

Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2008

Bereich: Grundlagenforschung Herzkreislauf



Dr. André Brändli,
ETH Zürich



Dr. Roland Kälin,
ETH Zürich

Bedeutung des Apelin/APJ Signalwegs für die Blutgefässbildung in Wirbeltierembryonen und Gehirntumoren

Der Apelin/APJ Signalweg besteht im Kern aus dem von Zellen ausgeschiedenen Signalmolekül Apelin und seinem G-Protein gekoppelten Rezeptor APJ, welcher auf Blutgefässzellen vorgefunden wird. Die Aktivierung des Signalwegs wird durch die Bindung von Apelin an APJ ausgelöst. Die Rolle dieses Signalwegs bei der Blutgefässbildung war bis anhin jedoch weitgehend unbekannt. Unsere Untersuchungen lieferten nun erste Hinweise, dass die Apelin und APJ Gene während der Bildung neuer Blutgefässe aktiviert werden. Dies konnte

sowohl in *Xenopus* Kaulquappen als auch in Maus-Embryonen und menschlichen Blutgefässzellen nachgewiesen werden, was auf einen alten, während der Evolution der Wirbeltiere unverändert gebliebenen, Signalweg hinweist.

Ferner zeigten unsere Untersuchungen von Gehirntumorbiopsien, dass der Apelin/APJ Signalweg auch eng mit der pathologischen Blutgefässbildung verknüpft ist. Mittels funktioneller Studien in Kaulquappen konnten wir nachweisen, dass Apelin und APJ für die Blutgefässbildung notwendig sind. Funktionsgewinn-Experimente zeigten ferner, dass Apelin die vorzeitige Gefässbildung in Kaulquappen auslösen kann. Schliesslich konnten wir anhand von menschlichen Zellkulturen den Nachweis erbringen, dass Apelin die Wanderung von Blutgefässzellen stimuliert. Zusammenfassend zeigen unsere Arbeiten, dass der Apelin/APJ Signalweg sowohl bei embryonalen als auch pathologischen Blutgefässbildungsprozessen tätig ist.

Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumor angiogenesis. Roland E. Kälin, Martin P. Kretz, Andrea M. Meyer, Andreas Kispert, Frank L. Heppner, André W. Brändli; *Dev. Biol.* 305:599-614 (2007)

Bereich: Grundlagenforschung Rheumatologie und Immunologie



Prof. Daniela Finke,
Universität Basel



Dr. Dominik Meier,
Universität Basel

Interleukin 7 steuert die Entwicklung normaler und ektopter Lymphorgane

Die Lymphknoten, die Milz und die Peyer'schen Plaques des Darmes haben die Funktion von Filterorganen für Infektionserreger. Nun konnten Basler Forscherinnen und Forscher um Prof. Daniela Finke den Wachstums- und Differenzierungsfaktor Interleukin 7 als Schlüsselmolekül zur Bildung dieser wichtigen Lymphorgane identifizieren. Besteht ein Überangebot an Interleukin 7, werden zusätzliche Peyer'sche Plaques und Lymphknoten gebildet.

Die Forscher konnten zeigen, dass Interleukin 7 ein entscheidender Überlebensfaktor für Zellen des Immunsystems ist, welche die Bildung und Organisation von lymphatischem Gewebe regulieren. Bei einem Überangebot an Interleukin 7 entstehen zusätzlich lymphatische Gewebe in Organen, die von Autoimmunkrankheiten betroffen sind. Bei Autoimmunkrankheiten wie z.B. Diabetes werden körpereigene Gewebe durch das Immunsystem angegriffen. Dabei kommt es häufig zur Neubildung von ektopten Lymphorganen, die die Immunreaktion gegen den eigenen Körper unterstützen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen erstmals, dass Interleukin 7 ein Schlüssel-faktor bei der Bildung von normalem wie auch ektoptem Lymphgewebe ist. Eine gezielte Blockade von Interleukin 7 könnte damit ein wichtiger Therapieansatz für die Behandlung von Autoimmunkrankheiten sein.

Ectopic lymphoid-organ development occurs through Interleukin 7-mediated enhanced survival of lymphoid-tissue-inducer cells. Dominik Meier*, Caroline Bornmann*, Stephane Chappaz, Sandrine Schmutz, Luc A. Otten, Rhodri Ceredig, Hans Acha-Orbea, Daniela Finke; *Immunity* 26:643-654 (2007); * equally contributed

Bereich: Klinische Forschung Rheumatologie und Immunologie



Dr. Fabio Martinon,
Universität Lausanne

Molekulare Mechanismen der bei Gicht auftretenden Entzündung

Die Gicht ist eine bereits seit der Antike bekannte Form von Arthritis, die durch einen erhöhten Harnsäurespiegel im Organismus gekennzeichnet ist. Die überschüssige Harnsäure bildet Kristalle, die sich in verschiedenen Körperteilen wie in der grossen Zehe, aber auch im Fussknöchel, im Knie, in der Hand, im Handgelenk und im Ellbogen ablagern. Diese Harnsäurekristalle lösen eine akute Entzündung aus, die mit sehr starken Schmerzen, einer Schwellung und einer Berührungsempfindlichkeit in der betroffenen Region einhergeht.

