

Pfizer Forschungs-Preis 2008 für Medizin verliehen

Forschung für die Zukunft der Medizin

Mit einer Preissumme von 360 000 Franken ist der Pfizer Forschungs-Preis einer der bedeutendsten Forschungspreise für Medizin in der Schweiz. Dieses Jahr wurden Arbeiten der Fachbereiche Herzkreislauf, Rheumatologie, Immunologie und klinische Immunologie; Infektiologie; Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems sowie Urologie und Nephrologie sowie der Onkologie mit dem Preis gewürdigt. Die prämierten Arbeiten entstanden in Basel, Bern, Zürich und Lausanne.

Am 7. Februar 2008 wurde in Zürich der Pfizer Forschungs-Preis zum 17. Mal vergeben. Die Preissumme von insgesamt 360 000 Schweizer Franken verteilt sich auf die sechs Bereiche: Herzkreislauf, Rheumatologie, Immunologie und klinische Immunologie, Infektiologie, Neurowissenschaften und Erkrankungen des Nervensystems; Urologie und Nephrologie und neu auf den Bereich Onkologie. Die prämierten Forschungsarbeiten sind in der Regel das Ergebnis umfassender Teamarbeiten. Ausgezeichnet werden jeweils die für die Ideen und die Durchführungen verantwortlichen WissenschaftlerInnen. In der Folge zwei Beispiele von prämierten Arbeiten.

Blutgefässbildungsprozesse

Roland Kälin und André Brändli untersuchten die Bedeutung des Apelin/APJ-Signalwegs für die Blutgefässbildung während der Entwicklung des Wirbeltierembryos und bei Krebserkrankungen. Mit ihren Studien an *Xenopus*-Kaulquappen, Maus-Embryonen und menschlichen Blutgefässzellen konnten sie nun erstmals zeigen, dass die Apelin- und APJ-Gene während der Bildung neuer Blutgefässe aktiviert werden. Im Gegensatz zum APJ, der in allen Blutgefässen

vorgefunden wird, erfolgt die Expression von Apelin parakrin, das heisst in unmittelbarer Nachbarschaft und meist kurz vor der Bildung des neuen Gefässes. Im Weiteren zeigen die Untersuchungen von Gehirntumorbiopsien, dass der Apelin/APJ-Signalweg auch eng mit der pathologischen Blutgefässbildung oder Tumorangiogenese verknüpft ist. So kann in gesundem Hirngewebe kein Apelin und nur wenig APJ auf den Blutgefässen nachgewiesen werden, wogegen in den sauerstoffarmen Regionen von Glioblastomen und ihren Tumorgefässen eine stark erhöhte Aktivierung der beiden Gene gefunden wird. Mittels funktionseller Studien in Kaulquappen konnte gezeigt werden, dass das Apelin und APJ für die Vasculogenese, das heisst die Bildung des primären embryonalen Blutgefässsystems, nicht benötigt werden und dass die Sprossung neuer Blutgefässe durch die Blockierung des Apelin/APJ-Signalwegs spezifisch unterbunden wird. Nach den Resultaten von Funktionsgewinn-Experimenten kann Apelin im Gegensatz zu VEGF die vorzeitige Bildung von Blutgefässen in Kaulquappen auslösen. Ausserdem gelang es anhand von menschlichen Blutgefässzellen, nachzuweisen, dass Apelin keinen Einfluss auf die Zellproliferationsrate hat, aber die Wanderung von Blutgefässzellen stimuliert. Aufgrund dieser Forschungsergebnisse dürften VEGF und Apelin während der embryonalen Gefässbildung unterschiedliche, sich ergänzende Aufgaben wahrnehmen. So regt VEGF die Blutgefässe an, sich auf das Auswachsen von Kapillaren vorzubereiten, während Apelin anschliessend die effektive Bildung eines neuen Blutgefässes auslöst und dabei die Zellwanderung stimuliert. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der Apelin/APJ-Signalweg sowohl bei embryonalen als auch bei pathologischen Blutgefässbildungsprozessen eine wichtige Rolle spielt.

