

Pfizer Forschungspreis

Schweizer Spitzenforschung ausgezeichnet

Zum 22. Mal zeichnet die Stiftung Pfizer Forschungspreis junge Wissenschaftler aus – vier Wissenschaftlerinnen und fünf Wissenschaftler wurden prämiert. Sie sind jung, neugierig und auf Erkenntnisse gestossen, welche die Entwicklung der Medizin vorantreiben. Der Regierungsrat und Gesundheitsdirektor des Kantons Zürich, Dr. iur. Thomas Heiniger, begrüsst die rund 200 Gäste und die mit dem Pfizer Forschungspreis und einer Preissumme von insgesamt CHF 105'000 ausgezeichneten Wissenschaftler. Die präsentierten Forschungsarbeiten entstanden an Institutionen und Spitälern in Lausanne, Genf, Bern, Basel, Luzern und Zürich.

Der Pfizer Forschungspreis ist einer der bedeutendsten Medizin Forschungspreise der Schweiz und wird seit 1992 jährlich von der Stiftung Pfizer Forschungspreis auf Antrag von unabhängigen wissenschaftlichen Kommissionen verliehen. Vier Wissenschaftlerinnen und fünf Wissenschaftler stehen an der heutigen 22. Preisverleihung in Zürich im Schweinwerferlicht. Sie wurden in feierlichem Rahmen und im Beisein von rund 200 Gästen aus Politik, Wirtschaft und Medizin für ihre herausragenden und zukunftsweisenden Forschungsarbeiten in verschiedenen medizinischen Bereichen gewürdigt.

Bisher 237 Wissenschaftler mit rund 5.2 Millionen Franken gefördert.

Bis und mit heute ehrte die Stiftung Pfizer Forschungspreis insgesamt 237 junge Wissenschaftler und förderte mit einer Preissumme von mittlerweile rund 5.2 Millionen Schweizer Franken die medizinische Forschung in der Schweiz. „Wir sind stolz auf unser langjähriges Engagement und überzeugt, damit junge Wissenschaftler und den gesamten Forschungsplatz Schweiz zu fördern“, so Dr. Ralph Studer, Managing Director Pfizer AG.

Im Bereich Onkologie wurden zwei Arbeiten ausgezeichnet, die von Prof. Richard Herrmann, Basel, gewürdigt wurden.

Preisträgerin: Dr. Olga Shakhova; Universität Zürich: Steuer-Gen im Melanom identifiziert.

Preisträger: Dr. Albert Santamaria Martínez; EPFL: Die Bildung von Metastasen setzt eine Interaktion von Tumorstammzellen und Matrixfaktoren voraus.

Dr. Olga Shakhova: Einer neueren Hypothese zufolge sind Tumore meist nicht eine homogene Zellmasse, sondern setzen sich aus bösartigen Krebsstammzellen und anderen, weniger aggressiven Tumorzellen zusammen. Ähnlich wie herkömmliche Stammzellen, die Organe aufbauen, können sich Krebsstammzellen teilen, sich zu anderen Tumorzellen entwickeln und so einen Tumor bilden. Eine effiziente Therapie müsste somit vor allem Krebsstammzellen bekämpfen. Melanomzellen sind entartete Hautpigmentzellen, die während der Embryonalentwicklung von sogenannten Neuralleistenstammzellen gebildet werden. Wir konnten in menschlichem Tumorgewebe Zellen mit Merkmalen dieser speziellen Stammzellen identifizieren. Zudem beobachteten wir, dass in allen untersuchten menschlichen Tumorgeweben mit Sox10 ein Genhoch aktiv war, das in normalen Zellen das Stammzellprogramm steuert. Dieses Gen ist für die Zellteilung und das Überleben von Stammzellen wichtig. Wir stellten fest, dass dieses Gen auch in Krebszellen ein Stammzellprogramm kontrolliert und für die Zellteilung benötigt wird. In einem Tierexperiment schalteten wir Sox10 aus und beobachteten, wie die Bildung und Ausbreitung von Melanomen und GCMN (Giant Congenital Melanocytic Nevus; dieser Melanoma-Subtyp betrifft Kinder) verhindert wurde. Die physiologi-

sche Funktion von Sox10 in den normalen Melanocytenstammzellen der Haut wurde durch diese Reduktion von Sox10 jedoch nicht beeinträchtigt. Unsere Forschungsarbeit zeigt auf, dass ein Tumor vermutlich therapiert werden könnte, indem man sein Stammzellprogramm unterdrückt.

Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. Olga Shakhova, Daniel Zingg, Simon M. Schaefer, Lisette Hari, Gianluca Civenni, Jacqueline Blunski, 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.

Dr. Albert Santamaria Martínez; EPFL: Die Bildung von Metastasen setzt eine Interaktion von Tumorstammzellen und Matrixfaktoren voraus

Tumorzellen können sich bereits in einem frühen Stadium einer Krebserkrankung im Körper verbreiten. Doch nur einer kleinen Anzahl von Krebszellen gelingt am Ende die Metastasierung, d. h. die Kolonisierung von weiteren Organen. Wir konnten einen speziellen Stammzelltyp bei Tumorzellen im Mammakarzinom identifizieren. Diese Tumorstammzellen sind für die Entwicklung von Metastasen essentiell. Sie induzieren in normalen Bindegewebszellen die Expression von Matrixkomponenten, welche die Tumorzellen zum Überleben brauchen. Mit Periostin konnten wir eine solche Komponente isolieren. Periostin wird ausschliesslich in der Umgebung des Tumors gebildet und verstärkt die Wachstumssignale für Tumorstammzellen. Erst durch die Interaktionen von Tumorstammzellen, Fibroblasten und Matrixkomponenten wird die Bildung eines Tochtergeschwulstes möglich. Diese neue Erkenntnis bildet die Grundlage für die Entwicklung möglicher neuer Behandlungsmethoden bei Krebs. Durch eine Unterbindung der Produktion von Matrixkomponenten durch Fibroblasten kann möglicherweise der Metastasierungsprozess gehemmt werden.

Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. Albert Santamaria Martínez*, Ilaria Malanchi*, Evelyn Susanto, Hong Peng, Hans-Anton Lehr, Jean-François Delaloye, Joerg Huelsenken. *Nature*. 2012;481(7379):85 – 89.* These authors contributed equally to this work.

Im Bereich Herzkreislauf, Urologie und Nephrologie wurden zwei Arbeiten ausgezeichnet, die von Prof. Paul Erne, Luzern gewürdigt wurden.

Preisträgerinnen: Dr. Amélie Sabine und Prof. Tatiana V. Petrova; Universität Lausanne und EPFL Neue Erkenntnisse über Bildung und Erhalt von Lymphklappen.

Nach einer Lymphknotenentfernung leiden viele Brustkrebs-Patientinnen unter chronischen Lymphödemen, einer chronischen Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Gewebe. Diese Krankheit geht auf eine Fehlfunktion der Lymphgefässe zurück, die Ursachen sind jedoch noch nicht bekannt. Die Erforschung der involvierten molekularen Mechanismen ist für die Prävention und Therapie von Lymphödemen sowie für die Behandlung von Krebs oder entzündlichen Erkrankungen wichtig. Unsere Studie hat gezeigt, dass lymphflussabhängige Scherkräfte für die Bildung und den Erhalt der Lymphklappen nötig sind. Wir identifizierten zwei für diese Prozesse nötige Transkriptionsfaktoren, PROX1 und FOXC2, welche die Expression von Connexin37 und die Aktivierung des Calcineurin-Signalwegs kontrollieren, was für die Bildung der Klappen in verschiedenen Stadien nötig ist. Dank der Studienresultate können wir besser verstehen, wie Endothelzellen auf mechanische Scherkräfte in den Gefässen reagieren. Sie zeigen neue zelluläre Wege bei der Lymphklappenbildung auf und bringen neue Erkenntnisse über die Behandlung von Lymphödemen. Auch tragen die Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie von chronischer venöser Insuffizienz bei.