In unserer Arbeit konnten wir die wichtige Rolle des molekularen Komplexes «Inflammasom» für den Nachweis von Harnsäurekristallen aufzeigen. Das Inflammasom ist ein molekularer Komplex, der in gewissen Zellen des Immunsystems vorliegt und eine wichtige Rolle bei der Erkennung von pathogenen Bakterien spielt. Beim Erkennen von Harnsäurekristallen interpretiert das Inflammasom dieses Signal als ein Gefahrensignal. Als Reaktion auf diese Gefahr aktiviert das Inflammasom ein Alarmmolekül, das Interleukin 1, welches sofort eine äusserst komplexe Entzündungskettenreaktion auslöst, die eine ganze Vielzahl von Alarmsignalen mobilisiert. Im Falle der Gicht ist diese Aktivierung zu stark, so dass die Gefahrenantwort ausser Kontrolle gerät und eine äusserst starke Entzündung auftritt, die für die charakteristischen Entzündungsschübe der Gicht verantwortlich ist.

Die Entdeckung der Beteiligung des Inflammasoms bringt sehr wichtige Informationen über die Biologie der Gicht und zeigt gleichzeitig neue, sehr spezifische und äusserst interessante molekulare Ziele auf, um bei dieser Erkrankung die ersten Phasen der Entzündungsreaktion zu blockieren.

Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Fabio Martinon, Virginie Pétrilli, Annick Mayor, Aubry Tardivel, Jürg Tschopp; Nature 440:237-241 (2006)

Bereich: Grundlagenforschung Infektiologie



Dr. Rajesh Jayachandran,
Universität Basel



Dr. Varadharajan
Sundaramurthy,
Universität Basel

Das Überleben von *M. tuberculosis* ist von der Coronin 1-vermittelten Aktivierung von Calcineurin abhängig

Das Mycobacterium tuberculosis tötet weiterhin mehr als 2 Millionen Menschen pro Jahr. Während Bakterien normalerweise durch Makrophagen aufgenommen und anschliessend in den Lysosomen abgebaut werden, kann *M. tuberculosis* in den angeborenen Immunabwehrzellen über längere Zeit überleben, indem es sich stattdessen in Phagosomen aufhält.

Eine der Überlebensstrategien dieser Pathogene besteht darin, das leukozytenspezifische Protein Coronin 1 (das auch als TACO bezeichnet wird) zu rekrutieren und zurückzuhalten, um dadurch den mycobakteriellen phagosomalen Transport zu den Makrophagen-Lysosomen zu blockieren.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass Coronin 1 die calciumabhängige Phosphatase Calcineurin aktiviert und dabei die Weitergabe der Mycobakterien an die Lysosomen blockiert. Erstaunlicherweise führt die Behandlung von infizierten Makrophagen mit den Calcineurinhemmern Cyclosporin A oder FK506 zur Weitergabe an die Lysosomen und zur intrazellulären Zerstörung der Mycobakterien. Diese Resultate belegen eine Funktion des Calcineurins bei der Regulierung der Phagosomen-Lysosomen-Fusion nach einer Infektion mit Mycobakterien. Diese Erkenntnisse könnten die Entwicklung von neueren Strategien zur Bekämpfung der Tuberkulose ermöglichen.



Dr. Jan Massner,
Universität Basel

Survival of mycobacteria in macrophages is mediated by coronin 1 dependent activation of calcineurin. Rajesh Jayachandran, Varadharajan Sundaramurthy, Benoit Combaluzier, Philipp Mueller, Hannelie Korf, Kris Huygen, Toru Miyazaki, Imke Albrecht, Jan Massner, Jean Pieters; Cell 130:37-50 (2007)

Bereich: Grundlagenforschung Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Thomas Nevian,,
Universität Bern



Dr. Matthew E. Larkum,
Universität Bern

Eigenschaften von basalen Dendriten

Jedes der 14 Milliarden kortikalen Neuronen besitzt einen ausgeklügelten dendritischen Baum, welcher den Grossteil seiner Membran aufnimmt und die Eingangsregion für elektrische Signale darstellt. In unseren Experimenten wurde die Rolle der sehr feinen basalen Dendriten bei der Signalintegration von grossen Pyramidenneuronen untersucht, welche die wichtigsten Ausgabezellen des Kortex sind, die eine Verhaltensantwort direkt beeinflussen können. Die basalen Dendriten konnten bis anhin nicht mit elektrischen Aufzeichnungsmethoden untersucht werden, da sie wegen ihrer

geringen Grösse in einem herkömmlichen Mikroskop unsichtbar sind.

