

Swiss OphthAward 2016: Die Preisträgerinnen und Preisträger

Dieses Jahr konnte die SOG dank Sponsorings durch die Bayer Schweiz AG den Swiss OphthAward zum vierten Mal vergeben. Prof. Dr. Klara Landau, Präsidentin der unabhängigen Jury, gab in der Award-Session am Jahreskongress der Schweizerischen Ophthalmologischen Gesellschaft (SOG) die Preisträger des Swiss OphthAwards 2016 bekannt, und diese stellten ihre Arbeiten kurz vor. In drei Kategorien wird der Preis vergeben, welcher das Ziel hat, die wissenschaftliche Arbeit junger Forscherinnen und Forscher aus der Schweiz bzw. an Schweizer Instituten zu fördern. Das Preisgeld beträgt je Kategorie 10 000 CHF. Sponsor ist die Firma Bayer Schweiz AG. Auch für 2017 ist der Preis wieder vorgesehen, mit etwas geänderten Konditionen.

Kategorie «Beste experimentelle Arbeit» Link zwischen Gen- und Zelldefekt bei angeborenem Nystagmus identifiziert

Prof. Keisuke Yonehara reichte eine Arbeit ein, die mit ihm, Dr. Michele Fiscella und Antonia Drinnenberg gleich drei junge Forscher als gleichberechtigte Erstautoren hatte.¹ Den Forschern der Arbeitsgruppe von Botond Roska am Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel gelang es, einen definierten Neuronentyp und dessen Verschaltung in der Retina mit der Pathophysiologie des angeborenen Nystagmus zu korrelieren. In einem Mausmodell der Erkrankung bewirkt ein Defekt der Starburst-Zellen den Verlust des horizontalen optokinetischen Reflexes. Die genetische Ursache des Defekts ist ein dysfunktionales FRMD7-Gen. Bei Kindern mit idiopathischem angeborenem Nystagmus ist die Sehfähigkeit aufgrund der unbeabsichtigten Hin- und Herbewegung der Augen erheblich eingeschränkt. Diesen Kindern fehlt der horizontale optokinetische Reflex, der dazu beiträgt, den Blick stabil zu halten. In ca. 70% der Fälle ist eine Mutation des Gens FRMD7 auf dem X-Chromosom ursächlich. Über welche Mechanismen der Gendefekt jedoch die Erkrankung auslöst, war bislang unklar.

Hierzu liefert die Arbeit, welche die höchste Punktzahl aller eingereichten Arbeiten erhielt, wertvolle neue Erkenntnisse. Die Forscherinnen und Forscher wiesen bei Mäusen nach, dass der Ausfall der FRMD7-Genfunktion den Verlust des horizontalen optokinetischen Reflexes verursacht. Das Fehlen von FRMD7 beeinträchtigt die Funktion eines klar definierten Zelltyps in der Retina – der Starburst-Zellen. Diese Starburst-Zellen sind Interneuronen (auch Schaltneurone genannt), welche Ganglienzellen abhängig von der Bewegungsrichtung eines Objekts oder der gesamten Szene asymmetrisch hemmen. Sie tragen so entscheidend zur Wahrnehmung von Bewegungsrichtungen bei.

Diese Erkenntnisse wurden durch einen Mikrochip der Arbeitsgruppe von Andreas Hierlemann (Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zürich) möglich. Dieser Gruppe gehört der Mit-Preisträger Dr. Michele Fiscella an. Dank des hoch-

Swiss OphthAward 2016: Les lauréates et les lauréats

Cette année, grâce au sponsoring de Bayer Suisse AG, la Société Suisse d'Ophtalmologie a pu décerner le Swiss OphthAward pour la quatrième fois. La Prof. Dr. Klara Landau, présidente du jury indépendant, a rendu publics les noms des lauréats du Swiss OphthAward 2016 qui ont présenté brièvement leurs travaux de recherche, lors de l'Award Session du congrès annuel de la Société Suisse d'Ophtalmologie (SSO). Ce prix est décerné dans trois catégories. Son objectif est d'encourager la recherche scientifique de jeunes chercheuses et jeunes chercheurs suisses ou travaillant dans des institutions suisses. Pour chaque catégorie, le prix est doté d'une somme de 10 000 CHF. Bayer Suisse AG en est le sponsor. Le prix sera décerné en 2017, avec quelques modifications.

