

Stiftung Pfizer Forschungspreis



Pfizer Forschungspreis

Preisverleihung 2013



Einladung

Donnerstag, 7. Februar 2013, 17.00–18.30 Uhr
METROPOL, Fraumünsterstrasse 12, 8001 Zürich



Forschung fördern – Schritt für Schritt

Forschung bedeutet Fortschritt und steht für die Innovationsfähigkeit unseres Landes. Die Medizin lebt von der Forschung und kann dadurch stets neue und bahnbrechende Erfolge in der Erkennung und der Behandlung von Krankheiten verzeichnen.

Doch wie entsteht Fortschritt – und wie können wir diesen fördern? **Schritt für Schritt** gehen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vor, um komplexe Fragestellungen zu lösen. Schritt für Schritt gelangen wir damit zu einzigartigen Erkenntnissen. Schritt für Schritt verhelfen uns diese gewonnenen Erkenntnisse zu medizinischen Innovationen und motivieren, weiter zu forschen.

Genau so wie Forschung ein schrittweises Vorgehen bedeutet, führt die Stiftung Pfizer Forschungspreis ihre langjährige Tradition fort und ist stolz, zum **22. Mal** herausragende Arbeiten in der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung auszuzeichnen. Damit fördert die Stiftung talentierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie den Forschungsstandort Schweiz.

Vier Forscherinnen und fünf Forscher werden an der nächsten Preisverleihung am 7. Februar 2013 für ihre zukunftsweisenden Erkenntnisse geehrt. Zur feierlichen Preisverleihung und zum anschließenden Apéro sind Sie herzlich eingeladen. Wir freuen uns auf Sie.

Für den Stiftungsrat



Prof. Wilhelm Krek



Prof. Bernard Waeber

Programm

17.00 Uhr **Begrüssung und Einleitung**

Prof. Thomas Gasser

Chefarzt Urologische Universitätsklinik Basel – Liestal
und ordentlicher Professor für Urologie an der
Universität Basel

Dr. iur. Thomas Heiniger

Regierungsrat und Gesundheitsdirektor Kanton Zürich

Dr. Ralph Studer

Managing Director Pfizer AG

17.10 Uhr **Vorstellung der Preisträger und ihrer prämierten Arbeiten**

HERZKREISLAUF, UROLOGIE UND NEPHROLOGIE

Dr. Amélie Sabine, Prof. Tatiana V. Petrova

«Neue Erkenntnisse über Bildung und Erhalt von
Lymphklappen»

Würdigung der Preisträgerinnen: Prof. Paul Erne

Dr. Stefano Rimoldi

«Höheres Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen bei
Retortenbabys?»

Würdigung des Preisträgers: Prof. Paul Erne

INFEKTILOGIE, RHEUMATOLOGIE UND IMMUNOLOGIE

Dr. Weldy V. Bonilla

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

Würdigung der Preisträgerin: Prof. Adriano Fontana

NEUROWISSENSCHAFTEN UND ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS

Dr. Johannes J. Letzkus

«Die Hirnrinde ist entscheidend am emotionalen
Lernen beteiligt»

Würdigung des Preisträgers: Prof. Pierre Magistretti

Dr. Dario Cazzoli, PD Dr. Thomas Nyffeler

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

Würdigung der Preisträger: Prof. Pierre Magistretti

BEREICH ONKOLOGIE

Dr. Albert Santamaria Martínez

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

Würdigung des Preisträgers: Prof. Richard Herrmann

Dr. Olga Shakhova

«Steuer-Gen im Melanom identifiziert»

Würdigung der Preisträgerin: Prof. Richard Herrmann

18.20 Uhr **Beglückwünschung aller Preisträger**

Prof. Thomas Gasser, Dr. Ralph Studer

ab 18.30 Uhr **Apéro**



Preisträger und ihre Arbeiten

HERZKREISLAUF, UROLOGIE UND NEPHROLOGIE

«Neue Erkenntnisse über Bildung und Erhalt von Lymphklappen»



Dr. Amélie Sabine,
Prof. Tatiana V. Petrova;
Universität Lausanne und EPFL

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 Lymphödemem sowie für die Behandlung von Krebs oder entzündlichen Erkrankungen wichtig.

