

## Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2015

### Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Matthias Rosenwald,  
ETH Zürich

#### Suche nach einem Abnehm-Medikament

Vier von zehn Menschen in der Schweiz sind übergewichtig, fast doppelt so viele wie vor 20 Jahren. Übergewicht erhöht das Risiko für Bluthochdruck, Herzinfarkt oder Schlaganfall, was die Lebensqualität verschlechtert und das Leben verkürzen kann. Doch abzunehmen fällt vielen schwer. Ausserdem haben manche das Übergewicht von ihren Eltern geerbt und die Kilos scheinen auf den Hüften festzusitzen.

Dr. Matthias Rosenwald hat eine Möglichkeit entdeckt, wie sich irgendwann Medikamente gegen die Volkskrankheit entwickeln liessen. Im Blick hat er dabei das Fettgewebe. Menschen haben zwei Typen von Fettzellen: Braune kommen vor allem im Körper von Neugeborenen vor. Sie wirken wie eine Heizung und halten Babys warm. Im

Laufe der ersten Lebensjahre verlieren wir die braunen Fettzellen und sie werden durch weisse ersetzt. Diese sind verantwortlich für die Speckröllchen, denn sie speichern überschüssiges Fett.

Dr. Rosenwald zeigte bei Mäusen, dass sich weisse Fettzellen in braune umwandeln können, und zwar indem er die Tiere Kälte aussetzte. Mit seinen Erkenntnissen könnten in Zukunft Medikamente entwickelt werden, die auch beim Menschen weisse Fettzellen anregen, sich in braune umzuwandeln. Schon 50 g braune Fettzellen würden ausreichen, um 20 Prozent mehr Energie pro Tag zu verbrennen. Überflüssige Pfunde könnten dann einfach durch körpereigene Zellen verbrannt werden.

Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. Matthias Rosenwald, Aliko Perdikari, Thomas Rüllicke, Christian Wolfrum. Nature Cell Biology 2013 June; 15 (6): 659-667

### Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



PD Dr. Dr. Cyrill Rentsch,  
Universitätsspital Basel



PD Dr. Frédéric Birkhäuser,  
Universitätsspital Bern

#### Effektiver gegen nicht-muskelinvasiven Blasenkrebs

Blasenkrebs ist ein wenig beachteter Tumor; er ist aber die fünfthäufigste bösartige Tumorerkrankung. Einen oberflächlichen, nicht-muskelinvasiven Tumor entfernt der Urologe durch die Harnröhre, und die Heilungschancen sind gut. Doch leider kommt der Krebs bei vielen Patienten wieder. Um das zu vermeiden, verabreicht der Urologe nach der Operation mehrmals eine Immuntherapie mit einer so genannten BCG-Lösung (Bacille Calmette-Guérin Lösung) in die Harnblase, die abgeschwächte Tuberkulose-Bakterien enthält.

Die Keime lösen eine Entzündung in der Blase aus, was Abwehrzellen anlockt. Diese vernichten die restlichen Krebszellen. Es gibt verschiedene BCG-Bakterienstämme. In der Schweiz wurden bisher entweder BCG Connaught oder BCG Tice verwendet, weil man davon ausging, dass beide gleich gut wirken.

Doch Dr. Rentsch und Dr. Birkhäuser haben in einer Studie mit 142 Patienten herausgefunden, dass nach Connaught-Behandlungen der Blasenkrebs seltener wiederkommt. Das scheint an den Genen der Bakterienstämme zu liegen: Beim Stamm Tice ist das Gen *SodC* verändert. *SodC* schützt die Bakterien eigentlich davor, dass sie vom Immunsystem beseitigt werden. Die Tice-Bakterien mit verändertem *SodC* werden vermutlich schneller eliminiert und lösen eine schwächere Entzündungsreaktion aus. In Zukunft sollte die Immuntherapie, so die beiden Forscher, besser mit BCG Connaught durchgeführt werden.

