le cas dans les cellules saines, le gène existe plusieurs fois dans les cellules tumorales. Ceci entraîne un renforcement de l'expression de la protéine URI. En règle générale, les tumeurs avec amplification URI sont très agressives et présentent une résistance accrue au traitement par cisplatine. Lorsqu'on a empêché l'expression d'URI dans des cellules avec ou sans amplification génique par des méthodes issues de la biologie cellulaire et de la biochimie, seules les cellules dans lesquelles URI était amplifié mourraient. Apparemment, les cellules amplifiées ont développé une dépendance typique des oncogènes pour URI.

Cette fonction oncogénique de la protéine URI représente un nouveau mécanisme montrant comment les cellules du cancer de l'ovaire peuvent augmenter leur survie et suggère qu'URI pourrait être un point d'attaque intéressant pour une thérapie moléculaire.

---

URI is an oncogene amplified in ovarian cancer cells and is required for their survival. Jean-Philippe Theurillat\*, Stefan Christian Metzler\*, Nico Henzi, Nabil Djouder, Marianne Helbling, Anna-Kathrin Zimmermann, Francis Jacob, Alex Soltermann, Rosmarie Caduff, Viola Heinzelmann-Schwarz, Holger Moch\*, Wilhelm Krek\*; Cancer Cell. 2011 Mar 8; 19(3):317-32  
\* equally contributed

## ONCOLOGIE

## PRIX SPÉCIAL

## « Des cellules immunitaires épuisées dans les métastases de patients atteints d'un mélanome malin »



Dr Lukas Baitsch ;  
Université de Lausanne

De nouveaux vaccins peuvent induire des réponses immunitaires relativement fortes chez des patients atteints d'un mélanome malin, et ce par activation de cellules immunitaires (appelées lymphocytes T). Contrairement aux lymphocytes T présents dans le sang, les lymphocytes T des tissus tumoraux présentent des troubles fonctionnels susceptibles d'entraîner une croissance tumorale libre.

L'objectif de notre travail était de découvrir les raisons des différences fonctionnelles entre les lymphocytes T du sang et ceux présents dans les tissus tumoraux, et ce au niveau moléculaire. L'analyse comparative de l'expression de tous les gènes dans les lymphocytes T nous a permis de montrer que les cellules spécifiques des tumeurs présentes dans le sang étaient effectivement fonctionnelles, à l'instar des cellules fonctionnelles spécifiques des virus. Nous avons parallèlement découvert que les cellules spécifiques des tumeurs présentes dans le tissu tumoral se trouvaient dans un état dit « d'épuisement », à l'instar des cellules dans les infections chroniques (par ex., hépatite, VIH) avec des troubles connus de l'immunité médiée par les lymphocytes T. Cet état « d'épuisement » est étroitement associé à certaines modifications moléculaires, telles que par exemple l'expression accrue de récepteurs négatifs des lymphocytes T.

Nos résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour développer des immunothérapies qui agiront contre ces facteurs moléculaires pour permettre le développement d'une réponse immunitaire forte contre la tumeur.

---

Exhaustion of tumor-specific CD8<sup>+</sup> T cells in metastases from melanoma patients. Lukas Baitsch, Petra Baumgaertner, Estelle Devèvre, Sunil K. Raghav, Amandine Legat, Leticia Barba, Sébastien Wieckowski, Hanifa Bouzourene, Bart Deplancke, Pedro Romero, Nathalie Rufer, and Daniel E. Speiser; *J Clin Invest.* 2011;121(6):2350–2360.

# Généralités sur la Fondation

## Fondation du Prix Pfizer de la Recherche

La Fondation du Prix Pfizer de la Recherche, créée en 1991, est l'expression de l'engagement de la maison Pfizer dans la recherche pharmaceutique. Quatre années de suite, un prix a été décerné dans le domaine de la recherche cardiovasculaire. En 1995, le Conseil de la Fondation et les fondateurs ont décidé d'étendre l'attribution de ce prix à d'autres domaines de recherche.

La Fondation décerne quatre prix sur la proposition de commissions scientifiques indépendantes. Conformément au but de la Fondation, ces prix sont destinés à promouvoir la recherche suisse. Dans chaque domaine, un travail de recherche clinique ou un travail de recherche fondamentale jugé remarquable est récompensé.

## Commissions scientifiques

Les commissions scientifiques sont composées de chercheurs et de cliniciens occupant une position importante en Suisse. Elles sont actuellement présidées par les personnes suivantes :

### SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE, UROLOGIE ET NÉPHROLOGIE

Prof. Bernard Waeber, Prof. Thomas Gasser

### INFECTIOLOGIE, RHUMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Prof. Beat A. Michel, Prof. Werner Zimmerli

### NEUROSCIENCES ET MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Prof. Pierre Magistretti, Prof. Christian W. Hess

### ONCOLOGIE

Prof. Thomas Cerny, Prof. Wilhelm Krek

## Fondation du Prix Pfizer de la Recherche

c/o Pfizer AG  
Postfach  
CH-8052 Zürich  
[www.prixpfizer.ch](http://www.prixpfizer.ch)