Unserer 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 Lymphödemem. 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, Hélène Maby-El Hajjami, Muriel Jaquet, René H agerling, Cathrin Pollmann, Damien Bebbber, Anna Pfenniger, Naoyuki Miura, Olivier Dormond, Jean-Marie Calmes, Ralf H. Adams, Taji Mäkinen, Friedemann Kiefer, Brenda R. Kwak, Tatiana V. Petrova. *Developmental Cell*. 2012;22(2):430–445.

HERZKREISLAUF, UROLOGIE UND NEPHROLOGIE

«Höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Retortenbabys?»



Dr. Stefano Rimoldi;
Universitätsspital Bern

Seit mehr als drei Jahrzehnten erlaubt die künstliche Befruchtung unfruchtbarer 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 Gef assfunktion 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 Jungfrauojoch (3450 m.  . M.) um 30 Prozent höher.

Mit dieser Studie konnten wir erstmals wissenschaftlich zeigen, dass die künstliche Befruchtung zu einer allgemeinen Störung der Gef assfunktion 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.

Preisträger und ihre Arbeiten

INFEKTOLOGIE, RHEUMATOLOGIE UND IMMUNOLOGIE

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



Dr. Weldy V. Bonilla;
Universität Genf

Virusinfektionen verursachen Geweschaden 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 «fremd-artige 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 Substanz 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.

NEUROWISSENSCHAFTEN UND ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS

«Die Hirnrinde ist entscheidend am emotionalen Lernen beteiligt»



Dr. Johannes J. Letzkus;
Friedrich Miescher Institute Basel

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.

Preisträger und ihre Arbeiten

NEUROWISSENSCHAFTEN UND ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS

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



Dr. Dario Cazzoli,
PD Dr. Thomas Nyffeler;
Inselspital Bern und Kantonsspital Luzern

Linksseitige Wahrnehmungsausfälle sind nach einer Schädigung der rechten Hirnhälfte weitverbreitet. Dieser «Spatiale Neglect» 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.

ONKOLOGIE

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



Dr. Albert Santamaria Martínez;
EPFL

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*, Iliaria 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.

Preisträger und ihre Arbeiten

ONKOLOGIE

«Steuer-Gen im Melanom identifiziert»



Dr. Olga Shakhova;
Universität Zürich

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 Blunski, 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.





Allgemeine Informationen zur Stiftung

Stiftung Pfizer Forschungspreis

Die Stiftung Pfizer Forschungspreis wurde 1991 als Ausdruck des Engagements der Firma Pfizer in der pharmazeutischen Forschung gegründet. Während vier Jahren wurden entsprechende Preise im Bereich Herzkreislauf vergeben. 1995 entschlossen sich Stiftungsrat und Stifter, den Bereich der zu prämierenden Forschungsrichtungen wesentlich zu erweitern.

Die Stiftung vergibt auf Antrag von entsprechenden unabhängigen wissenschaftlichen Kommissionen Preise in vier Bereichen. Dem Stiftungszweck entsprechend soll dadurch die Forschung in der Schweiz gefördert werden. In jedem Bereich wird jeweils eine herausragende Arbeit der Grundlagenforschung sowie der klinischen Forschung ausgezeichnet.

Wissenschaftliche Kommissionen

Die wissenschaftlichen Kommissionen setzen sich aus führenden Wissenschaftlern der Schweiz zusammen und werden zur Zeit von folgenden Exponenten geleitet:

HERZKREISLAUF, UROLOGIE UND NEPHROLOGIE

Prof. Bernard Waeber, Prof. Thomas Gasser

INFEKTIOLOGIE, RHEUMATOLOGIE UND IMMUNOLOGIE

Prof. Werner Zimmerli, Prof. Adriano Fontana

NEUROWISSENSCHAFTEN UND ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS

Prof. Pierre Magistretti, Prof. Christian W. Hess

ONKOLOGIE

Prof. Thomas Cerny, Prof. Wilhelm Krek

Stiftung Pfizer Forschungspreis

c/o Pfizer AG

Postfach

CH-8052 Zürich

www.pfizerforschungspreis.ch