

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Systeme: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Dr. Jeremiah Bernier-Latmani
CHUV et UNIL, Lausanne

«Moduler les vaisseaux lymphatiques afin de freiner l'assimilation des graisses?»

On sait peu de choses jusqu'ici sur la façon dont les vaisseaux lymphatiques spécifiques appelés chylifères régulent l'assimilation des graisses dans l'intestin grêle.

Le groupe de recherche organisé autour du Dr Bernier-Latmani vient de mettre au point une technique d'imagerie qui permet une visualisation en 3D du microenvironnement intestinal, donc une analyse en haute résolution de ces vaisseaux lymphatiques spécifiques dans l'intestin grêle. Il s'avère que l'organisation des chylifères, qui absorbent les graisses alimentaires dans les villosités de l'intestin grêle, est unique en son genre et que ces vaisseaux se renouvellent spontanément et continuellement. On ignorait largement comment ce procédé de régénération était régulé jusqu'ici.

La nouvelle méthode a démontré que des souris génétiquement modifiées, à qui manquait le gène DLL4, présentaient des chylifères plus courts et n'étaient pas capables d'assimiler les graisses.

Cette découverte peut être importante à l'avenir pour comprendre les maladies métaboliques et l'assimilation de médicaments.

DLL4 promotes continuous adult intestinal lacteal regeneration and dietary fat transport. Jeremiah Bernier-Latmani, Christophe Cisarovsky, Cansaran Saygılı Demir, Marine Bruand, Muriel Jaquet, Suzel Davanture, Simone Ragusa, Stefanie Siegert, Olivier Dormond, Rui Benedito, Freddy Radtke, Sanjiv A. Luther & Tatiana V. Petrova. 2015. The Journal of Clinical Investigation; 125(12): 4572-4586.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Systeme: Cardiovasculaire, urologie et néphrologie



Prof. Sophie de Seigneux Matthey
Hôpitaux universitaires de Genève
et Université de Genève



Dr. Marie Courbebaisse
Hôpital Européen Georges
Pompidou, INSERM Université Paris V



Dr. Alexandra Wilhelm-Bals
Hôpitaux universitaires de
Genève, CHUV Lausanne

«La présence de protéines dans les urines influence l'accumulation de phosphate dans le sang»

L'augmentation de la concentration de protéines dans les urines (protéinurie) et l'accumulation de phosphate dans le sang (hyperphosphatémie) sont des facteurs de risque connus des maladies cardiovasculaires.

Les chercheurs ont étudié une grande cohorte de patients atteints d'insuffisance rénale chronique et d'enfants présentant des problèmes rénaux pour savoir quelle était le rôle joué par la protéinurie sur le taux de phosphate. Les analyses ont permis de démontrer qu'une protéinurie réduit l'élimination du phosphate par voie rénale, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et que cela entraîne donc une accumulation de phosphate dans le sang.

Celui-ci est très néfaste pour les vaisseaux sanguins. Ce qui pourrait expliquer que la présence d'une grande quantité de protéines dans les urines soit associée à une augmentation du risque de maladie cardio-vasculaire. Ces travaux de recherche pourraient démontrer le mécanisme à l'origine de ce lien.

Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling. Sophie de Seigneux, Marie Courbebaisse, Joseph M. Rutkowski, Alexandra Wilhelm-Bals, Marie Metzger, Stellor Nlandu Khodo, Udo Hasler, Hassib Chehade, Eva Dizin, Arezoo Daryadel, Bénédicte Stengel, for the NephroTest Study Group, E. Girardin, Dominique Prié, Carsten A. Wagner, Philipp E. Scherer, Pierre-Yves Martin, Pascal Houillier, and Eric Feraille. J Am Soc Nephrol., 2015 Jul;26(7):1608-18.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr. Mercedes Gomez de Agüero
Université de Berne



Dr. Stephanie C. Ganal-Vonarburg
Hôpital de l'Île et Université de Berne

«Renforcement précoce de l'immunité du nouveau-né grâce à la flore intestinale maternelle»

On considérait jusqu'ici que la colonisation de la flore intestinale par les microbes après la naissance était un moteur du développement du système immunitaire chez les nouveau-nés.

