

Stiftung Pfizer Forschungspreis – Preisträgerinnen und Preisträger 2010

Bereich: Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie



Dr. Stefano Di Santo,
Universität Bern



Dr. Zijiang Yang,
Universität Bern

Eine neue zellfreie Strategie zur therapeutischen Angiogenese

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten ist eine der häufigsten Manifestationen der systemischen Atherosklerose und ist ein relevanter Faktor für Morbidität und Mortalität. Die Anwendung von Stammzellen zur Induktion von Neoangiogenese und Geweberegeneration stellt eine viel versprechende Alternative zu konventionellen Therapien der kardiovaskulären Medizin dar. Derzeit ist die therapeutische Anwendung der Stammzelltransplantation aufgrund ungelöster praktischer Fragestellungen jedoch

begrenzt.

Im Rahmen unserer Untersuchung schlagen wir daher eine neue zellfreie Strategie zur therapeutischen Angiogenese vor. Diese basiert auf der Anwendung von Faktoren, die von endothelialen Progenitorzellen (EPC) sezerniert werden. Diese in vitro gewonnenen Faktoren zeigten im Tiermodell eine hohe Kapazität zur Steigerung der Gefässneubildung und Geweberegeneration bei einer chronischen Hinterlaufischämie der Ratte: Die Behandlung mit EPC-sezernierten Faktoren führte im ischämischen Bereich zu einer beträchtlichen Erhöhung der Durchblutung und verbesserten Neovaskularisation und Muskelfunktion. Äusserst beachtlich ist, dass die intramuskuläre Applikation dieser Faktoren ein Regenerationspotential entwickelt, welches mit einer alleinigen Transplantation von EPC vergleichbar ist.

Unsere Studie zeigt, dass auf EPC-sezernierte Faktoren basierende Interventionen eine Zelltransplantation wirksam ersetzen könnten. Diese zellfreie Strategie zur Stimulation des Gefässwachstums und der Geweberegeneration könnte den Behandlungsrahmen für kardiovaskuläre Erkrankungen erweitern und als neues Instrument die regenerative Medizin bereichern.

Novel Cell-Free Strategy for Therapeutic Angiogenesis: In Vitro Generated Conditioned Medium Can Replace Progenitor Cell Transplantation. Stefano Di Santo,* Zijiang Yang,* Moritz Wyler von Ballmoos, Jan Voelzmann, Nicolas Diehm, Iris Baumgartner, Christoph Kalka; PLoS ONE 4(5):e5643 (2009) *equally contributed

Bereich: Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie



Dr. Ursula Schenk,
Istituto di Ricerca in
Biomedicina, Bellinzona

Selbstkontrolle der T-Zellaktivierung mittels Freisetzung von ATP

T-Lymphozyten sind weisse Blutkörperchen, welche spezifisch Infektionen kontrollieren können. Die Aktivierung dieser T-Zellen ist streng kontrolliert, um so eine schnelle Immunantwort auf Pathogene zu gewährleisten, da eine verzögerte Entzündungsreaktion für den Organismus gefährlich sein könnte.

Wir haben gezeigt, dass ATP, ein Hauptenergieträger aller Zellen, durch stimulierte CD4+ T-Helferzellen sezerniert wird und die T-Zellaktivierung autokrin durch die Bindung an P2X-Rezeptoren (P2XR) auf der Zelloberfläche reguliert. Die pharmakologische Hemmung der ATP-Bindung an P2XR auf aktivierten CD4+ T-Zellen verhinderte die T-Zellproliferation sowie die Differenzierung in Effektorzellen und induzierte in vitro und in vivo eine Unempfindlichkeit der T-Zellen (Anergie). Weiterhin konnte in zwei Mausmodellen für Autoimmunerkrankungen, nämlich Typ-1-Diabetes und chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen, eine therapeutische Wirksamkeit des P2XR-Antagonisten oxidiertes ATP (oATP) gezeigt werden. Die tägliche Verabreichung von oATP hemmte die Entwicklung und Ausbreitung pathogener Effektor/Gedächtnis-T-Zellen und führte zu einer ausgeprägten Linderung von Gewebeschäden im Vergleich zu Kontrolltieren. Aus diesem Grund können Antagonisten der ATP-Freisetzung und/oder der P2XR-Signalkaskade einen bedeutenden Nutzen für die Behandlung von T-Zell-vermittelten Entzündungserkrankungen haben.

Purinergic Control of T cell Activation by ATP Released Through Pannexin-1 Hemichannels. Ursula Schenk, Astrid M. Westendorf, Enrico Radaelli, Anna Casati, Micol Ferro, Marta Fumagalli, Claudia Verderio, Jan Buer, Eugenio Scanziani, Fabio Grassi; Sci. Signal. 1, ra6 (2008)

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems



Julien Brechbühl,
Universität Lausanne

Das Grüneberg-Ganglion: Ein olfaktorisches System zur Gefahrendetektion

Kaffeegeruch, ein bestimmtes Parfüm, ein vergessener Duft ...

Die Nase von Säugetieren ist in der Lage, Tausende von verschiedenen Gerüchen in der Umwelt mehr oder weniger bewusst zu unterscheiden. Diese Gerüche dienen dem Auffinden und Beurteilen von Nahrung, sie beeinflussen aber auch vielfach das Verhalten, indem sie eine wichtige Rolle in der Kommunikation zwischen Individuen einnehmen. Gerüche ermöglichen dank der Erkennung chemischer Warnsignale beispielsweise die Partnerwahl oder die Vermeidung von Gefahren, die von Artgenossen freigesetzt werden. Die Geruchserkennung ist essentiell für das Überleben des Einzelnen als auch dem von Arten.