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 Bebbler, Anna Pfenninger, Naoyuki Miura, Olivier Dormond, Jean-Marie Calmes, Ralf H. Adams, Tajiia Mäkinen, Friedemann Kiefer, Brenda R. Kwak, Tatiana V. Petrova. *Developmental Cell*. 2012;22(2):430 – 445.

Preisträger: Dr. Stefano Rimoldi; Inselspital, Universitätsspital Bern. Höheres Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen bei Retortenbabys?

Seit mehr als drei Jahrzehnten erlaubt die künstliche Befruchtung unfruchtbaren Paaren den Kinderwunsch zu erfüllen. In modernen Industriestaaten sind heutzutage ein bis vier Prozent aller Neugeborenen «Retortenbabys». Die künstliche Befruchtung erfordert eine Manipulation des Embryos zu einer Zeit, wo er auf Umwelteinflüsse sehr empfindlich ist. Es gibt Anzeichen dafür, dass schädliche Einflüsse während dieser Zeit Auswirkungen auf das spätere Leben haben können. Diese Tatsache veranlasste uns zu prüfen, ob die künstliche Befruchtung mit einer veränderten Funktion der Blutgefäße im Kindesalter einhergeht. Um dieser Frage nachzugehen, verglichen wir die Gefäßfunktion von gesunden Kindern, die entweder mit assistierten Reproduktionstechniken (ART) oder auf natürliche Weise gezeugt wurden. Bei ART-Kindern war die Gefäßwand der Arterien verdickt. Die Arterien erweiterten sich weniger gut und waren steifer als bei den Kontrollkindern. Zudem war der systolische Lungenarteriendruck auf dem Jungfrauoch (3450 m. ü. M.) um 30 Prozent höher. Mit dieser Studie konnten wir erstmals wissenschaftlich zeigen, dass die künstliche Befruchtung zu einer allgemeinen Störung der Gefäßfunktion bei Kindern führen kann, die sie im späteren Leben einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankheiten aussetzen könnte.

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.

Im Bereich Infektiologie, Rheumatologie und Immunologie wurde eine Arbeit von Prof. Adriano Fontana, Zürich, gewürdigt.

Preisträgerin: Dr. Welydy V. Bonilla; Universität Genf: Gewebeschaden bei Virusinfektion verleiht der Körperabwehr die «Lizenz zum Töten».

Virusinfektionen verursachen Gewebeschaden mit unkontrollierter Freisetzung von Zellbestandteilen und Botenstoffen, darunter Interleukin-33. Dieses spornt die Körperabwehr zu Höchstleistungen an. Killer T-Zellen oder CD8+-T-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil der Körperabwehr. Bislang gingen Wissenschaftler davon aus, dass es primär das «fremdartige Aussehen» der Viren sei, welches unsere Immunantwort anspornt. Unsere Arbeit zeigt nun, dass Killer T-Zellen auch aufgrund des «angerichteten Schadens» am Körper so stark reagieren. Wenn Zellen im Körper zugrunde gehen, werden «Alarmine», wie das Interleukin-33, freigesetzt. Diese Substanzen können Killer T-Zellen über hochspezialisierte Sensoren, sogenannte ST2-Rezeptoren, erkennen. In unseren Experimenten stellte sich heraus, dass Mäuse ohne Interleukin-33 oder auch solche, denen der «Sensor» für Interleukin-33 fehlte, nur schwächliche Killer T-Zellen herstellen konnten. Diese Tiere waren denn auch besonders anfällig auf verschiedene Arten von Virusinfektionen. Im Gegensatz dazu konnten Killer T-Zellen von normalen Mäusen durch Verabreichung von künstlichem Interleukin-33 gestärkt werden. Eine Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse könnte daher zur Verbesserung von Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten und Krebs beitragen.