Bacillus Calmette-Guérin Strain Differences Have an Impact on Clinical Outcome in Bladder Cancer Immunotherapy. Cyrill A. Rentsch\*, Frédéric D. Birkhäuser\*, Claire Biot, Joël R. Gsponer, Aurélie Bisiaux, Christian Wetterauer, Micheline Lagranderie, Gilles Marchal, Mickael Orgeur, Christiane Bouchier, Alexander Bachmann, Molly A. Ingersoll, Roland Brosch, Matthew L. Albert, George N. Thalmann. Eur Urol 2014 Oct; 66(4): 677-688

\*These authors contributed equally to this work.

## Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



PD Dr. Stefan Freigang,  
ETH Zürich

### Einem Medikament gegen Atherosklerose auf der Spur

Pro Jahr sterben in der Schweiz rund 22'000 Menschen an einer Krankheit von Herz oder Blutgefässen – trotz moderner Therapien immer noch die häufigste Todesursache. Ursache ist in den meisten Fällen eine Atherosklerose: Cholesterin lagert sich in der Wand der Gefässe ab und sie werden immer enger, bis sie sich verschliessen und Infarkt oder Schlaganfall auslösen. Heute weiss man, dass Atherosklerose durch eine Entzündung entsteht. 2010 haben Forscher einen zugrunde liegenden Mechanismus herausgefunden: Das Cholesterin aktiviert eine Struktur in den Immunzellen, das so genannte Inflammasom.

Als Reaktion darauf schütten die Immunzellen Botenstoffe aus, die die Entzündung vorantreiben, und zwar den Stoff Interleukin-1beta (IL-1beta). Einige Wissenschaftler sind sogar schon dabei, Medikamente zu testen, die IL-1beta blockieren und so die Entzündung und damit die Atherosklerose aufhalten. Doch Dr. Freigang vermutet, dass es nicht ausreicht, IL-1beta zu blockieren. Er zeigte in seinen Laborversuchen, dass das Interleukin-1alpha (IL-1alpha) vermutlich eine grössere Rolle spielt. Er fand nämlich einen vom Inflammasom unabhängigen Weg: Bestimmte Fettsäuren regten die Immunzellen an, IL-1alpha freizusetzen, ohne gleichzeitig IL-1beta auszuschütten. Jetzt will er den IL-1alpha Signalweg weiter untersuchen, was den Weg für die Entwicklung neuer Therapieansätze der Atherosklerose-Behandlung bahnen könnte.

Fatty acid –induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1a and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. Stefan Freigang, Franziska Ampenberger, Adrienne Weiss, Thirumala-Devi Kanneganti, Yoichiro Iwakura, Martin Hersberger, Manfred Kopf. Nature Immunology 2014 Oct; 10: 1045-1054

## Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Valérie D'Acremont,  
Schweizerisches Tropen- und  
Public Health-Institut

### Überflüssige Antibiotika bei Kindern vermeiden

Trotz moderner Therapien sterben jeden Tag rund 18'000 Kinder. Vier von fünf wurden in Südasien oder im südlichen Afrika geboren. Zu den häufigsten Todesursachen gehören Infektionen wie Lungenentzündungen oder Malaria, die sich durch Fieber bemerkbar machen. An der Parasitenkrankheit Malaria erkranken glücklicherweise immer weniger Kinder. Hat ein Kind in einem armen Land Fieber, verschreiben Ärzte heute oft Antibiotika, weil sie eine bakterielle Infektion vermuten.