Les chercheurs Dr Gomez de Agüero et Dr Ganal-Vonarburg ont mené une étude comparative sur la descendance de souris, séparée en deux groupes, le premier étant colonisé par des bactéries durant la gestation, l'autre groupe constituant le groupe témoin vierge de germes.

Ils ont ainsi pu démontrer que des signaux de la flore intestinale maternelle étaient déjà transmis aux souriceaux pendant la gestation et l'allaitement. Ceci permet de renforcer de façon précoce le système immunitaire du nouveau-né, qui est ainsi préparé à la colonisation et à la cohabitation avec sa propre flore intestinale.

The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. Mercedes Gomez de Agüero*, Stephanie C. Ganal-Vonarburg*, Tobias Fuhrer, Sandra Rupp, Yasuhiro Uchimura, Hai Li, Anna Steinert, Mathias Heikenwalder, Siegfried Hapfelmeier, Uwe Sauer, Kathy D. McCoy* and Andrew J. Macpherson*. (March 17, 2016) *Science*, 2016 March 17, 351 (6279), 1296-1302.

*These authors contributed equally to this work.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Système: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr. Ivan Jelčić
Hôpital universitaire de Zurich



Dr. Benoît Combaluzier
Université de Zurich, Neurimmune AG

«Développement d'anticorps ciblés pour un traitement potentiel contre une infection cérébrale grave d'origine virale»

On sait que le polyomavirus JC a la capacité d'évoluer et de pénétrer dans le système nerveux central en passant la barrière hémato-encéphalique chez les patients immunodéprimés. L'infection par le polyomavirus JC provoque initialement des troubles moteurs et cognitifs, qui évoluent souvent en une infection cérébrale mortelle, appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement.

Les Dr Jelčić et Combaluzier ont constaté que les patients qui développaient une LEMP présentaient une reconnaissance inefficace des anticorps de ces variantes de polyomavirus JC associées à la LEMP. En revanche, certains patients qui parviennent à guérir de la LEMP et qui éliminent le virus JC de leur cerveau, développent un large spectre d'anticorps contre ces variantes du polyomavirus JC.

Les chercheurs sont parvenus à copier, à partir de ces patients, des anticorps monoclonaux humains spécifiques qui produisent un effet neutralisant et reconnaissent les variantes du polyomavirus JC associées à la LEMP. La découverte de ces anticorps représente une avancée majeure dans le développement d'un éventuel traitement de cette infection cérébrale grave d'origine virale et a permis de mieux comprendre la réponse immunitaire humaine face au polyomavirus JC..

Broadly neutralizing human monoclonal JC polyomavirus VP1-specific antibodies as candidate therapeutics for progressive multifocal leukoencephalopathy. Ivan Jelčić*, Benoit Combaluzier*, Ilijas Jelčić, Wolfgang Faigle, Luzia Senn, Brenda J. Reinhart, Luisa Ströh, Roger M. Nitsch, Thilo Stehle, Mireia Sospedra, Jan Grimm and Roland Martin. Science Translational Medicine, 2015 September 23; 7(306): 306ra150.

*These authors contributed equally to this work.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Systeme: Infectiologie, rhumatologie et immunologie



Dr. Joshua Tan
Institute for Research in
Biomedicine, Bellinzona,
Università della Svizzera italiana,
USI



Dr. Kathrin Pieper
Institute for Research in
Biomedicine, Bellinzona,
Università della Svizzera italiana,
USI



Dr. Luca Piccoli
Institute for Research in
Biomedicine, Bellinzona,
Università della Svizzera italiana,
USI

«Bientôt un vaccin contre le paludisme?»

Plasmodium falciparum est un parasite que l'on trouve majoritairement sous les tropiques. Il est transmis aux hommes par les moustiques femelles du genre *Anophèle* et les infecte, causant le paludisme, potentiellement mortel.

