

Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2012

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Benedikt Weber,
Universitätsspital Zürich



Dr. Maximilian Y. Emmert,
Universitätsspital Zürich

Herstellung und Funktion injizierbarer lebender Herzklappen basierend auf Knochenmarkszellen

Die Zahl der Herzklappenerkrankungen nimmt weltweit stetig zu. Ein Hauptgrund hierfür ist der demographische Wandel in unserer Gesellschaft mit einem steigenden Anteil älterer Menschen. In der Vergangenheit kam es im Bereich der Behandlung von Herzklappenerkrankungen zu deutlichen Fortschritten, insbesondere durch den Einsatz neuer minimal invasiver Operationstechniken. Trotz dieser wichtigen Verbesserungen in der interventionellen Therapie bestehen

deutliche Limitationen im Bereich der derzeit verwendeten Herzklappen-Ersatzmaterialien.

Vor allem die Verkalkung implantierter Prothesen und die hohe Reoperationsrate gelten als wichtige Gründe einer hohen Morbidität erkrankter Patientinnen und Patienten. Im Forschungsgebiet der «Regenerativen Medizin» wird versucht, basierend auf körpereigenen Zellen, lebende, zum Wachstum befähigte Implantate herzustellen. Im Rahmen einer Studie ist es uns gelungen, Knochenmarkszellen zu entnehmen, auf ein Herzklappengrundgerüst zu transferieren und in der gleichen Sitzung, mittels einer minimal invasiven Operationsmethode, in ein Tiermodell zu reimplantieren.

Diese so hergestellten und implantierten Herzklappen könnten in Zukunft eine neue Behandlungsstrategie für Patientinnen und Patienten mit Herzklappenerkrankungen eröffnen und helfen, die momentanen Limitationen verwendeter Ersatzmaterialien zu überwinden.

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 Gruenenfelder, 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

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Joana M. Santos,
Universität Genf

Intramembranäre Spaltung von AMA1 induziert bei Toxoplasma das Umschalten in einen Replikationsmodus

Alle Apicomplexa-Parasiten, darunter auch der Toxoplasmose-Erreger *Toxoplasma gondii* und der Malaria-Erreger *Plasmodium*, dringen aktiv in Wirtszellen ein. Sobald sie sich im Inneren der Zelle befinden, beginnt die Replikation. Die Mechanismen der Parasiten-Motilität und -Invasion sind hinreichend bekannt, während über die Signale, die nach dem Eindringen des Parasiten in die Zelle für die Initiierung der Replikation ausschlaggebend sind, noch nichts bekannt ist.

Wir verwendeten die konditionale Expression einer *Toxoplasma*-ROM4-Mutante, um zu zeigen, dass für die anschliessende Replikation des Parasiten eine ROM4-Aktivität erforderlich ist. Die transgene Expression des gespaltenen zytoplasmatischen Teils von AMA1 allein – entweder von *Toxoplasma*-AMA1 oder von dessen *Plasmodium*-Ortholog – bewirkte eine funktionelle Umkehr des Arrest-Phänotyps, die die Replikationskapazität der Parasiten vollständig wiederherstellte. Unsere Ergebnisse lassen darauf schliessen, dass die intramembranäre Spaltung von AMA1 in einem Signalübertragungsweg notwendig ist, um die Replikation des Parasiten auszulösen.

Diese Studie lieferte die ersten Informationen über den Mechanismus, der den Parasiten dazu anregt, in die Replikationsphase seines Lebenszyklus einzutreten. Damit wurde ein neues Konzept in der Apicomplexa-Zellbiologie begründet, bei dem an der Zellinvasion beteiligte Proteine auch für ein Signal eine Rolle spielen, welches die Umschaltung vom Invasionsmodus in einen Replikationsmodus steuert.

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)

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie – Sonderpreis



Dr. Nicole Joller,
ETH Zürich



Dr. Stefan S. Weber,
ETH Zürich

Wie Antikörper gegen intrazelluläre Bakterien schützen

Antikörper spielen eine bedeutende Rolle bei der Abwehr akuter Infektionen oder als schützende Komponente nach Impfungen. Sie beeinflussen die Kontrolle von Krankheitserregern durch deren Neutralisation, Markierung der Krankheitserreger zur Zerstörung durch das Immunsystem und Inaktivierung von bakteriellen Giftstoffen. Wir konnten einen zusätzlichen Mechanismus identifizieren, über welchen Antikörper die Vermehrung von intrazellulären Bakterien verhindern können.

Intrazelluläre Bakterien haben verschiedene Strategien entwickelt, um dem Abbau in der Wirtszelle zu entgehen. So können z. B. Salmonellen, Mykobakterien oder Legionellen bakterielle Effektorproteine in die Wirtszellen einschleusen, um aktiv einem Abbau in der Zelle entgegenzuwirken.

Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass Antikörper diese bakteriellen Strategien aufheben und die Bakterien in intrazelluläre Kompartimente umleiten, wo sie abgebaut werden. Somit vermitteln Antikörper, die ausserhalb der Zelle zu finden sind, auch Schutz vor Infektionen mit intrazellulären Bakterien.

Diese neue Erkenntnis trägt zum Verständnis der Schutzfunktion von Antikörpern bei und bildet die Grundlage zur Etablierung von Impfstrategien gegen intrazelluläre Krankheitserreger.