The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8+ T Cell Responses. Welydy 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.

Im Bereich Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems wurden zwei Arbeiten von Prof. Theodor Landis, Genf, gewürdigt.

Preisträger: Dr. Johannes J. Letzkus; Friedrich Miescher Institute Basel: Die Hirnrinde ist entscheidend am emotionalen Lernen beteiligt.

Emotionales Lernen kommt durch komplexe Interaktionen von Nervenzellen in verschiedenen Hirnregionen zustande. Eine Fehlfunktion in diesem System kann zu schwerwiegenden Angststörungen führen. Bereits seit län-



gerem wird die Funktion des Mandelkerns für das Furchtlernen erforscht. Dieses Wissen konnte nun mit Erkenntnissen aus unserer Forschungsarbeit über die Bedeutung der Hirnrinde (Cortex) bei der Furchtkonditionierung in der Maus erweitert werden. Mit Hilfe neuer technischer Möglichkeiten studierten wir die neuronalen Mechanismen der Furchtkonditionierung bei Mäusen. Mittels 2-Photonen-Mikroskopie beobachteten wir ein furchtauslösendes sensorisches Signal auf seinem neuronalen Weg durch das Hörzentrum der Hirnrinde. Wir stellten fest, dass bestimmte Nervenzellen im auditorischen Cortex stärker auf emotionale Reize reagierten als auf Töne, die in diesem Hirnbereich eigentlich verarbeitet werden. In weiteren Versuchen entdeckten wir, dass emotionale Stimuli einen enthemmenden Schaltkreis in der Hirnrinde aktivieren, der wahrscheinlich zur Bildung der Erinnerung beiträgt. Mit Hilfe der Optogenetik konnten wir schliesslich zeigen, dass diese Disinhibition für das Erlernen von Furcht bei der Maus essentiell ist.

A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. Johannes J. Letzkus*, Steffan 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.

Preisträger: Dr. Dario Cazzoli, PD Dr. Thomas Nyffeler; Inselspital, Universitätsspital Bern und Kantonsspital Luzern: Thetaburst-Stimulation lässt Patienten nach einem Schlaganfall schneller wieder selbständig werden.

Linksseitige Wahrnehmungsausfälle sind nach einer Schädigung der rechten Hirnhälfte weitverbreitet. Dieser «Spatale Neglekt» verunmöglicht es den Patienten, Objekte in der linken Raumhälfte wahrzunehmen. Mitverursacht werden die Wahrnehmungsstörungen durch eine Hyperaktivität derjenigen Hirnhälfte, die nicht vom Schlaganfall betroffen ist. Diese Hyperaktivität kann durch Magnetstimulation nicht-invasiv gemindert werden. Bislang war unbekannt, ob eine Thetaburst Stimulation (nicht-invasive Hirnstimulation) sich auch auf Alltagsaktivitäten günstig auswirkt. Diese Lücke schlossen wir mit unserer randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie. Unsere Patienten erhielten Magnetstimulationen oder Placebostimulationen und wurden mit Patienten aus der Kontrollgruppe verglichen. Die Patienten, die eine echte Hirnstimulation erhielten, zeigten im Vergleich zur Placebostimulation und Kontrollgruppe eine 37-prozentige Verbesserung im Alltagsverhalten. Diese war zudem noch nach drei Wochen messbar. Die Therapie wurde gut toleriert und zeigte keine Nebenwirkungen. Mit unserer Arbeit zeigten wir die Bedeutung einer wiederholten Thetaburst-Stimulation als Begleitmassnahme in der Rehabilitation von Schlaganfall-Patienten.

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. Basseti, Thomas Nyffeler. Brain. 2012;135(11):3426 – 3439.

▼ Eleonore E. Droux

Quelle: Pfizer Forschungspreis, Preisverleihung 7. Februar 2013