L'objectif des recherches a été de trouver des anticorps capables de reconnaître différents types de *Plasmodium falciparum*.

De façon surprenante, les chercheurs ont identifié des anticorps spécifiques : Ils ont découvert une nouvelle structure possédant un domaine supplémentaire, provenant d'une autre protéine appelée LAIR1. Il est intéressant de constater que ce domaine LAIR1 est le seul élément indispensable à l'anticorps pour se lier aux groupes protéiques du parasite responsable du contournement de la réponse immunitaire.

Cette découverte pourrait aider au développement d'un vaccin contre cet agent pathogène mortel du paludisme.

A LAIR1 insertion generates broadly reactive antibodies against malaria variant antigens. Joshua Tan*, Kathrin Pieper*, Luca Piccoli*, Abdurahman Abdi, Mathilde Foglierini, Roger Geiger, Claire Maria Tully, David Jarrossay, Francis Maina Ndungu, Juliana Wambua, Philip Bejon, Chiara Silacci Fregni, Blanca Fernandez-Rodriguez, Sonia Barbieri, Siro Bianchi, Kevin Marsh, Vandana Thathy, Davide Corti, Federica Sallusto, Peter Bull & Antonio Lanzavecchia. *Nature*. 2016 Jan 7;529(7584):105-9.

*These authors contributed equally to this work.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr. Philip Tovote
Friedrich Miescher Institute for Biomedical
Research, Bâle



Dr. Maria Soledad Esposito
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research,
Bâle, et Biocentre de l'Université de Bâle

«Importance du réseau mésencéphalique dans les comportements anxieux»

En cas de menaces existentielles, la survie de la personne concernée dépend du comportement qu'elle adopte face à certains dangers spécifiques.

Le Dr Tovote et le Dr Soledad Esposito ont voulu savoir quels circuits neuronaux étaient à l'origine des comportements actifs et passifs adoptés dans certaines situations de danger.

Ils ont réussi à décrire des voies de signaux reliées entre elles dans le cerveau antérieur, moyen et postérieur, déclenchées par la réaction ancestrale de torpeur (« freezing ») face à une menace. Ils ont pour cela utilisé des méthodes d'investigation optogénétiques, électrophysiologiques et neuroanatomiques sur un modèle animal de souris. Ces résultats permettent de mieux comprendre la « réaction de survie » au plan mécanique et fonctionnel, dont la dérégulation joue un rôle chez l'homme en cas de troubles anxieux.

Midbrain circuits for defensive behaviour. Philip Tovote*, Maria Soledad Esposito*, Paolo Botta, Fabrice Chaudun, Jonathan P. Fadok, Milica Markovic, Steffen B. E. Wolff, Charu Ramakrishnan, Lief Fenno, Karl Deisseroth, Cyril Herry, Silvia Arber, Andreas Lüthi. Nature. 2016 Jun 1;534(7606):206-12.

*These authors contributed equally to this work.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr. Carolina Gutierrez Herrera
Université de Berne



Prof. Antoine Adamantidis
Hôpital de l'Île, Berne, et McGill University, Canada

«Découverte d'un circuit cérébral responsable de la fonction de réveil et de la conscience»

De nombreux aspects de notre sommeil restent méconnus. L'objectif des chercheurs a été de mieux comprendre la façon dont le cerveau contrôle le sommeil et les phases de réveil.

Le Dr Gutierrez Herrera et le Prof. Adamantidis ont mené leur étude sur des souris libres de leurs mouvements, en utilisant de nouvelles technologies optogénétiques, qui ont activé ou mis au repos des cellules nerveuses de la région de l'hypothalamus communiquant avec la région cérébrale du thalamus.

Ils ont constaté que leur activation durant le sommeil provoquait le réveil, tandis que leur inhibition aboutissait à une stabilisation du sommeil. Ce circuit spécifique pourrait donc intégrer à la fois les signaux de réveil et de sommeil au sein de processus interdépendants. Ces résultats obtenus sur un modèle animal pourraient contribuer à identifier de nouvelles approches dans le traitement des troubles du sommeil.

Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. Carolina Gutierrez Herrera, Marta Carus Cadavieco, Sonia Jago, Alexey Ponomarenko, Tatiana Korotkova & Antoine Adamantidis. Nat Neurosci. 2016 Feb; 19(2):290-8.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Système: Neurosciences et maladies du système nerveux



Dr. Olivier Gschwend
Université de Genève



Dr. Nixon Abraham
Université de Genève



Prof. Alan Carleton
Université de Genève

«Les réseaux neuronaux modèlent et traduisent les informations en provenance des organes sensoriels»

Le cerveau humain a la capacité d'identifier des informations et stimuli très divers, à les classer par ordre d'importance et à les traiter. Le principe est le même pour les informations en provenance de nos organes sensoriels.

L'objectif des chercheurs était d'étudier, chez la souris, la façon dont l'organe olfactif traite et différencie les diverses informations olfactives. Ce qui importe particulièrement lorsque les stimuli sont semblables.

Les résultats de ces recherches sur les souris démontrent que des réseaux neuronaux spécialisés sont capables d'évaluer et de traiter les informations brutes transmises par le nez afin de discriminer des stimuli même semblables.

Neuronal pattern separation in the olfactory bulb improves odor discrimination learning. Olivier Gschwend*, Nixon M Abraham*, Samuel Lagier, Frédéric Begnaud, Ivan Rodriguez, Alan Carleton. Nature Neuroscience. 2015 Oct; 10:1474-1482.
*These authors contributed equally to this work..

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Systeme: Oncologie



PD Dr. Carsten Riether
Hôpital de l'Île et Université de Berne



Dr. Christian Martijn Schürch
Université de Berne

«Éliminer définitivement les cellules souches leucémiques résistantes par un traitement combiné?»

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie maligne du système hématopoïétique, actuellement traitée par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) tels que l'imatinib, dans le but de normaliser la formule sanguine. Le couple ligand-récepteur CD70/CD27 joue un rôle essentiel pour la survie des cellules souches leucémiques. Les ITK, en plus de leur effet thérapeutique, provoquent une augmentation des CD70 sur les cellules souches leucémiques, ce qui peut entraîner une résistance thérapeutique, c'est-à-dire que l'individu ne répond plus au traitement par ITK.

Le Dr Riether et le Dr Schürch ont donc essayé de contourner ce mécanisme de résistance en combinant les ITK à des anticorps anti-CD70. Dans le modèle animal utilisant les souris, ils ont réussi à éradiquer complètement les cellules souches leucémiques et à guérir la LMC..

Tyrosine kinase inhibitor–induced CD70 expression mediates drug resistance in leukemia stem cells by activating Wnt signaling. Carsten Riether*, Christian M. Schürch*, Christoph Flury, Magdalena Hinterbrandner, Linda Drück, Anne-Laure Huguenin, Gabriela M. Baerlocher, Ramin Radpour and Adrian F. Ochsenbein. *Science Translational Medicine*. 2015 Jul 29; 7, (298)ra119.

*These authors contributed equally to this work..

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Système: Oncologie



Dr. Anastasios Stathis
Oncology Institute of Southern Switzerland,
Bellinzona

«Réponse clinique du carcinome de la ligne médiane NUT (NMC) à OTX015/MK-8628»

Les carcinomes de la ligne médiane NUT sont des tumeurs rares qui touchent prioritairement les jeunes adultes. Elles sont le plus souvent localisées dans les structures de la ligne médiane de la tête et du cou, ainsi que sur la région thoracique. Leur pronostic est généralement très mauvais.

Les travaux de recherche ont porté sur l'efficacité d'OTX015/MK-8628, un inhibiteur des protéines BET actuellement en développement, chez 4 patients déjà traités présentant un carcinome de la ligne médiane NUT avancé.