Antibodies protect against intracellular bacteria by Fc receptor-mediated lysosomaltargeting. 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

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Prof. Dimitri Van De Ville
EPFL



Dr. Juliane Britz,
Universität Genf

Das Gehirn im Ruhezustand: ein wohlorganisiertes Chaos mit fraktaler Struktur

Bewusstsein wird meist anhand theoretischer Modelle beschrieben, aber die neuronalen Mechanismen, die der Entstehung bewusster Gedanken zugrunde liegen, sind kaum bekannt.

Wir konnten nun ein fundamentales Organisationsprinzip der Hirnaktivität identifizieren, mit dem sich die Entstehung bewusster Gedanken erklären lässt: Die Topographie des elektrischen Feldes, das vom Gehirn generiert und mittels EEG

auf der Kopfhaut gemessen werden kann, zeigt kurze Phasen der Stabilität von ca. 100 ms, so genannte EEG-Mikrozustände, die auch als «Gedankenatome» bezeichnet werden. Anhand gleichzeitiger EEG-fMRI-Aufzeichnungen im Ruhezustand und neuer mathematischer Analysen konnten wir überzeugende Evidenz dafür liefern, dass die Sequenzen von EEG-Mikrozuständen bei gesunden Personen eine skalenfreie monofraktale Dynamik zeigen, d. h. sie sind auf sehr unterschiedlichen zeitlichen Skalen auf identische Art und Weise organisiert. Dies deutet darauf hin, dass das Gehirn in einem kritischen Zustand arbeitet, der eine rasche Reorganisation seiner funktionellen Netzwerke erlaubt.

Diese Integration von globaler Gehirnaktivität auf unterschiedlichen zeitlichen Skalen scheint notwendig zu sein, um eine effiziente Informationsverarbeitung zu ermöglichen, die eine Grundvoraussetzung für Wahrnehmung, Kognition und letztendlich für das Bewusstsein darstellt. Störungen dieser Mikrozustände könnten als ein diagnostischer Parameter für unterschiedliche mentale Erkrankungen dienen.

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

Bereich: Onkologie



Dr. Jean-Philippe Theurillat,
ETH Zürich



Dr. Stefan Christian Metzler,
Universitätsspital Zürich

URI: ein neues Onkogen in Eierstocktumoren

Die Apoptose, der programmierte Zelltod, ist ein wichtiger Vorgang im Organismus, der es dem Körper erlaubt, bösartig veränderte Zellen gezielt abzubauen. Eine Hemmung der Apoptose ist daher in der Entstehung von Krebs ein zentraler Vorgang, welcher häufig auch zur Resistenz von Tumorzellen gegenüber einer Chemotherapie zu einem späteren Zeitpunkt führt.

Wir haben eine Amplifikation des Gens URI in einer Gruppe von Eierstocktumoren gefunden, was bedeutet, dass das Gen statt zweimal, wie in gesunden Zellen, vielfach in der Tumorzelle zu finden ist. Dies führt zu einer verstärkten Expression des URI Proteins. Die Tumore mit URI Amplifikation sind in der Regel sehr aggressiv und zeigen eine erhöhte Resistenz gegenüber Cisplatin Behandlung. Wurde mit Hilfe zellbiologischer und biochemischer Methoden die Expression von URI in Zellen mit und ohne Gen-Amplifikation verhindert, starben nur Zellen, in denen URI amplifiziert ist. Offensichtlich haben die amplifizierten Zellen eine für Onkogene typische Abhängigkeit für URI entwickelt.

Diese onkogene Funktion des Proteins URI stellt einen neuen Mechanismus dar, wie Eierstockkrebs-Zellen ihr Überleben steigern können und deutet daraufhin, dass URI ein interessantes Angriffsziel für eine molekulare Therapie sein könnte.

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 Heinzmann-Schwarz, Holger Moch*, Wilhelm Krek*; Cancer Cell. 2011 Mar 8; 19(3):317–32 * equally contributed.

Bereich: Onkologie – Sonderpreis



Dr. Lukas Baitsch,
Universität Lausanne

Erschöpfte Immunzellen in Metastasen von Patienten mit schwarzem Hautkrebs

Neue Impftherapien können mittels Aktivierung von Immunzellen (sogenannte T-Zellen) relativ starke Immunantworten in Patienten mit schwarzem Hautkrebs induzieren. Im Gegensatz zu den T-Zellen im Blut haben die T-Zellen im Tumorgewebe funktionelle Störungen, was zu ungehindertem Krebswachstum führen kann.

Das Ziel unserer Arbeit war, die Gründe der funktionellen Unterschiede zwischen T-Zellen im Blut und im Tumorgewebe molekular aufzudecken. Durch die vergleichende Analyse der Expression aller Gene in T-Zellen konnten wir nachweisen, dass tumorspezifische Zellen aus dem Blut tatsächlich funktionell sind, vergleichbar mit funktionellen virusspezifischen Zellen. Gleichzeitig fanden wir, dass tumorspezifische Zellen aus dem Tumorgewebe in einem sogenannten «erschöpften» Zustand sind, vergleichbar mit Zellen in chronischen Infektionen (e. g. Hepatitis, HIV) mit bekannten Störungen der T-Zell vermittelten Immunität. Dieser «erschöpfte» Zustand geht eng mit bestimmten molekularen Veränderungen einher, wie zum Beispiel der erhöhten Expression von negativen Rezeptoren der T-Zellen.

Unsere Resultate eröffnen neue Möglichkeiten, Immuntherapien zu entwickeln, welche diesen molekularen Faktoren entgegen wirken, damit sich eine starke Immunantwort gegen den Tumor aufbauen kann.

Exhaustion of tumor-specific CD8+ 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.