

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2013

Système: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Dr Amélie Sabine,
CHUV-UNIL



Prof. Tatiana V. Petrova,
CHUV-UNIL

Nouvelles connaissances sur la formation et le fonctionnement des valves lymphatiques

Après un cancer du sein avec ablation des ganglions lymphatiques, de nombreuses patientes souffrent de lymphoedème, une accumulation chronique de lymphe. Cette maladie est due à un dysfonctionnement des vaisseaux lymphatiques, mais les causes en sont encore méconnues. L'étude des processus moléculaires impliqués est capitale pour la prévention et le traitement du lymphoedème, ainsi que pour le traitement du cancer ou des maladies inflammatoires.

Notre étude a révélé que les forces mécaniques liées à la circulation de la lymphe sont nécessaires à la formation et au fonctionnement des valves lymphatiques. Nous avons identifié deux facteurs de transcription indispensables à ces processus, PROX1 et FOXC2. Ils contrôlent l'expression de connexine37 et l'activation de la voie de signalisation calcineurine, nécessaires à différentes étapes de la formation des valves.

Nos résultats permettent de mieux comprendre comment les cellules endothéliales réagissent aux forces mécaniques générées dans les vaisseaux. Ils identifient de nouveaux mécanismes cellulaires dans la formation des valves lymphatiques et apportent de nouvelles connaissances pour le traitement du lymphoedème. Ces travaux aident aussi à mieux appréhender la physiopathologie de l'insuffisance veineuse chronique.

Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 Cooperate to Control Connexin37 and Calcineurin during Lymphatic-Valve Formation. Amélie Sabine, Yan Agalarov, Hélène Maby-El Hajjami, Muriel Jaquet, René Hägerling, Cathrin Pollmann, Damien Bebbber, Anna Pffenniger, Naoyuki Miura, Olivier Dormond, Jean-Marie Calmes, Ralf H. Adams, Taija Mäkinen, Friedemann Kiefer, Brenda R. Kwak, Tatiana V. Petrova. *Developmental Cell*. 2012;22(2):430 – 445.

Système: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Dr Stefano Rimoldi,
Hôpital universitaire de Berne

Risque plus élevé de maladie cardiovasculaire chez les bébés-éprouvette ?

La procréation médicalement assistée ou PMA permet, depuis plus de 30 ans, de répondre au désir d'enfant des couples infertiles. Dans les pays industrialisés, 1 à 4 % des nouveau-nés sont des « bébés-éprouvette ».

La PMA nécessite une manipulation de l'embryon à un stade où il est encore très vulnérable. Quelques éléments indiquent que des influences nocives exercées à ce stade peuvent avoir des conséquences sur la vie future de l'enfant. Ces faits nous ont conduits à vérifier si la PMA entraînait une modification du fonctionnement vasculaire pendant l'enfance.

Pour répondre à cette question, nous avons comparé le fonctionnement vasculaire d'enfants sains, nés grâce à des techniques de reproduction médicalement assistée ou de façon naturelle. Les parois artérielles étaient plus épaisses chez les enfants nés de PMA. Leurs artères se dilataient moins bien et étaient plus rigides que chez les enfants témoins. La pression systolique des artères pulmonaires était en outre 30 % plus élevée au sommet du Jungfrauoch (3450 d'altitude).

Cette étude nous a permis de démontrer pour la première fois que la procréation médicalement assistée peut être à l'origine d'un trouble général du fonctionnement vasculaire chez l'enfant, qui pourrait l'exposer plus tard à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires.

Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. Urs Scherrer*, Stefano F. Rimoldi*, Emrush Rexhaj, Thomas Stuber, Hervé Duplain, Sophie Garcin, Stefano F. de Marchi, Pascal Nicod, Marc Germond, Yves Allemann*, Claudio Sartori*. *Circulation*. 2012;125(15):1890 – 1896.

* These authors contributed equally to this work..

Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr Weldy V. Bonilla,
Université de Genève

Les lésions tissulaires provoquées par une infection virale donnent aux défenses de l'organisme le „permis de tuer“

Les infections virales provoquent des lésions tissulaires et une libération incontrôlée de constituants cellulaires et de substances messagères, dont l'interleukine 33, qui stimule les défenses de l'organisme. Les lymphocytes T cytotoxiques ou lymphocytes T-CD8+ sont des acteurs importants des défenses immunitaires.