Catégorie « meilleur travail expérimental » Identification du lien entre défaut cellulaire et défaut génétique pour le nystagmus congénital

Le Prof. Keisuke Yonehara a présenté un travail dont il partage la paternité avec le Dr. Michele Fiscella et Antonia Drinnenberg, deux autres jeunes chercheurs comme lui-même. Ce groupe de travail de Botond Roska au Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) à Bâle a pu montrer la corrélation entre un type de neurone défini et sa connexion dans la rétine d'un côté, et la physiopathologie du nystagmus congénital de l'autre. Dans une étude de la maladie réalisée sur des souris, un défaut des cellules amacrines «starburst» entraîne la perte du réflexe opto-cinétique horizontal. L'origine génétique de ce défaut est à trouver dans le dysfonctionnement du gène FRMD7.

Chez les enfants souffrant d'un nystagmus congénital idiopathique, la vision est considérablement réduite à cause des mouvements désordonnés des yeux involontaires. Le réflexe opto-cinétique horizontal leur fait défaut. Or, ce réflexe contribue à la stabilité du regard. Dans environ 70% des cas, c'est une mutation du gène FRMD7 sur le chromosome X qui en est la cause. Cependant, jusqu'à présent, la manière dont ce défaut génétique pouvait provoquer la maladie n'était pas claire.

C'est sur ce sujet que ce travail qui a obtenu le plus grand nombre de points parmi tous les travaux soumis, offre des connaissances nouvelles et précieuses. Les chercheuses et les chercheurs ont prouvé que, chez les souris, la défaillance du gène FRMD7 entraîne la perte du réflexe opto-cinétique horizontal. Le manque de FRMD7 altère le fonctionnement d'un type clairement défini de cellules dans la rétine: les cellules amacrines «starburst». Ces cellules sont des interneurons qui inhibent les cellules ganglionnaires de manière asymétrique en fonction de la direction du mouvement d'un objet ou bien de la totalité de la scène vue. Elles jouent ainsi un rôle décisif dans la perception des directions des mouvements.

Ces résultats ont été rendus possibles grâce à une puce électronique du groupe de travail d'Andreas Hierlemann (Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zürich). Le Dr



Von links nach rechts: Die drei Preisträger Dr. Michele Fiscella (Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zürich), PhD-Studentin Antonia Drinnenberg vom Friedrich Miescher Institut (FMI) in Basel und Prof. Keisuke Yonehara, ehemals FMI und jetzt Forschungsleiter am DANDRITE Institut (The Danish Research Institute of Translational Neuroscience) und Privatdozent der Aarhus Universitaet, Dänemark.

De gauche à droite : Les trois lauréats, Dr Michele Fiscella (Department of Biosystems Science and Engineering, ETH Zürich), la doctorante Antonia Drinnenberg de Friedrich Miescher Institut (FMI) à Bâle et le Prof. Keisuke Yonehara, anciennement au FMI et maintenant directeur de recherche au DANDRITE (The Danish Research Institute of Translational Neuroscience) Institut et enseignant à l'université d'Aarhus au Danemark.

dichten Arrays lassen sich elektrische Signale von Tausenden retinalen Ganglienzellen gleichzeitig während der Wahrnehmung von Bewegungsrichtungen messen. Das Signal blieb bei Fehlen der FRMD7-Genmutation in horizontaler Richtung vollständig aus. Das lässt vermuten, dass FRMD7 am Aufbau der asymmetrischen Verbindungen zwischen den Starburst-Zellen und den Ganglienzellen beteiligt ist. Dieser Entwicklungsschritt findet normalerweise kurz nach der Geburt statt.

Mit diesen Ergebnissen konnten die Neurobiologen erstmals einen direkten Zusammenhang zwischen einem eindeutig definierten Neuronentyp und der Pathophysiologie einer neurologischen Erkrankung herstellen.

