

## Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2014

### Systeme: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Dr Ruud B. van Heeswijk,  
CHUV Lausanne

#### Détection plus précoce de la myocardite

La myocardite se manifeste et évolue de diverses façons : nombre de patients ne présentent pas de trouble, certains souffrent de palpitations, de détresse respiratoire ou de douleurs dans la poitrine, tandis que d'autres meurent subitement.

Grâce à la résonance magnétique cardiaque, les médecins sont capables de déceler des lésions infimes du myocarde. En revanche, ils ne savent pas pour autant quel est le stade d'évolution de l'inflammation et quelles sont les cellules qui sont concernées. La recherche ayant démontré la présence de processus inflammatoires bien avant que des lésions tissulaires ne soient décelables, Ruud van Heeswijk est parti de ce constat pour développer une méthode d'examen qui lui a permis de mettre en évidence certaines cellules inflammatoires à un stade très précoce. Il a donc injecté dans le sang une émulsion de perfluorocarbone absorbable par les cellules inflammatoires de l'organisme, qui vont alors, ainsi chargées de fluor, migrer via le flux sanguin vers les zones où siège une inflammation, dont les tissus enflammés du myocarde. L'IRM cardiaque permet ensuite de visualiser le perfluorocarbone. Van Heeswijk a ainsi clairement mis en évidence une myocardite chez des souris. Actuellement il continue le développement de ses techniques pour une application chez l'homme. Si sa méthode se confirme, elle devrait à l'avenir permettre aux médecins de déceler une myocardite bien plus précocement et d'instaurer un traitement en conséquence.

Selective in vivo visualization of immune-cell infiltration in a mouse model of autoimmune myocarditis by fluorine-19 cardiac magnetic resonance. Ruud B. van Heeswijk, Jonathan De Blois, Gabriela Kania, Christine Gonzales, Przemyslaw Blyszczuk, Matthias Stuber, Urs Eriksson, Juerg Schwitler. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):277-84.

### Systeme: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Prof. David Conen,  
Hôpital universitaire de Bâle

#### Quand le coeur perd sa cadence

Le coeur bat de façon irrégulière chez plus de 100 000 personnes en Suisse : on parle de fibrillation auriculaire, une affection associée à un risque élevé d'AVC et qui pourrait être déclenchée entre autres par des extrasystoles auriculaires, soit des battements cardiaques survenant en dehors du rythme cardiaque régulier. Certains patients ressentent ainsi des palpitations. Les personnes présentant cette forme d'arythmie développent bien plus souvent une fibrillation auriculaire.

Inconnue à ce jour, David Conen de l'Hôpital Universitaire de Bâle estime pourtant que l'incidence des extrasystoles est élevée : sur 1742 personnes de plus de 50 ans soumises à des ECG, 99% d'entre elles ont présenté ou moins une extrasystole auriculaire sur 24 heures. Dans l'étude de Conen, ces extrasystoles - souvent considérées comme bénignes - se sont surtout manifestées chez les sujets avec un risque accru de cardiopathies et de fibrillation auriculaire, mais étaient plus rares chez les sujets pratiquant du sport ( $\geq 2h/jour$ ) et ayant un taux élevé de HDL-C dans le sang.

Conen évalue également chez de jeunes adultes, si des modifications génétiques peuvent déclencher des extrasystoles. Toutes ces données l'aideront à développer des mesures permettant aux médecins de dépister et de prendre en charge plus tôt les patients présentant un risque accru de fibrillation auriculaire.

Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. David Conen, Martin Adam, Frederic Roche, Jean-Claude Barthelemy, Denise Felber Dietrich, Medea Imboden, Nino Künzli, Arnold von Eckardstein, Stephan Regenass, Thorsten Hornemann, Thierry Rochat, Jean-Michel Gaspoz, Nicole Probst-Hensch\*, David Carballo\*. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2302-8

\*These authors contributed equally to this work.

## Systeme: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr Alexander Eggel,  
Hôpital de l'île à Berne

### Interruption de la réaction allergique: nouvelle technique

Nez bouché, démangeaisons, larmoiements, éternuements intempestifs : des milliers de gens souffrent du rhume des foins.

