

Système: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Dr Benedikt Weber,
Hôpital universitaire de Zurich



Dr Maximilian Y. Emmert,
Hôpital universitaire de Zurich

Fabrication et fonction de valves cardiaques vivantes injectables à base de moelle osseuse

Le nombre d'affections valvulaires est en constante augmentation à travers le monde. La transformation démographique croissante, avec une proportion de plus en plus importante de personnes âgées, en est la cause principale. En revanche, on a enregistré de nets progrès en matière de traitement des affections valvulaires, et ce en particulier grâce à l'utilisation de nouvelles techniques chirurgicales minimales invasives. Mais en dépit de ces améliorations importantes dans le domaine du traitement interventionnel, on continue à être confronté à des limitations considérables dues aux matériaux utilisés pour le remplacement valvulaire. La calcification des prothèses implantées et le taux élevé de ré-opération sont considérés comme des causes importantes de la morbidité élevée enregistrée parmi les patients malades.

Dans le secteur de recherche de la « médecine régénérative », on essaie de fabriquer des prothèses vivantes, à base de cellules endogènes, qui ont la capacité de croître. Dans le cadre d'une étude, nous avons réussi à prélever des cellules de moelle osseuse, à les transférer sur une armature de base de valve cardiaque et, pendant la même séance, à les ré-implanter dans un modèle animal par une méthode chirurgicale minimale invasive.

Les valves cardiaques ainsi mises au point et implantées, pourraient, à l'avenir, permettre une nouvelle stratégie thérapeutique pour les patients atteints et aider à surmonter les restrictions actuelles liées aux matériaux utilisés pour le remplacement valvulaire.

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

Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr Joana M. Santos,
Université Genève

Le clivage intramembranaire de AMA1 pousse Toxoplasma à passer à un mode répliatif

Tous les parasites apicomplexes, y compris *Toxoplasma gondii*, l'agent de la toxoplasmose, et *Plasmodium*, le parasite de la malaria, envahissent activement les cellules-hôtes. Immédiatement après la fin de l'invasion, ils commencent la réplication. Alors qu'on connaît bien les mécanismes impliqués dans la motilité et l'invasion parasitaires, on ne connaissait rien concernant les signaux qui gouvernent l'initiation de la réplication une fois que le parasite est intracellulaire.

Nous avons utilisé l'expression conditionnelle d'un mutant ROM4 de *Toxoplasma* pour montrer que l'activité de ROM4 est nécessaire à la réplication du parasite. L'expression transgénique de la partie cytoplasmique clivée de AMA1 seul – issu soit du AMA1 de *Toxoplasma* ou de son orthologue *Plasmodium* – a entraîné une inversion fonctionnelle de l'« arrest phenotype », rétablissant entièrement la capacité de réplication des parasites. Nos découvertes impliquent un clivage intramembranaire de AMA1 dans une voie de transduction du signal nécessaire à l'activation de la réplication du parasite une fois qu'il est entré dans sa cellule-hôte.

Cette étude a fourni les premières informations mécanistiques sur la manière dont le parasite est activé pour entrer en phase de réplication de son cycle de vie et a établi un nouveau concept en matière de biologie cellulaire des apicomplexes, dans le cadre duquel les protéines impliquées dans l'invasion sont également impliquées dans un signal qui gouverne le passage d'un mode invasif à un mode répliatif.

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)

Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie – Prix spécial



Dr Nicole Joller,
EPF Zurich



Dr Stefan S. Weber,
EPF Zurich

Comment les anticorps protègent contre les bactéries intracellulaires

Les anticorps jouent un rôle important dans la défense contre les infections aiguës ou en tant qu'élément protecteur après des vaccinations. Ils influencent le contrôle des agents pathogènes par leur neutralisation, la détection des agents pathogènes en vue de leur destruction par le système immunitaire et l'inactivation de toxines bactériennes. Nous avons réussi à identifier un mécanisme supplémentaire par lequel des anticorps peuvent empêcher la réplication de

bactéries intracellulaires.

Les bactéries intracellulaires ont développé différentes stratégies pour échapper à la dégradation dans la cellule-hôte. Ainsi, par ex. les salmonelles, les mycobactéries ou les légionelles peuvent introduire des protéines effectrices dans les cellules-hôtes pour combattre activement toute dégradation dans la cellule. Notre travail a permis de montrer que les anticorps abolissent ces stratégies bactériennes et redirigent les bactéries dans les compartiments intracellulaires où elles sont dégradées. Ainsi, les anticorps, qui sont situés en dehors de la cellule, protègent également contre les infections causées par des bactéries intracellulaires.

Cette nouvelle découverte contribue à la compréhension de la fonction protectrice des anticorps et constitue la base pour établir des stratégies de vaccination contre les agents pathogènes intracellulaires.

