

**Système: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie**



Dr Beat Roth,  
Université de Berne

**Cancer de la vessie – détection du drainage lymphatique par une technique multimodale novatrice**

En sus de la profondeur d'infiltration tumorale, l'atteinte des ganglions lymphatiques constitue le facteur pronostique le plus important du cancer de la vessie. La résection ganglionnaire pelvienne lors de la résection de la vessie est aujourd'hui une procédure standard, car elle permet une guérison chez 30 % des patients avec des métastases ganglionnaires. Cependant, les points de vue sont divergents concernant l'étendue de la résection ganglionnaire, car à ce jour le modèle de drainage lymphatique n'a pas encore été déterminé. Étant donné que les petites métastases ne peuvent être détectées ni par IRM ni par CT, on procède à une résection en partie très étendue des ganglions lymphatiques en cas de cancer de la vessie, ce qui représente une source considérable de morbidité pour le patient.

Après injection d'une substance radioactive dans la vessie, nous avons pu détecter les différents sites de drainage avant l'opération au moyen d'une technique novatrice de fusion des modalités (SPECTCT) et ainsi les localiser pendant l'opération à l'aide d'une sonde gamma (une sorte de compteur Geiger) et les réséquer. Nous avons donc réussi à établir un modèle précis du drainage lymphatique de la vessie. Ceci nous a permis de définir les zones requérant une résection ganglionnaire.

Ainsi, nos résultats sont un complément utile en vue de limiter la résection ganglionnaire aux zones indispensables, réduisant par conséquent les sources de morbidité.

A New Multimodality Technique Accurately Maps the Primary Lymphatic Landing Sites of the Bladder. Beat Roth, Michael P. Wissmeyer, Pascal Zehnder, Frédéric D. Birkhäuser, George N. Thalmann, Thomas M. Krause, Urs E. Studer; *European Urology* 57, (2010) 205-211

**Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie**



Dr Lukas Flatz,  
Université de Genève



Prof. Daniel D. Pinschewer,  
Université de Genève

**Plateforme vaccinale pour une protection puissante par les lymphocytes T tueurs**

Les vaccinations font partie des chapitres les plus réussis de la médecine. Mais contrairement à la variole, à la rougeole et à la poliomyélite, on ne peut jusqu'à présent prévenir ni le VIH / SIDA ni la malaria ni l'hépatite C par une vaccination. Une des raisons à cela est qu'il faudrait une armée extrêmement puissante de lymphocytes T tueurs pour combattre ces agents athogènes – de même que pour le traitement anti-cancéreux par vaccination : mais les vaccinations classique ne sont guère en mesure de le faire et protègent surtout par des anticorps.

On sait depuis de nombreuses décennies que le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) stimule extraordinairement bien les lymphocytes T tueurs. C'est pourquoi nous avons développé une stratégie pour rendre le LCMV inoffensif et incorporer simultanément des composants d'un quelconque autre agent pathogène ou même de cellules cancéreuses. Lorsqu'un tel virus modifié et inoffensif a été inoculé à des souris, la capacité à stimuler les lymphocytes T tueurs a été transférée au composant de l'agent pathogène étranger et a surpassé en nombre et en qualité celle des vecteurs de vaccins connus à ce jour.

Ce développement nourrit l'espoir de faire des progrès dans la lutte contre les maladies infectieuses et les tumeurs.

Development of replication-defective lymphocytic choriomeningitis virus vectors for the induction of potent CD8+ T cell immunity. Lukas Flatz, Ahmed N Hegazy, Andreas Bergthaler, Admar Verschoor, Christina Claus, Marylise Fernandez, Luca Gattinoni, Susan Johnson, Florian Kreppel, Stefan Kochanek, Maries van den Broek, Andreas Radbruch, Frédéric Lévy, Paul-Henri Lambert, Claire-Anne Siegrist, Nicholas P Restifo, Max Löhning, Adrian F Ochsenbein, Gary J Nabel & Daniel D Pinschewer; *Nature Medicine* 16, 339–345 (2010)

## Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie – Prix spécial



Dr Helge Ewers,  
EPF Zurich



Dr Winfried Römer,  
Institute Curie Paris

### La structure du lipide récepteur influence l'internalisation et l'infection du virus tumoral SV40

Les polyomavirus sont des virus tumoraux qui peuvent déclencher des maladies graves et un cancer chez des patients immunodéprimés et qui utilisent comme récepteurs les lipides dans la membrane cellulaire. On ne sait pas précisément comment les lipides assurent l'entrée de virus dans les cellules et c'est l'objet de notre travail. En remplaçant des lipides cellulaires par des lipides ayant une structure modifiée, nous avons pu montrer qu'ils jouaient un rôle déterminant dans

l'infection. Nous avons observé qu'après fixation les virus étaient présents dans des tubules fins à l'intérieur des cellules. On a également observé de tels tubules in vitro, lorsque le virus interagissait avec des récepteurs de structure appropriée. Le virus déforme par conséquent des membranes sans l'aide de protéines cellulaires en choisissant comme récepteurs des lipides ayant une structure spécifique.

Nos résultats montrent que la structure du lipide récepteur joue un rôle essentiel dans l'infection par des polyomavirus. L'association d'expériences in vitro et de modèles physiques nous a permis d'identifier un mécanisme général permettant aux polyomavirus qui se fixent aux lipides et aux toxines bactériennes de pénétrer dans les cellules : l'organisation latérale des lipides ayant une structure particulière dans un nano-domaine agit comme un interrupteur entraînant la déformation de la membrane et l'internalisation de l'agent pathogène.

GM1 structure determines SV40-induced membrane invagination and infection. Helge Ewers\*, Winfried Römer\*, Alicia E. Smith, Kirsten Bacia, Serge Dmitrieff, Wengang Chai, Roberta Mancini, Jürgen Kartenbeck, Valérie Chambon, Ludwig Berland, Ariella Oppenheim, Günter Schwarzmann, Ten Feizi, Petra Schwillie, Pierre Sens, Ari Helenius, Ludger Johannes; Nat Cell Biol. 12(1) 11-8. (2010) \*equally contributed

## Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Benjamin Grewe,  
Université de Zurich



Prof. Fritjof Helmchen,  
Université de Zurich

### Observation de l'activité du réseau neuronal par balayage laser à haute résolution temporelle

Les stimuli sensoriels provenant du monde environnant sont représentés dans le cerveau sous forme de profils d'activité électrique définis dans des réseaux neuronaux denses. L'intégration de l'information a alors lieu en quelques centièmes de secondes par la transmission neuronale, dont l'étude nécessite des méthodes de mesure ayant une résolution temporelle suffisamment élevée. Contrairement aux méthodes électrophysiologiques qui permettent des

mesures rapides au niveau de quelques cellules, les techniques d'imageries optiques permettent – et en particulier la microscopie biphotonique – l'enregistrement de profils d'activité dans des populations cellulaires plus importantes. Mais jusqu'à présent, la fréquence d'enregistrement était limitée à quelques cycles par seconde.

Dans le cadre de ce travail, nous avons réussi à développer un microscope biphotonique novateur équipé d'unités de balayage laser optimisés permettant des mesures rapides de l'activité du réseau neuronal dans le cerveau in vivo ( fréquence d'enregistrement de quelques centaines de hertz ). En parallèle, il est possible d'étudier l'organisation spatiale des différents types cellulaires du réseau neuronal. L'importance de cette nouvelle méthode réside dans le fait qu'il est désormais possible d'examiner des profils d'activité neuronale dans le cerveau sain, ainsi que des troubles du traitement de l'information dans des pathologies cérébrales, de manière beaucoup plus détaillée et complète à une échelle temporelle adéquate.