Unter Verwendung verschiedener Techniken der Elektronen- und Konfokalmikroskopie sowie immunohistochemischer Tests haben wir die Morphologie des Grüneberg-Ganglions untersucht, ein kürzlich identifiziertes olfaktorisches Untersystem. Mit Hilfe von Calcium-Imaging und Verhaltensstudien an der Maus haben wir die Funktion dieses Ganglions ermittelt. Unsere Arbeit zeigt, dass die Zellen dieses Ganglions für die Detektion von chemischen Warnsignalen verantwortlich sind. Diese Warnsignale oder-pheromone führen bei Artgenossen, die die Botschaft erhalten, beispielsweise zu Reglosigkeit oder Flucht.

Grueneberg Ganglion Cells Mediate Alarm Pheromone Detection in Mice. Julien Brechbühl, Magali Klaey, Marie-Christine Broillet; Science 321:1092-1095 (2008)

Bereich: Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems – Sonderpreis



Dr. Manuel Mameli,
Universität Genf

Kokainsucht – Ein Glutamatrezeptor steuert dauerhafte Veränderungen neuronaler Verbindungen

Durch welche neuronalen Mechanismen lässt sich der Übergang vom Gelegenheitskonsum zu zwanghafter Sucht erklären?

Wir geben Aufschluss über diesen Prozess, indem wir einen Mechanismus enträtseln, der die Dauer der kokainvermittelten Verstärkung der neuronalen Kommunikation im Belohnungszentrum kontrolliert. In einem Mausmodell von Drogensucht führt das Ausschalten dieses Abwehrmechanismus zu dauerhaften Veränderungen und löst Anpassungen in anderen Hirnarealen aus. Suchtmittel hinterlassen nachweisbare Spuren im Gehirn: Kokainexposition modifiziert Verbindungen zwischen Neuronen, so dass die Signalübertragung stärker oder schwächer wird. Dieser Prozess heisst

drogenvermittelte synaptische Plastizität.

Wir haben beobachtet, dass die Dauer der kokainvermittelten synaptischen Plastizität im ventralen tegmentalen Areal (VTA) durch Glutamatrezeptoren von mGluR1-typ reguliert wird. Die Manipulation der mGluR1-Aktivität kontrolliert die Wiederherstellung normaler Übertragung und somit auch die dauerhaften Formen synaptischer Plastizität in einer Region, die bekanntermassen das Rückfallverhalten steuert. So führt das Blockieren der Veränderungen im VTA bei Mäusen zu reduziertem Verlangen nach Kokain.

Zukünftige Forschung wird der Frage nachgehen, ob eine individuelle Variabilität der Gene, die diesen Abwehrmechanismus kontrollieren, das Suchtrisiko bestimmt.

Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. Manuel Mameli, Briac Halbout, Cyril Creton, David Engblom, Jan Rodriguez Parkitna, Rainer Spanagel, Christian Lüscher. Nat Neurosci. Aug;12(8):1036-41 (2009). Epub Jul 13 (2009)

Bereich: Onkologie



Dr. Claudio R. Thoma,
ETH Zürich



Dr. Alberto Toso,
ETH Zürich

Kontrollfunktionen von VHL in der Zellteilung kann Tumorentstehung unterdrücken

Ein fehlerfreier Verlauf der Zellteilung ist eine Grundvoraussetzung zur Integrität und Aufrechterhaltung eines Organs. Während der Zellteilung stellen hochsensitive Kontrollsysteme eine genaue zeitliche wie auch räumliche Koordination des Spindelapparates zur korrekten Chromosomensegregation sicher. Defekte in solchen Kontrollsystemen führen zu Instabilitäten im Genom, ein wichtiger Aspekt in der Tumorentstehung.

In unserer Studie zeigen wir, dass das von Hippel-Lindau Tumorsuppressorprotein (VHL), welches in etwa 75% aller sporadisch auftretenden Nierenzellkarzinome inaktiviert ist, wichtige Funktionen in der Zellteilung aufrechterhält. Die Inaktivierung von VHL in der Zelle führt zu einer fehlerhaften Orientierung des Spindelapparates wie auch zu einer Schwächung des Kontrollsystems und zu genomischer Instabilität. Die Kontrollsystemschwächung, ausgelöst durch die VHL-Inaktivierung, ist zurückzuführen auf reduzierte Proteinmengen des Mad2 Kontrollfaktors. Diese Assoziation zwischen VHL, Mad2 und genomischer Instabilität konnte auch in humanem Nierenkrebs beobachtet werden.

Dies impliziert, dass diese identifizierten Schutzfunktionen von VHL in der Zellteilung Tumorentstehung unterdrücken und in VHL-defektiven Nierenkrebszellen als Therapie-Angriffspunkte dienen könnten.

VHL loss causes spindle misorientation and chromosome instability. Claudio R. Thoma,* Alberto Toso,* Katrin L. Gutbrodt, Sabina P. Reggi, Ian J. Frew, Peter Schraml, Alexander Hergovich, Holger Moch, Patrick Meraldi and Wilhelm Krek. Nat Cell Biol, 11: 994-1001 (2009).
*equally contributed