Jusqu'ici les scientifiques considéraient que c'était l' « aspect étranger » du virus qui stimulait notre réponse immunitaire. Nos travaux démontrent désormais que si les lymphocytes T cytotoxiques réagissent si puissamment, c'est aussi en raison des lésions subies par l'organisme. La mort de nos cellules entraîne la libération d' « alarmines », telles que l'interleukine 33. Les lymphocytes T cytotoxiques sont capables de reconnaître cette substance grâce à des capteurs très spécialisés appelés récepteurs ST2.

Nos expériences ont démontré que les souris démunies d'interleukine 33 ou de capteurs de l'interleukine 33 ne pouvaient produire qu'une faible réponse des lymphocytes T. Par ailleurs, ces animaux étaient plus vulnérables à diverses infections virales. En revanche, l'administration d'interleukine 33 de synthèse permet de renforcer l'activité des lymphocytes T chez des souris normales. L'application de ces découvertes pourrait permettre d'améliorer les vaccins contre des maladies infectieuses et les cancers.

The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8+ T Cell Responses. Weldy V. Bonilla*, Anja Fröhlich*, Karin Senn*, Sandra Kallert, Marylise Fernandez, Susan Johnson, Mario Kreuzfeldt, Ahmed N. Hegazy, Christina Schrick, Padraic G. Fallon, Roman Klemenz, Susumu Nakae, Heiko Adler, Doron Merkler, Max Löhning†, Daniel D. Pinschewer†. Science. 2012;335(6071):984 – 989.

* / † These authors contributed equally to this work.

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Johannes J. Letzkus,
Friedrich Miescher Institute
à Bâle

Le cortex cérébral joue un rôle décisif dans l'apprentissage émotionnel

L'apprentissage émotionnel se fait grâce à des interactions complexes entre les cellules nerveuses des diverses régions cérébrales. Un dysfonctionnement de ce système peut entraîner de graves troubles anxieux. On étudie depuis longtemps déjà le rôle de l'amygdale dans l'apprentissage de la peur. Ces connaissances s'enrichissent désormais grâce à nos travaux de recherche sur la signification du cortex dans le conditionnement à la peur chez la souris.

À l'aide de nouvelles possibilités technologiques, nous avons étudié les mécanismes neuronaux du conditionnement à la peur chez la souris. Nous avons observé un signal sensoriel anxiogène le long de son parcours neuronal à travers le cortex auditif, grâce à un microscope biphotonique. Nous avons constaté que certaines cellules nerveuses du cortex auditif réagissaient plus intensément aux stimuli émotionnels qu'aux tonalités traitées dans cette zone cérébrale.

D'autres essais nous ont permis de découvrir que les stimuli émotionnels activent un circuit de désinhibition au sein du cortex, qui contribue probablement à la formation des souvenirs. L'optogénétique nous a aidés finalement à démontrer que cette désinhibition était essentielle à l'apprentissage de la peur chez la souris.

A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. Johannes J. Letzkus*, Steffen B. E. Wolff*, Elisabeth M. M. Meyer, Philip Tovote, Julien Courtin, Cyril Herry, Andreas Lüthi. Nature. 2011;480(7377):331 – 335

* These authors contributed equally to this work.

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Dario Cazolli,
Hôpital de l'île à Berne



PD Dr Thomas Nyffeler,
Hôpital cantonal du Lucerne

La stimulation Thétaburst permet aux patients de retrouver plus rapidement leur autonomie après un AVC

Les troubles de la perception du côté gauche sont largement répandus après une lésion de l'hémisphère cérébral droit. Cette déficience spatiale empêche les patients de percevoir les objets situés sur leur gauche.

Une hyperactivité de l'hémisphère cérébral qui n'a pas été atteint par l'AVC contribue à ces troubles. Il est possible de réduire cette hyperactivité grâce à une stimulation magnétique non invasive, sans effets secondaires. On ignorait

jusqu'ici si une stimulation Thétaburst (stimulation cérébrale non invasive) pouvait apporter des résultats favorables dans des activités quotidiennes. Nous levons le voile sur le sujet grâce à notre étude randomisée, contre placebo et en double aveugle.

