

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2008

Recherche fondamentale en système cardiovasculaire



Dr André Brändli,
EPF Zürich



Dr Roland Kälin,
EPF Zürich

Importance de la voie de signalisation apéline/APJ dans l'angiogenèse des embryons de vertébrés et des tumeurs cérébrales

La voie de signalisation apéline/APJ est assurée principalement par l'apéline, une molécule signal sécrétée par les cellules, et son récepteur APJ couplé à une protéine G et trouvé sur les cellules des vaisseaux sanguins. L'activation de cette voie de signalisation est initiée par la liaison de l'apéline sur l'APJ. Le rôle de cette voie de signalisation dans l'angiogenèse était cependant inconnu jusqu'ici. Nos études fournissent des premiers indices suggérant que les gènes codant pour l'apéline

et l'APJ sont activés lors de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce phénomène a pu être mis en évidence chez les têtards de *Xenopus*, chez les embryons de souris et dans les cellules vasculaires humaines, ce qui indique une voie de signalisation ancienne et conservée telle quelle pendant l'évolution des vertébrés.

En outre, nos travaux sur des biopsies tumorales montrent que la voie de signalisation apéline/APJ est également étroitement associée à l'angiogenèse pathologique. Des études fonctionnelles chez des têtards nous ont permis de montrer que l'apéline et l'APJ sont indispensables à la formation des vaisseaux. Des expériences de gain de fonction ont démontré en outre que l'apéline peut induire prématurément l'angiogenèse chez les têtards. Finalement, nous avons pu mettre en évidence une stimulation de la migration des cellules vasculaires par l'apéline en culture de cellules humaines. Globalement, nos travaux montrent que la voie de signalisation apéline/APJ participe aux processus angiogéniques embryonnaires et pathologiques.

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)

Recherche fondamentale en rhumatologie, immunologie



Prof. Daniela Finke,
Université Bâle



Dr Dominik Meier,
Université Bâle

L'interleukine 7 contrôle le développement des organes lymphatiques normaux et ectopiques

Les ganglions lymphatiques, la rate et les plaques de Peyer intestinales jouent un rôle de filtre envers les germes infectieux. Des chercheurs et chercheuses de Bâle travaillant avec le Prof. Daniela Finke ont à présent identifié l'interleukine 7, un facteur de croissance et de différenciation, en tant que molécule clé dans la formation de ces organes lymphatiques importants. En cas d'excès en interleukine 7, des plaques de Peyer et des ganglions lymphatiques supplémentaires apparaissent.

Les chercheurs ont pu montrer que l'interleukine 7 est un facteur de survie crucial pour les cellules du système immunitaire régulant la formation et l'organisation des tissus lymphatiques. En cas d'excès d'interleukine 7, des tissus lymphatiques supplémentaires apparaissent dans des organes qui sont touchés dans le cadre de maladies auto-immunes. Lors des maladies auto-immunes telles que le diabète, les tissus endogènes sont attaqués par le système immunitaire. Ainsi, la néoformation d'organes lymphatiques ectopiques renforçant la réaction immunitaire contre les propres structures corporelles est fréquente.

Les résultats de cette étude montrent pour la première fois que l'interleukine 7 est un facteur clé dans la formation des tissus lymphatiques normaux et ectopiques. Un blocage ciblé de l'interleukine 7 pourrait ainsi représenter une approche thérapeutique importante pour le traitement des maladies auto-immunes.

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

Recherche clinique en rhumatologie et immunologie



Dr Fabio Martinon,
Université de Lausanne

Mécanismes moléculaires responsables de l'inflammation de la goutte

Connue depuis l'Antiquité, la goutte est une forme d'arthrite caractérisée par un taux trop élevé d'acide urique dans l'organisme. L'acide urique en excès se transforme en cristaux qui s'accumulent dans diverses parties du corps comme le gros orteil, mais aussi la cheville, le genou, la main, le poignet et le coude. Ces cristaux d'acide urique provoquent une inflammation aiguë, associée à de très fortes douleurs, de l'enflure et une sensibilité au toucher dans la région atteinte.

Nos travaux ont pu mettre en évidence le rôle primordial du complexe moléculaire «inflammasome» dans la détection des cristaux d'acide urique. L'inflammasome est un complexe moléculaire présent dans certaines cellules du système immunitaire et connu pour jouer un rôle important dans la détection de bactéries pathogènes. En détectant les cristaux d'acide urique, l'inflammasome interprète ce signal comme un signal de danger. En réponse à ce danger, l'inflammasome active une molécule d'alerte, l'interleukine-1, qui va directement initier une réaction inflammatoire en chaîne très complexe mobilisant une panoplie de signaux d'alerte. Dans le cas de la goutte, cette activation est trop forte, il y a perte de contrôle dans la réponse au danger et l'on observe une très forte inflammation responsable des épisodes inflammatoires caractéristiques de la goutte.