Doch auf die Antibiotika kann man in den meisten Fällen verzichten, fand Dr. D'Acremont heraus. Von 1'005 Vorschulkindern in Tansania mit Fieber wies sie bei 70,5 Prozent eine Krankheit mit Viren nach, und zwar am häufigsten eine Grippe oder einen anderen Infekt der oberen Atemwege. Doch gegen virale Infektionen wirken Antibiotika überhaupt nicht. Bei 22 Prozent der Kinder wurde das Fieber durch Bakterien und bei 10,9 Prozent durch Parasiten verursacht – nur diese Kinder haben Antibiotika oder Parasitenmittel gebraucht. Kindern mit Fieber, die nicht schwer krank sind, sollte man primär nicht Antibiotika geben, schliesst Dr. D'Acremont – das gelte auch für die Schweiz. Denn abgesehen davon, dass die Medikamente nicht wirken und unnötige Nebenwirkungen verursachen, werden immer mehr Keime resistent gegen Antibiotika, so dass die Medikamente bei einer wirklich schlimmen bakteriellen Infektion nichts mehr nützen.

Beyond Malaria – Causes of Fever in Outpatient Tanzanian Children. Valérie D'Acremont, Mary Kilowoko, Esther Kyungu, Sister Philipina, Willy Sangu, Judith Kahama-Marro, Christian Lengeler, Pascal Cherpillod, Laurent Kaiser, Blaise Genton. NEJM 2014; 370: 809-817

## Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Julia Cahenzli,  
Inselspital Bern



Yasmin Köller,  
Inselspital Bern

### Bakterien-Cocktail als Schutz vor Allergien

Nach der Geburt lassen sich auf und in unserem Körper Tausende von Keimen nieder. Durch Kontakt mit den Bakterien entwickelt sich unser Immunsystem und «lernt», gefährliche Eindringlinge abzuwehren und gleichzeitig Nicht-Krankmachende zu tolerieren. Allein in unserem Darm leben 100'000 Milliarden Keime – eine unvorstellbar grosse Menge. Eine gestörte Darmflora soll Schuld daran sein, dass immer mehr Menschen Allergien, Autoimmunkrankheiten oder chronisch-entzündliche Krankheiten bekommen.

Wachsen Kinder in zu hygienischen Verhältnissen auf oder werden die Darmbakterien durch Antibiotikatherapien aus dem Gleichgewicht gebracht, entwickelt sich das Immunsystem nicht richtig und richtet sich gegen körpereigene Gewebe oder eigentlich harmlose Stoffe wie Pollen oder Nahrungsmittel. Dr. Cahenzli und Köller haben bei Mäusen herausgefunden, wie wichtig eine Vielfalt von Bakterien im Darm zur Verhinderung von Krankheiten ist: Nur wenn sich mindestens drei Bakterienarten innerhalb von vier bis fünf Wochen nach der Geburt im Darm der Tiere ausbreiteten, entwickelte sich ihr Immunsystem richtig. Siedelten sich die Bakterien später an oder waren es weniger Arten, konnte das Immunsystem nicht richtig «lernen». Auch Kinder brauchen den Kontakt mit Keimen, damit sich ihr Immunsystem richtig entwickeln kann – etwa durch eine vaginale Geburt, Muttermilch, Ferien auf dem Bauernhof oder ein Haustier. Ob in Zukunft Babys mit einem hohen Risiko für Allergien einen «Cocktail» unschädlicher Bakterien bekommen, der sie vor Krankheiten schützt, bleibt abzuwarten.

Intestinal Microbial Diversity during Early-Life Colonization Shapes Long-Term IgE Levels Julia Cahenzli\*, Yasmin Köller\*, Madeleine Wyss, Markus B. Geuking, Kathy D. McCoy. Cell Host & Microbe 2013 Nov; 14: 559-570

\*These authors contributed equally to this work.

## Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Dr. Steffen Wolff,  
Friedrich Miescher Institut  
Basel

### Das emotionale Gedächtnis besser verstehen

Verbrennt sich ein Kind an einer heissen Herdplatte, bleibt dies fest im Gedächtnis haften. Erlebnisse, die mit Emotionen verknüpft sind, speichert das Hirn in der Amygdala ab, einem Bereich im Inneren des Gehirns. Doch wie wir Emotionen mit Verhaltensweisen verknüpfen und was dabei im Hirn geschieht, wissen Forscher noch nicht genau. Das Kind muss zwar lernen, dass ein heisser Herd gefährlich ist, aber auch, dass es nicht schreiend vor Angst vor jedem Herd davon laufen muss. Genauso muss es lernen, dass etwa eine Waschmaschine ungefährlich ist, obwohl sie so ähnlich aussieht.