Nos patients ont suivi des séances de stimulation magnétique ou des stimulations placebo et ont été comparés à des patients constituant un groupe témoin. Les patients qui ont bénéficié d'une stimulation cérébrale véritable ont enregistré une amélioration de 37 % dans leurs activités quotidiennes par rapport à la stimulation placebo et au groupe témoin. Celle-ci restait en outre détectable trois semaines plus tard. Le traitement a été bien toléré et n'a pas entraîné d'effets secondaires.

Nos travaux ont permis de démontrer l'intérêt d'une stimulation Thétaburst répétée, en accompagnement d'une rééducation chez les patients victimes d'un AVC.

Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. Dario Cazzoli, René M. Müri, Rahel Schumacher, Sebastian von Arx, Silvia Chaves, Klemens Gutbrod, Stephan Bohlhalter, Daniel Bauer, Tim Vanbellingen, Manuel Bertschi, Stefan Kipfer, Clive R. Rosenthal, Christopher Kennard, Claudio L. Bassetti, Thomas Nyffeler. *Brain*. 2012;135(11):3426 – 3439.

Système: Oncologie



Dr Albert Santamaria Martínez,
EPFL

La formation de métastases suppose une interaction entre des cellules souches tumorales et des composants matriciels

Les cellules tumorales peuvent se répandre de manière précoce dans l'organisme. Mais seul un petit nombre de cellules cancéreuses parvient finalement à métastaser un organe éloigné.

Nous avons pu identifier un type de cellule souche spéciale parmi les cellules tumorales du carcinome mammaire. Ces cellules souches tumorales sont essentielles au développement de métastases. Elles induisent l'expression de composants matriciels dans les cellules du tissu conjonctif normal dont les cellules tumorales ont besoin pour survivre.

Nous avons réussi à isoler un de ces composants : la périostine. Celle-ci se forme exclusivement dans l'environnement de la tumeur et renforce les signaux de croissance destinés aux cellules souches tumorales. Seules les interactions entre les cellules souches tumorales, les fibroblastes et les composants matriciels permettent la formation d'une tumeur secondaire.

Cette nouvelle découverte ouvre la porte au développement de nouvelles méthodes thérapeutiques contre le cancer. Il pourrait être alors possible de bloquer le processus métastatique en inhibant la production de composants matriciels fibroblastiques.

Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. Albert Santamaria Martínez*, Ilaria Malanchi*, Evelyn Susanto, Hong Peng, Hans-Anton Lehr, Jean-Francois Delaloye, Joerg Huelsken. *Nature*. 2012;481(7379):85 – 89.

* These authors contributed equally to this work.



Dr Olga Shakhova,
Université de Zurich

Identification d'un gène de contrôle dans le mélanome

Selon une récente hypothèse, les tumeurs ne se composeraient pas d'une masse homogène mais de cellules souches malignes et de cellules moins agressives. Tout comme les autres cellules souches, les cellules souches tumorales peuvent se diviser et se multiplier jusqu'à former une tumeur. Un traitement efficace doit donc d'abord cibler les cellules souches tumorales.

Les cellules de mélanome sont des cellules de pigmentation cutanée dénaturées, formées au stade embryonnaire par des cellules souches neurales. Nous avons pu identifier des cellules présentant les mêmes caractéristiques dans du tissu tumoral humain. Nous avons aussi observé qu'un gène, Sox10, qui contrôle la programmation des cellules souches normales, était fortement actif dans les tissus tumoraux. Ce gène agit sur la division cellulaire et la survie des cellules souches. Il joue aussi un rôle dans la programmation des cellules souches au sein des cellules cancéreuses.

Dans un essai expérimental sur l'animal, nous avons désactivé Sox10 et observé que la formation et le développement de mélanome et de GCMN (Giant Congenital Melanocytic Nevus ; sous-catégorie de mélanome qui touche les enfants) sont alors inhibés. Nos travaux de recherche démontrent qu'il est sans doute possible de traiter une tumeur en désactivant son programme de développement des cellules souches.

Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. Olga Shakhova, Daniel Zingg, Simon M. Schaefer, Lisette Hari, Gianluca Civenni, Jacqueline Blunschli, Stéphanie Claudinot, Michal Okoniewski, Friedrich Beermann, Daniela Mihic-Probst, Holger Moch, Michael Wegner, Reinhard Dummer, Yann Barrandon, Paolo Cinelli, Lukas Sommer. Nature Cell Biology. 2012;14(8):882 – 890.