La cause de ce mal est une allergie aux pollens : l'organisme produit des anticorps (IgE) dirigés contre les pollens, lesquels se fixent à la surface des cellules immunitaires. Les pollens qui pénètrent le nez se lient aux IgE, déclenchant une réaction en chaîne au sein des cellules immunitaires qui libèrent alors des substances messagères à l'origine des symptômes.

Les médicaments peuvent soulager les symptômes en captant les IgE, mais ils ont chers et ils ne bloquent que les IgE libres, si bien que les pollens peuvent continuer de se lier aux IgE fixés sur les cellules et ainsi déclencher des réactions allergiques. Alexander Eggel de l'Université de Berne (Institut d'Immunologie) a mis au point une technique permettant de détacher les IgE des cellules et ainsi d'interrompre la réaction en chaîne au sein des cellules immunitaires : sans IgE, les pollens ne peuvent plus se lier aux cellules et causer des dégâts.

Eggel utilise une substance stable et simple à produire, susceptible de servir de base pour de nouveaux médicaments efficaces contre le rhume des foins et d'autres allergies.

Accelerated disassembly of IgE-receptor complexes by a disruptive macromolecular inhibitor. Beomkyu Kim\*, Alexander Eggel\*, Svetlana S. Tarchevskaya, Monique Vogel, Heino Prinz, Theodore S. Jardetzky. Nature. 2012 Nov 22;491(7425):613-7

\*These authors contributed equally to this work.

## Systeme: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr Natascha Wullemin,  
Hôpital de l'île à Berne

### Protection des patients contre les méfaits des médicaments

La patiente a une jaunisse qui s'accroît, des nausées et des maux de ventre, elle se sent fatiguée et avachie. Elle a développé une inflammation du foie à la suite d'une antibiothérapie par flucloxacilline.

Le médecin parle d'atteinte hépatique induite par un médicament (DILI) et le pronostic est mauvais : de nombreux patients y laissent leur vie. Le médicament déclenche une réaction immunitaire entraînant la destruction des cellules hépatiques et une défaillance du foie.

Lors de la prise de flucloxacilline, le risque de développer une DILI est supérieur à 80% chez les personnes porteuses de l'HLA-B\*57:01, une protéine capable d'activer des cellules immunitaires spécifiques, les lymphocytes T-CD8, qui finissent par détruire le tissu hépatique.

Natascha Wullemin de l'Hôpital de l'île à Berne (Département de rhumatologie/immunologie clinique) a découvert pourquoi le système immunitaire des personnes porteuses de l'HLA-B\*57:01 s'emballait davantage, conduisant à une DILI. La flucloxacilline se lie à la protéine HLA ou aux lymphocytes T-CD8, induisant directement une réaction de défense.

Sur la base de ces constats, les chercheurs devraient pouvoir élaborer des tests permettant de détecter les patients qui ne doivent pas prendre de flucloxacilline, mais aussi de déceler suffisamment en amont les EI de médicaments en cours de développement.

HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. Natascha Wullemin, Jacqueline Adam, Stefano Fontana, Stephan Krähenbühl, Werner J. Pichler, Daniel Yerly. J Immunol. 2013 May 15;190(10):4956-64

## Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr Andres De La Rossa,  
Université de Genève



Dr Camilla Bellone,  
Université de Genève

### De l'espoir pour les personnes atteintes de maladies cérébrales

Les chercheurs ont longtemps cru que la formation de nouveaux neurones et de liaisons neuronales dans le cerveau ne pouvait avoir lieu qu'au cours du développement foetal. Pourtant, le cerveau évolue tout au long de la vie, à l'image d'un ordinateur dont le hardware s'adapte aux besoins de l'utilisateur. Chez un journaliste p. ex., la touche « E » du clavier prendrait d'énormes dimensions parce qu'il l'utilise souvent.



Prof. Denis Jabaudon,  
Université de Genève

Dans notre cerveau, les neurones se transforment en cellules spécialisées et forment des réseaux. Soucieux de savoir si les neurones matures en sont encore capables (à l'instar des neurones jeunes), des chercheurs ont voulu modifier l'expression génétique des neurones, mais ne possédaient pas les techniques ; des chercheurs de l'Université de Genève ont développé une méthode électrochimique, avec laquelle ils ont réussi à transformer des neurones matures dans le cerveau de souris pour leur donner une nouvelle fonction. Un peu comme si l'on remplaçait un « E » défectueux par un nouveau « E », voire un même un « A ».