Um zu bestätigen, ob eine FRMD7-Dysfunktion in den Starburst-Zellen auch beim Menschen für den Ausfall des horizontalen Reflexes beim angeborenen Nystagmus verantwortlich ist, verglichen die Wissenschaftler die Krankheitssymptome bei Patienten mit denen von Mäusen mit fehlender FRMD7-Funktion. Die Patienten konnten ihre Augen willkürlich horizontal bewegen; die horizontale Augenbewegung an sich war also nicht beeinträchtigt; der vertikale optokinetische Reflex war nicht betroffen. Da die neuronalen Bahnen der Reflexsteuerung bei den Säugetieren identisch sind, sind die Autoren der Ansicht, dass auch beim Menschen der Verlust des horizontalen Reflexes zumindest teilweise durch den Ausfall des FRMD7-Gens in den Starburst-Zellen verursacht werden könnte. Die Forscher verfügen somit über ein wertvolles Mausmodell, das ein Symptom der Erkrankung beim Menschen widerspiegelt. Sie haben zudem einen molekularen Einstiegspunkt – FRMD7 in den Starburst-Zellen –, um die molekularen Mechanismen der Erkrankung eingehender zu untersuchen. Prof. Keisuke Yonehara hat inzwischen in Aarhus (Dänemark) seine eigene Forschungsgruppe mit einem Grant des European Research Councils gestartet, der →

Michele Fiscella, co-lauréat, fait partie de ce groupe. Grâce au haut niveau d'intégration de cette puce, il est possible de mesurer en même temps les signaux électriques de milliers de cellules ganglionnaires pendant la perception de directions de mouvements. Quand le gène FRMD7 a muté, il n'y a aucun signal pour la direction horizontale. Cela semble indiquer que le FRMD7 est impliqué dans la construction des liaisons asymétriques entre les cellules « starburst » et les cellules ganglionnaires. Ce moment du développement a lieu normalement peu de temps après la naissance.

Grâce à ce résultat, les neurobiologistes ont pu pour la première fois établir un lien direct entre un type de neurone défini sans équivoque et la physiopathologie d'une maladie neurologique.

Restait à savoir si un dysfonctionnement du gène FRMD7 dans les cellules « starburst » chez l'homme est aussi responsable de la perte du réflexe horizontal du nystagmus congénital. Pour confirmer cela, les chercheurs ont comparé les symptômes de cette maladie chez les patients humains avec ceux des souris présentant un dysfonctionnement du gène FRMD7. Les patients pouvant effectuer les mouvements oculaires horizontaux volontaires, le mouvement oculaire horizontal n'était pas atteint en lui-même. Le réflexe opto-cinétique vertical était normal. Comme les voies neuronales commandant les réflexes sont identiques chez les différents mammifères, les auteurs sont convaincus que chez les hommes aussi la perte du réflexe horizontal pourrait être au moins en partie causé par la défaillance du gène FRMD7 dans les cellules « starburst ».

Ainsi, les chercheurs disposent d'une procédure expérimentale avec des souris dont un symptôme de la maladie se retrouve chez l'homme. En outre, ils ont découvert une piste – le gène FRMD7 dans les cellules amacrines –, pour étudier les mécanismes moléculaires de la maladie. Le Prof. Keisuke Yonehara a entretemps pu lancer son propre groupe de recherche à Aarhus (Danemark) grâce à une bourse du Conseil européen de la recherche, bourse accordée aux jeunes chercheurs très prometteurs. Antonia Drinnenberg est doctorante au Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research.

Catégorie « meilleure pertinence clinique »

Une nouvelle méthode de diagnostic de la myasthénie élaborée par des neurologues et des ophtalmologues

Diagnostiquer de manière précoce la myasthénie, une maladie auto-immune, serait un progrès important pour pouvoir ralentir l'évolution de cette maladie et même la stopper en la traitant assez tôt. Mais son diagnostic est difficile. Cependant, des neurologues et des ophtalmologues de l'hôpital universitaire de Zurich ont conçu un test simple offrant une grande fiabilité. Le travail de la Dr Yulia Valko (Clinique de neurologie et clinique d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire de Zurich), publié dans « Neurology », est récompensé par le Swiss OphthAward dans la catégorie « meilleure pertinence clinique ».