Bei Gehirntumoren wie dem Glioblastoma multiforme ist die Tumorangiogenese durch eine hohe Expression von Apelin und APJ charakterisiert, was für die Diagnose und Prognose von Gehirntumorerkrankungen herangezogen werden könnte. Darüber hinaus könnte die Entwicklung von Arzneimitteln, die den APJ-Rezeptor oder das Apelin spezifisch hemmen, zu einem alternativen Therapieansatz führen.

Fairness

Das Erreichen eines Ziels erfordert ein gewisses Mass an Selbstkontrolle, um störende Reize auszublenden und automatisierte, inadäquate Reaktionen und unmittelbare Impulse zu unterdrücken. Dies gilt insbesondere in Situationen, in denen der Verwirklichung einer Absicht starke Gewohnheiten oder emotionale Impulse entgegenstehen oder für das Erreichen eines Ziels das Zurückstellen eines aktuellen Bedürfnisses notwendig ist. Die Fähigkeit zur Selbstkontrolle trägt auch zu einer harmonischen sozialen Interaktion bei, da das zivilisierte menschliche Zusammenleben die Einhaltung sozialer Normen erfordert. Die Einhaltung dieser Normen wird unter anderem durch die Bereitschaft des Menschen sichergestellt, Normverletzer gegebenenfalls auf eigene Kosten zu bestrafen. Ein solches Verhalten steht häufig im Widerspruch zum ökonomischen Eigennutz des Bestrafenden und setzt die Fähigkeit zur Kontrolle eigennützigem Interessen voraus. Seit ersten Fallberichten vor mehr als hundert Jahren wird vermutet, dass ein intaktes Frontalhirn, insbesondere das vordere Stirnhirn, für die Selbstkontrolle und die Ausrichtung des Verhaltens an Normen und sozialen Regeln entscheidend ist. So zeigen Patienten mit Schädigungen dieses Areals trotz oftmals intakter kognitiver Leistungsfähigkeit häu-



Roland Kälin (Charité Berlin), André Brändli (ETH Zürich), Daria Knoch (Universität Zürich), Andreas Wicki (Universitätsspital Basel), François Lehembre (Universität Basel)

fig ein Unvermögen, unmittelbaren Bedürfnissen und Impulsen zu widerstehen. Ausserdem weisen Ergebnisse aus früheren Studien mit bildgebenden Verfahren auf eine enge Korrelation zwischen dem vorderen Stirnhirn und dieser Art der Selbstkontrolle hin, wobei aber diese Methoden nur die passive Messung der mit einer bestimmten Aufgabe einhergehenden Hirnaktivität ermöglichen und damit keine kausalen Schlüsse bezüglich Veränderungen der Hirnaktivität und der kognitiven Tätigkeit erlauben. Zur direkten Klärung der Auswirkungen der Hirnaktivität auf die Verhaltensweise untersuchte Daria Knoch bei freiwilligen Versuchspersonen, deren neuronale Aktivität des vorderen Stirnhirns mit Hilfe der niederfrequenten transkraniellen Magnetstimulation vorübergehend reduziert wurde, das Verhalten bei einem Entscheidungskonflikt zwischen wirtschaftlichem Eigeninteresse und Fairnesspräferenzen. Im dabei verwendeten Ultimatum-Spiel müssen sich zwei anonyme Personen, ein «Anbieter» und ein «Empfänger», über die Teilung einer bestimmten Geldsumme einig. Der Anbieter kann dem Empfänger einen Vorschlag machen, wie der Geldbetrag zwischen den beiden aufgeteilt werden soll. Im Falle der Annahme des Angebotes durch den Empfänger behält jeder Spieler den ihm vom Anbieter zugeteilten Betrag, wogegen bei Ablehnung des Angebots durch den Empfänger keiner der beiden Geld erhält. Falls der Empfänger allein durch das Eigeninteresse motiviert ist, wird er selbst ein sehr tiefes Angebot annehmen, während ein von Fairnesspräferenzen gelenkter Empfänger ein solches Angebot ausschlagen könnte. Da die Bestrafung mit Kosten verbunden ist, muss die Versuchsperson, wenn sie bestrafen will, den mate-