La découverte de l'implication de l'inflammasome apporte des informations essentielles sur la biologie de la goutte et identifie également de nouvelles cibles moléculaires très spécifiques et très intéressantes pour bloquer les premières étapes de la réaction inflammatoire dans cette maladie.

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

Recherche fondamentale en infectiologie



Dr Rajesh Jayachandran,
Université Bâle



Dr Varadharajan
Sundaramurthy,
Université Bâle

La survie de *M. tuberculosis* dépend de l'activation de la calcineurine par la coronine 1

Mycobacterium tuberculosis continue de tuer plus de deux millions de personnes tous les ans. Alors que les bactéries sont normalement internalisées par les macrophages pour être détruites par les lysosomes, *M. tuberculosis* peut survivre pendant une longue période à l'intérieur de ces cellules du système immunitaire inné en restant dans les phagosomes.

L'une des stratégies employées par ces agents pathogènes pour survivre est de recruter et de retenir la coronine 1, une protéine spécifique des leucocytes (également connue sous le nom de TACO), ce qui bloque le transport de la mycobactérie des phagosomes vers les lysosomes macrophagiques.



Dr Jan Massner,
Université Bâle

Au cours de ce travail nous avons montré que la coronine 1 active la calcineurine (une phosphatase dépendante du calcium) et bloque ainsi le transfert de la mycobactérie vers les lysosomes. Le traitement de macrophages infectés par des inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine A ou FK506) a permis le transfert vers les lysosomes et la destruction de la mycobactérie intracellulaire. Ces résultats révèlent le rôle joué par la calcineurine dans la régulation de la fusion phagosome-lysosome dans le cadre de l'infection mycobactérienne. Ces données pourraient permettre le développement de nouvelles stratégies de combat de la tuberculose.

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)

Recherche fondamentale en neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Thomas Nevian,,
Université Berne



Dr Matthew E. Larkum,
Université Berne

Propriétés des dendrites basales

Chacun des 14 milliards de neurones corticaux possède des ramifications dendritiques élaborées qui prennent la majeure partie de la membrane et assurent la réception des signaux électriques. Nos travaux expérimentaux ont porté sur le rôle des très petites dendrites basales dans l'intégration du signal au sein des neurones pyramidaux larges. Ces derniers représentent les principales cellules émettrices du cortex et sont en mesure d'influencer directement la réponse comportementale. Jusqu'ici, les dendrites basales ont totalement échappé aux études par mesure électrique à cause

de leur taille réduite qui les rend invisibles au microscope conventionnel.

Nous avons développé une nouvelle méthode d'imagerie afin de visualiser ces structures minuscules mais très nombreuses, ce qui nous a permis de placer des pipettes sur ces dendrites afin d'élucider leur fonction dans le traitement de l'information.

Nous avons obtenu deux résultats inattendus: les dendrites basales chargées du recueil de l'ensemble des influx ne transmettent pas très bien ces derniers à l'axone, la région responsable de l'émission des signaux. Cependant, ces structures sont très actives dans le traitement de l'information et génèrent toute une variété de signaux électriques non linéaires qui leurs sont propres. Cette observation bouleverse totalement notre vision de la façon dont les neurones transforment les signaux reçus en signaux émis et montre que les principaux neurones du cerveau sont capables d'un traitement de l'information beaucoup plus complexe que supposé jusqu'ici.

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)

Recherche clinique en neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Daria Knoch,
Université Zurich

Le rôle du lobe frontal dans l'implémentation des normes sociales

La vie en société civilisée nécessite le respect de normes sociales. Le respect de telles normes est assuré entre autres par le fait que les êtres humains sont capables de punir ceux qui les enfreignent, parfois à leurs propres dépens. Un tel comportement est basé sur la capacité à renoncer aux intérêts individuels. Les résultats obtenus jusqu'à présent au cours des études par imagerie indiquent une corrélation étroite entre le lobe frontal et ce type d'autocontrôle.

Afin d'étudier une éventuelle relation causale, nous avons utilisé la méthode de stimulation magnétique transcrânienne répétée afin de diminuer l'excitabilité neuronale du lobe frontal. Nous avons examiné l'influence de la stimulation du lobe frontal sur la réaction de sujets sains confrontés à un comportement injuste par une autre personne. Les sujets dont l'excitabilité neuronale du lobe frontal a été réduite sont apparus beaucoup moins capables de renoncer à leur propres intérêts matériels pour adopter un comportement équitable que ceux dont la stimulation a été simulée. Il a donc été possible de prouver directement le rôle important du lobe frontal dans le respect des normes de justice morale, ce qui indique d'éventuelles perspectives futures pour le traitement des troubles du contrôle des impulsions.