Unsere Entwicklung eines neuen bildgebenden Verfahrens zur Sichtbarmachung dieser kleinsten, aber zahlenmässig wichtigsten Strukturen machte es uns möglich, an diesen Dendriten feinste Pipetten anzubringen und auf diese Weise deren Rechenfunktion aufzuklären.

Es ergaben sich zwei unerwartete Erkenntnisse: Die basalen Dendriten, welche den Hauptteil der Eingaben aufnehmen, übermitteln diese den Axonen, also den Ausgaben erzeugenden Regionen, nicht sehr gut. Allerdings haben sich diese Regionen beim Rechenprozess als unglaublich aktive Komponenten herausgestellt, die eine ganze Vielfalt von nicht-linearen elektrischen Ereignissen erzeugen. Dies stellt die herkömmliche Vorstellung, wie Neuronen Eingaben in Ausgaben umwandeln, auf den Kopf und bedeutet, dass die wichtigsten Neuronen des Gehirns zu einer weit grösseren Rechenkomplexität fähig sind als bisher angenommen wurde.

Properties of basal dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a direct patch-clamp recording study. Thomas Nevian, Matthew E. Larkum, Alon Polsky, Jackie Schiller; Nat. Neurosci.10:206-214 (2007)

Bereich: Klinische Forschung Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Daria Knoch,
Universität Zürich

Die Rolle des Stirnhirns bei der Implementierung sozialer Normen

Zivilisiertes Zusammenleben erfordert die Einhaltung sozialer Normen. Die Einhaltung solcher Normen wird unter anderem dadurch sichergestellt, dass Menschen bereit sind, Normverletzer gegebenenfalls auf eigene Kosten zu bestrafen. Ein solches Verhalten setzt die Fähigkeit zur Kontrolle eigennütziger Interessen voraus. Bisherige Ergebnisse aus Studien mit bildgebenden Verfahren deuten auf eine enge Korrelation zwischen vorderem Stirnlappen und dieser Art Selbstkontrolle.

Zur Untersuchung eines möglichen kausalen Zusammenhangs benützten wir die Methode der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation, um die neuronale Erregbarkeit des Stirnlappens zu mindern. Wir untersuchten, wie sich das Entscheidungsverhalten von Gesunden, die auf unfaires Verhalten eines andern Menschen reagieren mussten, mittels Hirnstimulation verändern lässt. Probanden, bei denen die neuronale Erregbarkeit des Stirnlappens gemindert wurde, waren weit weniger in der Lage, ihren materiellen Eigennutz zu Gunsten fairen Verhaltens aufzugeben als Probanden, die nur scheinstimuliert wurden. Es ist damit gelungen, die wichtige Rolle des vorderen Stirnlappens bei der Einhaltung von Fairnessnormen direkt nachzuweisen und mögliche Zukunftsperspektiven für die Behandlung von Impulskontrollstörungen aufzuzeigen.

Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. Daria Knoch, Alvaro Pascual-Leone, Kaspar Meyer, Valerie Treyer, Ernst Fehr; Science 314:829-832 (2007)

Bereich: Grundlagenforschung Urologie und Nephrologie



Dr. Cyrill A. Rentsch,
Universität Bern

Der Prostatakrebs zerstört die Bremse der Knochenbildung

Der Prostatakrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes in der Schweiz. Trotz intensiver Suche und Behandlung der Erkrankung sterben jedes Jahr unverändert 1500 Männer daran. Die grosse Mehrheit dieser Männer erleidet im Verlauf einen Befall ihrer Knochen durch den Prostatakrebs. Dabei bewirkt dieser durch Wechselwirkungen Störungen im Knochenaufbau. Die Folgen sind Schmerzen und Knochenbrüche. Die Erforschung der Wechselwirkung zwischen Krebs und Knochen ist daher für diese Patienten im Hinblick auf neue Therapieoptionen von grosser Wichtigkeit.

Der Knochenbefall beim Prostatakrebs unterscheidet sich gegenüber anderen Krebsformen: Wo es bei diesen zur Auflösung des Knochens kommt, entsteht beim Prostatakrebs überschüssendes, brüchiges Knochenwachstum. In einem Tiermodell konnten wir zeigen, dass die überschüssende Knochenbildung auf einer fehlenden Produktion eines Hemmstoffes (Noggin) beruht, der in anderen Krebsformen zur Auflösung des Knochens beiträgt. Dieses Resultat revolutioniert die bisherige Meinung über die Entstehung der überschüssenden Knochenbildung durch Prostatakrebs und stellt einen neuen therapeutischen Ansatz in der Behandlung dieser fatalen Erkrankung dar.