riellen Eigennutz überwinden beziehungsweise unter Kontrolle halten. Die Probanden, bei denen die neuronale Erregbarkeit verringert wurde, waren weit weniger in der Lage, ihren materiellen Eigennutz aufzugeben, als Probanden, die nur scheinstimuliert wurden. Interessanterweise beurteilten alle Probanden, unabhängig davon, ob ihr vorderes Stirnhirn stimuliert wurde oder nicht, das Verhalten des Verhandlungspartners als sehr unfair. Demnach scheint die verminderte neuronale Erregbarkeit des vorderen Stirnhirns nicht die «Fairnessurteile» zu verändern, sondern sie reduziert die Fähigkeit, den materiellen Eigennutz im Dienste der Fairness zu unterdrücken. Mit den vorliegenden Untersuchungen ist es gelungen, die wichtige Rolle des vorderen Stirnhirns bei den Selbstkontrollprozessen direkt nachzuweisen. Ein vertieftes Verständnis der relevanten neuronalen Mechanismen dieser Prozesse könnte von therapeutischer Relevanz sein, da Störungen der Selbstkontrolle ein zentrales Merkmal vieler neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen sind.

Kollektive Tumorerinvasion

Die mikroskopische Untersuchung von Gewebsschnitten invasiver Tumoren hat gezeigt, dass zwei Mechanismen der Tumorzellinvasion existieren. Bei der sogenannten Einzelzellinvasion lösen sich aus dem Tumorverband einzelne Zellen ab und wandern aus, während bei der kollektiven Invasion eine geschlossene Front von Tumorzellen als Gruppe ins umgebende Gewebe einwächst. Während die über eine epithelial-mesenchymale Transition zur Einzelzellinvasion führenden Mechanismen bereits Gegenstand intensiver Forschung

waren, sind die Signalwege, die eine kollektive Tumorzellinvasion bei Patienten induzieren, bisher nur ungenügend verstanden. Andreas Wicki und François Lehembre haben in ihrer Arbeit gezeigt, dass die Expression von Podoplanin in Tumorzellen zu einer kollektiven Invasion führen kann. Der extrazelluläre Teil dieses in der Zellmembran verschiedener Körperzellen verankerten, kleinen Proteins ist mit vielen Seitenketten aus Zuckermolekülen bestückt und kann unter anderem mit Blutplättchen interagieren, während der intrazelluläre Teil dieses Proteins über die sogenannten ERM-Proteine mit dem Zytoskelett der Zelle verbunden ist. Podoplanin beeinflusst die Phosphorylierung der ERM-Proteine wie auch die Aktivität von kleinen GTPasen, die die Bildung hochmotiler Zellausstülpungen wie der Filopodien induzieren. Die Anwesenheit von Podoplanin in der Zellmembran erhöht die Wanderbewegungen einer Zelle selbst dann, wenn die Verbindung zu den Nachbarzellen durch das E-Cadherin sichergestellt ist. Aus diesem Grund kommt es zur Ausbildung einer grossen invasiven Tumorfrente, die sich sowohl ins umgebende Gewebe als auch in tumornahe Gefässe vorschiebt. Untersuchungen der bei Tumorpatienten entnommenen Biopsien zeigten, dass Podoplanin bei ungefähr 80 Prozent der Plattenepithelkarzinome in der invasiven Front dieser Tumoren exprimiert wird und dort an der Regulation der kollektiven Zellinvasion mitwirkt. Die durch Podoplanin kontrollierte kollektive Tumorzellinvasion gehört somit zu den häufigsten Mechanismen, die die Progression bösartiger Tumoren steuern. ■

red.