Cette technique pourrait contribuer à guérir des maladies cérébrales associées à la mort d'un type de neurones, telles que Parkinson, en reprogrammant les cellules endommagées pour qu'elles fonctionnent à nouveau.

In vivo reprogramming of circuit connectivity in postmitotic neocortical neurons. Andres De la Rossa\*, Camilla Bellone\*, Bruno Golding, Ilaria Vitali, Jonathan Moss, Nicolas Toni, Christian Lüscher, Denis Jabaudon. Nat Neurosci. 2013 Feb;16(2):193-200

\*These authors contributed equally to this work.

## Système: Oncologie



Dr Leanne Li,  
EPFL

### Une nouvelle arme contre le cancer

Le cancer colonise son environnement de façon agressive et forme souvent des métastases dans d'autres parties du corps, processus que même les traitements modernes ont du mal à endiguer.

Leanne Li de l'Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer à Lausanne s'efforce depuis des années de percer les mécanismes expliquant le caractère malin du cancer et vient de découvrir une protéine qui semble jouer un rôle important. C'est sur cette protéine, appelée NMDAR et présente surtout dans les neurones, que se fixe le glutamate afin de transmettre les impulsions nerveuses. Mais selon les travaux de Li, la NMDAR se retrouve aussi dans certains types de cancer, notamment là où la tumeur se propage de façon agressive. La liaison glutamate/NMDAR induit la libération de diverses substances messagères qui stimulent la prolifération et l'extension des cellules cancéreuses. Le pronostic est moins bon chez les patients présentant davantage de ces substances messagères. En bloquant la NMDAR in vitro, Li est parvenue à ralentir la multiplication et à réduire l'extension agressive des cellules cancéreuses. Chez la souris, les tumeurs ont également « rétréci » sous l'effet d'un inhibiteur de la NMDAR.

Ces substances permettront peut-être un jour de développer des médicaments dotés d'un nouveau mécanisme anticancéreux.

Hijacking the neuronal NMDAR signaling circuit to promote tumor growth and invasion.

Leanne Li, Douglas Hanahan. Cell. 2013 Mar 28;153(1):86-100

## Système: Oncologie



Prof. Christoph Mamot,  
Hôpital universitaire de Bâle



Reto Ritschard,  
Hôpital universitaire de Bâle



Dr Andreas Wicki,  
Hôpital universitaire de Bâle

### Système de navigation pour le traitement anticancéreux

Chute de cheveux, fatigue chronique, zones douloureuses dans la bouche : tels sont les effets indésirables classiques d'une chimiothérapie, p. ex. par la doxorubicine. Depuis peu, les chercheurs encapsulent les principes actifs dans de petites gouttes lipidiques (liposomes), afin qu'ils soient directement acheminés jusqu'aux cellules cancéreuses sans causer d'EI au passage, à l'image d'un tueur à gages transporté en voiture blindée et ne tuant qu'une fois sur place.

Mais contrairement à la voiture blindée, les liposomes n'ont pas de système de navigation qui les guide de façon sûre vers leurs cibles, d'où l'idée de les en équiper. Des chercheurs ont donc « attaché » les liposomes à une substance qui se lie à l'EGFR, créant ainsi des immunoliposomes. Présent sur certaines cellules saines, l'EGFR l'est surtout sur les cellules cancéreuses. La substance identifie l'EGFR et guide les immunoliposomes chargés de doxorubicine vers les cellules cancéreuses, afin qu'ils puissent y décharger le principe actif.

La tumeur a ainsi arrêté de croître ou régressé chez 26 patients atteints d'un cancer avancé. A l'avenir, il devrait être possible d'acheminer des chimiothérapies de façon ciblée vers les cellules cancéreuses, sans qu'elles causent de dommages collatéraux.

Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: a phase 1 dose-escalation study. Christoph Mamot, Reto Ritschard, Andreas Wicki, Gregor Stehle, Thomas Dieterle, Lukas Bubendorf, Christoph Hilker, Stefanie Deuster, Richard Herrmann, Christoph Roehlitz. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1234-41