Dr. Wolff hat mit einer neuen Technik – der Optogenetik – herausgefunden, dass ein bestimmter Typ von Nervenzellen eine grosse Rolle bei dieser Art von Lernen spielt, sie heissen PV<sup>+</sup>-Zellen. Wolff brachte Mäusen bei, dass ein elektrischer Reiz Gefahr bedeutet. Im Hirn der Tiere sah Dr. Wolff, dass die PV<sup>+</sup>-Zellen normalerweise die Aktivität der Amygdala drosseln und so verhindern, dass sich unwichtige Reize, die auf uns einprasseln, als wichtig im Gedächtnis einbrennen. Während des elektrischen Reizes jedoch erlauben sie der Amygdala, extrem aktiv zu sein und ganz schnell zu lernen. Dass manche Menschen nach einem schlimmen Ereignis Ängste entwickeln, könnte an einer Fehlaktivität der PV<sup>+</sup>-Zellen liegen. Durch Modulation der PV<sup>+</sup>-Zellen könnte man möglicherweise den Betroffenen helfen, schreckliche Erlebnisse besser zu überwinden.

Amygdala interneuron subtypes control fear learning through disinhibition. Steffen B. E. Wolff, Jan Gründemann, Philip Tovote, Sabine Krabbe, Gilad A. Jacobson, Christian Müller, Cyril Herry, Ingrid Ehrlich, Rainer W. Friedrich, Johannes J. Letzkus, Andreas Lüthi. Nature 2014 May; 509: 453-458



Dr. Katrin Preller,  
Psychiatrische  
Universitätsklinik Zürich

### **Soziale Interaktionen als Glücksquelle bei Kokainabhängigen**

Rund 11'000 Menschen in der Schweiz sind abhängig von Kokain. Langfristig werden die Organe geschädigt, die Betroffenen können psychische Probleme bekommen, und viele verlieren ihre Arbeit. Kokain lässt die Menge bestimmter Botenstoffe im Hirn ansteigen, was ein Glücksgefühl auslöst. Dieses Gefühl ist stärker als es «natürliche Glücksquellen» wie gutes Essen, Sport oder Treffen mit Freunden auslösen. Die Abhängigen halten die Droge für immer wichtiger, weil sie ein so starkes Glücksgefühl auslöst; gleichzeitig verlieren die natürlichen Glücksquellen an Bedeutung.

Die Betroffenen haben, so fanden Dr. Katrin Preller und ihre Kollegen heraus, ein kleineres soziales Netzwerk. Mit Aufnahmen des Hirns und Computertests konnte die Psychologin zeigen, dass die Konsumenten durch soziale Interaktionen weniger Glücksgefühle spüren. Je geringer das Glücksgefühl, desto weniger Freunde und Bekannte hatten sie. Das könnte erklären, warum Kokainabhängige oft Beziehungen nicht aufrecht erhalten.

Gängige Psychotherapien setzen voraus, dass die Abhängigen ein positives Gefühl spüren, wenn sie sich statt Kokain wieder mehr natürlichen Glücksquellen zuwenden. Aufgrund der Erkenntnisse von Dr. Preller wäre es wichtig, dass die Betroffenen erst wieder lernen, positive Gefühle durch soziale Interaktionen zu spüren.

Functional changes of the reward system underlie blunted response to social gaze in cocaine users. Katrin H. Preller, Marcus Herdener, Leonhard Schilbach, Philipp Stämpfli, Lea M. Hulka, Matthias Vonmoos, Nina Ingold, Kai Vogeley, Philippe N. Tobler, Erich Seifritz, Boris B. Quednow. PNAS 2014 Feb; 111(7): 2842-2847