High-speed in vivo calcium imaging reveals neuronal network activity with near-millisecond precision. Benjamin F Grewe, Dominik Langer, Hansjörg Kasper, Björn M Kampa, Fritjof Helmchen; Nat Methods. 2010 May;7(5):399-405

## Systeme: Neurosciences et maladies du systeme nerveux – Prix special



Dr Kelly R. Tan,  
Université de Genève

### Addiction aux benzodiazépines

L'utilisation des benzodiazépines ( BDZs ) est largement répandue à des fins cliniques et récréatives, mais entraîne une addiction chez des individus vulnérables. Les drogues addictives augmentent les niveaux de dopamine et déclenchent des adaptations synaptiques de longue durée dans le système mésolimbique de récompense. À terme, ceci peut induire le comportement pathologique. Les bases neurales du potentiel addictif des BDZs restent à identifier. Nous montrons ici que les BDZs augmentent la décharge des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ( ATV ) par la modulation positive des récepteurs ( R ) GABAA des neurones GABA locaux. Cette désinhibition repose sur l'expression spécifique de RGABAA composés de la sous-unité

$\alpha 1$  par les cellules GABA.

Nous montrons aussi que les BDZs entraînent une plasticité synaptique des afférences excitatrices sur la cellule dopaminergique, qui sous-tend le caractère renforceur de la substance aussi observée avec toutes drogues addictives. Nos données montrent que les BDZs partagent des caractéristiques pharmacologiques communes aux substances addictives à travers la potentialisation des  $R\alpha 1$ GABAA des cellules GABA de l'ATV. De plus, l'utilisation de BDZs dont l'action est limitée à  $\alpha 1$ , pourrait être dépourvue de ce potentiel addictif.

Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Kelly R Tan, Matthew Brown, Gwenaël Labouèbe, Cédric Yvon, Cyril Creton, Jean-Marc Fritschy, Uwe Rudolph, Christian Lüscher; Nature, Vol. 463, pp. 769–774 (2010).

## Systeme: Oncologie



Dr Johannes Haybäck,  
Hôpital universitaire  
de Zurich



Dr Nicolas Zeller,  
Hôpital universitaire  
de Zurich

### Une voie dépendante de la lymphotoxine vers le carcinome hépatocellulaire

L'hépatite, l'inflammation du foie, peut être déclenchée par les facteurs les plus divers : en plus de la consommation excessive d'alcool, de la consommation chronique de drogues ou de mycotoxines, l'infection par des virus est la cause d'hépatite la plus fréquente chez l'humain. L'hépatite chronique peut générer un cancer du foie chez l'homme, que l'on appelle aussi carcinome hépatocellulaire ( CHC ).

Dans le cadre du présent travail, on a examiné des tissus hépatiques de patients ayant une infection par le virus de l'hépatite B ou C. On a détecté une concentration accrue de la cytokine pro-inflammatoire lymphotoxine  $\alpha$  ou  $\beta$ .

Par la fabrication de souris transgéniques, dont les cellules hépatiques produisent des quantités plus importantes de lymphotoxine  $\alpha$  et  $\beta$ , on a pu établir un lien de causalité entre l'expression de la lymphotoxine, l'hépatite chronique et le CHC. Dans le cadre de cette expérimentation animale, une interruption génétique ou pharmacologique de la réaction inflammatoire médiée par la lymphotoxine a permis d'éviter des CHC. Cette approche ouvre des perspectives mécanistiques nouvelles dans le traitement tant des patients infectés par les virus de l'hépatite B ou C que des patients présentant un CHC induit par ces virus.

A lymphotoxin-driven pathway to hepatocellular carcinoma. Johannes Haybaeck\*, Nicolas Zeller\*, Monika Julia Wolf, Achim Weber, Ulrich Wagner, Michael Odo Kurrer, Juliane Bremer, Giandomenica Iezzi, Rolf Graf, Pierre-Alain Clavien, Robert Thimme, Hubert Blum, Sergei A. Nedospasov, Kurt Zatloukal, Muhammad Ramzan, Sandra Ciesek, Thomas Pietschmann, Patrice N. Marche, Michael Karin, Manfred Kopf, Jeffrey L. Browning, Adriano Aguzzi and Mathias Heikenwalder; Cancer Cell 16, 295–308, October 6, 2009 \*equally contributed