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

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Prof. Dimitri Van De Ville
EPFL



Dr Juliane Britz,
Université Genève

Notre cerveau : un chaos bien organisé avec une structure fractale

Les mécanismes neuronaux sous-jacents à la conscience restent encore très mal compris. Beaucoup ont essayé d'en saisir les fondements en élaborant des modèles théoriques, mais cette étude a identifié un principe organisationnel fondamental de l'activité neuronale qui peut expliquer l'émergence de pensées conscientes.

La topographie du champ électrique généré par le cerveau et mesuré sur le scalp montre de brèves périodes de stabilité d'environ 100 ms, ce qui définit les micro-états cérébraux, également considérés comme les « atomes de la pensée ». En s'appuyant sur des enregistrements EEG-IRMf simultanés au repos et sur une analyse mathématique avancée, nous avons démontré de manière convaincante que les séquences des micro-états révèlent une dynamique monofractale, c-à-d que la syntaxe des micro-états est similaire à différentes échelles temporelles. Ce lien explique pourquoi les micro-états en EEG peuvent être liés aux oscillations lentes d'IRMf d'environ 10 sec.

Cette organisation fractale suggère également que le cerveau opère à l'état critique, ce qui lui permet une réorganisation rapide et un traitement efficace de l'information – le prérequis fondamental pour la perception, la cognition et finalement la conscience. Nos futures recherches se focaliseront sur la valeur diagnostique potentielle des perturbations de ces micros-états pour différentes maladies mentales.

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

Système: Oncologie



Dr Jean-Philippe Theurillat,
EPF Zurich



Dr Stefan Christian Metzler,
Hôpital universitaire de Zurich

URI : un nouvel oncogène dans le cancer de l'ovaire

L'apoptose, la mort cellulaire programmée, est un processus important dans l'organisme, car il lui permet de dégrader de manière ciblée les cellules qui ont subi une transformation maligne. L'inhibition de l'apoptose constitue, par conséquent, un processus central dans le développement du cancer, qui entraîne souvent aussi une résistance ultérieure des cellules tumorales à la chimiothérapie.

Nous avons trouvé une amplification du gène URI dans un groupe de cancers de l'ovaire, ce qui signifie qu'au lieu d'exister deux fois, comme c'est le cas dans les cellules saines, le gène existe plusieurs fois dans les cellules tumorales. Ceci entraîne un renforcement de l'expression de la protéine URI. En règle générale, les tumeurs avec amplification URI sont très agressives et présentent une résistance accrue au traitement par cisplatine. Lorsqu'on a empêché l'expression d'URI dans des cellules avec ou sans amplification génique par des méthodes issues de la biologie cellulaire et de la biochimie, seules les cellules dans lesquelles URI était amplifié mourraient. Apparemment, les cellules amplifiées ont développé une dépendance typique des oncogènes pour URI.

Cette fonction oncogénique de la protéine URI représente un nouveau mécanisme montrant comment les cellules du cancer de l'ovaire peuvent augmenter leur survie et suggère qu'URI pourrait être un point d'attaque intéressant pour une thérapie moléculaire.

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.

Système: Oncologie – Prix spécial



Dr Lukas Baitsch,
Université Lausanne

Des cellules immunitaires épuisées dans les métastases de patients atteints d'un mélanome malin

De nouveaux vaccins peuvent induire des réponses immunitaires relativement fortes chez des patients atteints d'un mélanome malin, et ce par activation de cellules immunitaires (appelées lymphocytes T). Contrairement aux lymphocytes T présents dans le sang, les lymphocytes T des tissus tumoraux présentent des troubles fonctionnels susceptibles d'entraîner une croissance tumorale libre.

L'objectif de notre travail était de découvrir les raisons des différences fonctionnelles entre les lymphocytes T du sang et ceux présents dans les tissus tumoraux, et ce au niveau moléculaire. L'analyse comparative de l'expression de tous les gènes dans les lymphocytes T nous a permis de montrer que les cellules spécifiques des tumeurs présentes dans le sang étaient effectivement fonctionnelles, à l'instar des cellules fonctionnelles spécifiques des virus. Nous avons parallèlement découvert que les cellules spécifiques des tumeurs présentes dans le tissu tumoral se trouvaient dans un état dit « d'épuisement », à l'instar des cellules dans les infections chroniques (par ex., hépatite, VIH) avec des troubles connus de l'immunité médiée par les lymphocytes T. Cet état « d'épuisement » est étroitement associé à certaines modifications moléculaires, telles que par exemple l'expression accrue de récepteurs négatifs des lymphocytes T.

Nos résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour développer des immunothérapies qui agiront contre ces facteurs moléculaires pour permettre le développement d'une réponse immunitaire forte contre la tumeur.

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.