Après l'administration d'OTX015/MK-8628, deux patients ont répondu positivement et rapidement au traitement, tandis qu'une stabilisation de la maladie était observée chez le troisième, avec seulement de faibles effets métaboliques. Cette étude est la première à démontrer cliniquement que cet inhibiteur des protéines BET peut avoir une efficacité rapide et impressionnante sur les carcinomes de la ligne médiane NUT.

Clinical Response of Carcinomas Harboring the BRD4-NUT Oncoprotein to the Targeted Bromodomain Inhibitor OTX015/MK-8628. Anastasios Stathis, Emanuele Zucca, Mohamed Bekradda, Carlos Gomez-Roca, Jean-Pierre Delord, Thibault de La Motte Rouge, Emmanuelle Uro-Coste, Filippo de Braud, Giuseppe Pelosi, and Christopher A. French. *Cancer Discov.* 2016 May;6(5):492-500.

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Systeme: Pédiatrie



Dr. Sophie Yammine
Hôpital de l'Île, Berne, et Hôpital
universitaire pédiatrique des deux Bâle



Prof. Philipp Latzin
Hôpital de l'Île, Berne, et Hôpital universitaire
pédiatrique des deux Bâle

«Formation possible d'alvéoles pulmonaires même après la naissance»

On sait que les poumons (de l'enfant à naitre) figurent parmi les derniers organes à se développer et qu'un prématuré a plus de risque de développer des maladies pulmonaires à court et à long terme.

Le Dr Yammine et le Prof. Latzin ont comparé la fonction pulmonaire de prématurés et d'enfants nés à terme, en âge scolaire, à l'aide d'une méthode sensible de lavage gazeux. Ils ont réussi à démontrer pour la première fois qu'il existe un modèle de développement autonome des alvéoles pulmonaires assurant les échanges gazeux ainsi que des voies respiratoires acheminant les gaz. Alors que les alvéoles pulmonaires des prématurés ont continué à se développer jusqu'à l'âge scolaire et que les échanges gazeux y étaient normaux pour leur âge, la fonction des voies respiratoires des prématurés était plus limitée que chez les enfants nés à terme.

Functional evidence for continued alveorisation in former preterms at school age? Sophie Yammine, Anne Schmidt, Oliver Sutter, Sotirios Fouzas, Florian Singer, Urs Frey, Philipp Latzin. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1): 147-155

Fondation du Prix Pfizer de la Recherche – Lauréates et lauréats 2017

Systeme: Pédiatrie



Dr. Christiane Eberhardt
Université de Genève



Dr. Géraldine Blanchard-Rohner
Hôpitaux universitaires de Genève

«Une vaccination précoce durant la grossesse protège mieux les nouveau-nés de la coqueluche»

Une vaccination maternelle contre la coqueluche est réalisée afin de protéger suffisamment les nouveau-nés et d'éviter ainsi des évolutions mortelles de coqueluche dans cette population. Cette vaccination n'est recommandée dans la plupart des pays qu'à partir de la 26e semaine de grossesse, sauf en Suisse où elle a lieu dès le deuxième trimestre.

Le Dr Eberhardt et le Dr Blanchard-Rohner ont donc mené une étude observationnelle auprès de 335 femmes ayant mené leur grossesse à terme, pour savoir s'il existe une différence d'efficacité de la vaccination contre la coqueluche selon qu'elle a eu lieu au deuxième ou seulement au troisième trimestre.

Les résultats de ces travaux ont permis de démontrer qu'une vaccination précoce (entre la 13e et la 25e semaine de grossesse) a débouché sur une transmission significativement plus importante d'anticorps maternels aux nouveau-nés, donc que ces enfants ont été mieux protégés contre la coqueluche.

Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. Christiane S. Eberhardt, Geraldine Blanchard-Rohner, Barbara Lemaître, Meriem Boukrid, Christophe Combescure, Véronique Othenin-Girard, Antonina Chilin, Jean Petre, Begoña Martinez de Tejada, and Claire-Anne Siegrist. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Apr 1; 62(7):829–36.