Lack of noggin expression by cancer cells is a determinant of the osteoblast response in bone metastases. Ruth Schwaninger*, Cyrill A. Rentsch*, Antoinette Wetterwald, Geertje van der Horst, Rutger L. van Bezooijen, Gabri van der Pluijm, Clemens W. G. M. Löwik, Karin Ackermann, Walter Pyerin, Freddie C. Hamdy, George N. Thalmann, Marco G. Cecchini; Am. J. Pathol. 170:160-175 (2007); * equally contributed

Bereich: Klinische Forschung Urologie und Nephrologie



Dr. Stefan Schaub,
Universitätsspital Basel



Gideon Hönger,
Universitätsspital Basel

Immunologische Risikostratifizierung vor der Nierentransplantation mittels virtuellem Crossmatch

Frühe Antikörper-vermittelte Abstossungen werden zum grossen Teil durch Spender spezifische HLA-Antikörper verursacht und führen trotz aggressiver Therapie häufig zum Transplantatverlust. Bisher wurden Zell-basierende Methoden benutzt, um das Vorhandensein von Spender-spezifischen HLA-Antikörpern in sogenannten Crossmatch-Tests zu bestimmen. Diese Tests haben jedoch eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität.

Dank der Entwicklung von flow-cytometrisch messbaren «beads», die nur ein HLA-Antigen tragen, lässt sich heute die Spezifität der HLA-Antikörper sehr sensitiv bestimmen. Vergleicht man die HLA-Typisierung des Spenders mit den HLA-Antikörpern des Empfängers, kann man das Vorhandensein von Spender-spezifischen HLA-Antikörpern virtuell bestimmen (= virtueller Crossmatch) ohne einen Zell-basierenden Crossmatch-Test durchführen zu müssen.

Unser Transplantationszentrum ist weltweit das Erste, das ein prospektives virtuelles Crossmatching zur Risikostratifizierung bei Nierentransplantatempfängern durchgeführt hat. Die Studie hat gezeigt, dass das virtuelle Crossmatching als Risikostratifizierung den Zell-basierenden Tests überlegen ist, eine individuelle Anpassung der Immunsuppression erlaubt und somit die Rate von frühen Antikörper-vermittelten Abstossungen verringern kann.

Pretransplant risk assessment in renal allograft recipients using virtual crossmatching. Denise Biemann, Gideon Hönger, Doris Lutz, Michael J. Mihatsch, Jürg Steiger, Stefan Schaub; Am. J. Transplant. 7:626-632 (2007)

Bereich: Grundlagenforschung Onkologie



Dr. Andreas Wicki,
Universität Basel



Dr. François Lehembre,
Universität Basel

Podoplanin und Tumorinvasion

Das Kennzeichen bösartiger Tumoren ist ein invasives und destruktives Wachstum sowie die Bildung von Metastasen. Die mikroskopische Untersuchung von Gewebsschnitten invasiver Tumoren hat gezeigt, dass zwei Mechanismen der Tumorzellinvasion bestehen: Entweder lösen sich einzelne Zellen aus dem Tumorverband und wandern aus (Einzelzellinvasion), oder eine geschlossene Front von Tumorzellen wächst als Gruppe ins umgebende Gewebe ein (kollektive Invasion). In beiden Fällen wird das gesunde Gewebe durch das Vordringen des Tumors zerstört.

Die kollektive Invasion ist oft bei Plattenepithelkarzinomen der Haut, der Speiseröhre oder der Lunge anzutreffen, kommt aber auch bei Darmkrebs vor. Die Signalwege, die zu dieser bei Patienten häufigen Invasionsform führen, sind bisher kaum bekannt.

In unserer Arbeit haben wir gezeigt, dass die Expression von Podoplanin, einem kleinen Protein, das in der Zellmembran verankert ist, auf der Zellmembran von Tumorzellen zu einer kollektiven Invasion führen kann. Eine kollektive Invasion kann nur entstehen, wenn Zelladhäsionsmoleküle, wie z.B. E-cadherin, von der Zelle exprimiert werden und die Zellen auch auf der Wanderung aneinander haften. Die Erforschung dieser verschiedenen Invasionsformen spielt für die Therapie eine Rolle, da Einzelzell- und kollektive Invasion auf jeweils andere Medikamente ansprechen.

Tumor invasion in the absence of epithelial-mesenchymal transition: podoplaninmediated remodeling of the actin cytoskeleton. Andreas Wicki, François Lehembre, Nikolaus Wick, Brigitte Hantusch, Donscho Kerjaschki, Gerhard Christofori; *Cancer Cell* 9:261-272 (2006)