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)

Recherche fondamentale en urologie et néphrologie



Dr Cyril A. Rentsch,
Université Berne

Le cancer de la prostate desserre le frein de la croissance osseuse

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes en Suisse. En dépit d'un dépistage et d'un traitement intensif, 1500 hommes succombent toujours à cette maladie chaque année. La grande majorité des hommes touchés souffrent de perturbations osseuses causées par le cancer de la prostate. Ce dernier interagit avec les os pour y provoquer des altérations. Les conséquences en sont des douleurs et des fractures osseuses. L'étude des interactions entre le cancer et les os est donc très importante pour les patients car de nouvelles options thérapeutiques pourraient en résulter.

Les altérations osseuses en cas de cancer de la prostate sont différentes de celles causées par les autres types de cancer: alors que ces derniers entraînent la destruction des os, le cancer de la prostate induit une croissance excessive d'os fragile. Nous avons pu montrer dans un modèle animal que la synthèse osseuse excessive était due à l'absence de production d'une molécule inhibitrice (noggin) qui, dans les autres formes de cancer, participe à la destruction des os. Ces résultats révolutionnent l'opinion actuelle concernant la croissance osseuse excessive induite par le cancer de la prostate et suggèrent une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement de cette maladie mortelle.

Lack of noggin expression by cancer cells is a determinant of the osteoblast response in bone metastases. Ruth Schwaninger*, Cyril 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

Recherche clinique en urologie et néphrologie



Dr Stefan Schaub,
Hôpital universitaire de Bâle



Gideon Hönger,
Hôpital universitaire de Bâle

Stratification du risque immunologique avant la transplantation rénale par crossmatch virtuel

Les rejets de greffe précoces dus aux anticorps sont principalement causés par des anticorps HLA spécifiques du donneur. En dépit d'un traitement agressif, ils conduisent souvent à une perte du greffon. Jusqu'ici, des méthodes cellulaires ont été utilisées pour déterminer la présence d'anticorps HLA spécifiques du donneur par des tests appelés crossmatch. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont cependant limitées.

Grâce au développement de «beads» portant seulement les antigènes HLA et mesurables par cytométrie de flux, il est aujourd'hui possible de déterminer la spécificité des anticorps HLA de manière très sensible. En comparant le typage HLA du donneur avec les anticorps HLA du receveur, il est possible de déterminer virtuellement la présence d'anticorps HLA spécifiques du donneur (= crossmatch virtuel) sans réaliser de tests crossmatch cellulaires.

Notre centre de transplantation est le premier au monde à avoir mené un crossmatching virtuel prospectif pour la stratification du risque chez les receveurs de greffons rénaux. Cette étude a montré que le crossmatching virtuel est supérieur au test cellulaire pour la stratification du risque. En outre, il permet un ajustement individuel de l'immunosuppression et donc la réduction du taux de rejets précoces dus aux anticorps.

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)

Recherche fondamentale en oncologie



Dr Andreas Wicki,
Université de Bâle



Dr François Lehembre,
Université de Bâle

Podoplanine et invasion tumorale

Les tumeurs malignes se caractérisent par une croissance invasive et destructrice ainsi que la formation de métastases. L'examen microscopique de coupes tissulaires issues de tumeurs invasives a montré l'existence de deux mécanismes lors de l'invasion cellulaire tumorale: soit des cellules individuelles se désolidarisent de la tumeur et migrent (invasion individuelle), soit un front compact de cellules tumorales croît dans les tissus environnants (invasion collective). Dans les deux cas, les tissus sains sont détruits par l'infiltration tumorale.

L'invasion collective est souvent notée en cas de carcinome épidermoïde de la peau, de l'oesophage ou du poumon et parfois en cas de cancer de l'intestin. Les voies de signalisation conduisant à cette forme fréquente d'invasion chez ces patients sont actuellement peu connues.

Nos travaux ont montré que l'expression de la podoplanine, une petite protéine ancrée dans la membrane cellulaire, peut conduire à une invasion collective à la surface des cellules tumorales. Une invasion collective ne peut avoir lieu que lorsque les molécules d'adhésion cellulaire telles que la E-cadhérine sont exprimées par les cellules et que ces dernières adhèrent les unes aux autres lors de la migration. La sur ces différentes formes d'invasion est importante pour le traitement des patients car les types individuel et collectif réagissent différemment aux médicaments.

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