La myasthénie (Myasthenia gravis) est rare, mais les personnes touchées, selon l'extension et le développement de la maladie, peuvent être très handicapées dans la vie quotidienne. La réaction auto-immune a l'effet d'une transmission de signal perturbée du nerf au muscle. Ce qui fatigue le muscle rapidement →

sehr vielversprechenden jungen Forschern gewährt wird. Antonia Drinnenberg ist PhD-Studentin am FMI.

Kategorie «Höchste klinische Relevanz» Von Neurologen und Ophthalmologen erarbeitete neue Myasthenie-Diagnosemethode

Bei der Autoimmunkrankheit Myasthenie wäre eine frühe Diagnose wichtig, um mit einer früh einsetzenden Behandlung die Progression zu verlangsamen oder sogar zu stoppen. Die Diagnose ist jedoch schwierig. Neurologen und Ophthalmologen des UniversitätsSpitals Zürich haben dafür nun einen einfachen Test mit hoher Treffsicherheit entwickelt. Die hierzu in «Neurology» publizierte Arbeit von Dr. Yulia Valko, Klinik für Neurologie und Augenklinik am USZ, erhielt den SwissOphthAward der Kategorie «Höchste klinische Relevanz».²

Die Myasthenia gravis ist selten; die Betroffenen sind jedoch je nach Ausbreitung und Verlauf der Krankheit im Alltag stark beeinträchtigt. Die Autoimmunreaktion wirkt sich als gestörte Signalübertragung vom Nerv auf den Muskel aus. Dadurch ermüdet der Muskel rascher und entwickelt weniger Kraft. Oftmals sind initial nur die Augenmuskeln betroffen; im weiteren Verlauf kann die Krankheit generalisieren und führt dann nicht nur zur Lidptose und zu Doppelbildsehen, sondern weiter zu Schluck- und Sprechproblemen, zu Atembeschwerden sowie zu Schwäche und rascher Ermüdung der Arm- und Beinmuskulatur.

Wegen ihrer facettenreichen Manifestation und der fluktuierenden Entwicklung ist die Diagnose der Krankheit schwierig. Eine frühe Diagnostik wäre wichtig, weil ein früher Therapiebeginn das Generalisierungsrisiko senken könnte. Die bisher verfügbaren diagnostischen Methoden haben nur eine geringe Sensitivität bei der isolierten okulären Myasthenie und sind daher weniger für die frühe Diagnostik geeignet. Zudem sind sie aufwendig und anspruchsvoll oder können Nebenwirkungen entfalten.

Ein Trick aus der Gleichgewichtsforschung

Der von der Preisträgerin und weiteren Forscherinnen und Forscherinnen des neurologisch-ophthalmologischen Teams der Klinik für Neurologie und der Augenklinik des USZ entwickelte Test erlaubt es sehr früh, mit geringem Aufwand und hoher Treffsicherheit eine okuläre Myasthenie nachzuweisen. Die Sensitivität des Tests ist bei generalisierter Myasthenie ebenso hoch wie bei der okulären Form.

Oft treten die Beschwerden und Störungen zuerst oder alleine an den Augen auf, da diese sehr fein innerviert sind. Die Augenmuskeln ermüden dann rasch, so dass der Patient oft doppelt sieht. Für entsprechende Tests sind die Augenmuskeln jedoch nur schlecht erreichbar.

Um die Myasthenie-typische Ermüdung der Augenmuskeln zu messen, machten sich deshalb die Neurologen Dr. Yulia Valko, PD Dr. Konrad Weber und ihr Team eine Technik aus der Gleichgewichtsforschung zunutze: Sie evozieren die Aktivität der Augenmuskeln durch eine Reizung des Gleichgewichtssinns mithilfe eines auf der Stirn aufgesetzten Vibrators. Die sogenannten oVEMP (ocular vestibular evoked myogenic potentials) sind eigentlich ein vestibulärer Test. Bei repetitiver oVEMP-Stimulation ist in betroffenen Augenmuskeln eine typische Aktivitätsabnahme (Dekrement) nachweisbar. Mit diesem «Schleichweg» über die Stimulation des Gleichgewichtssinns ist zum ers-



Dr. Yulia Valko, Klinik für Neurologie und Augenklinik am USZ, erhielt den SwissOphthAward der Kategorie «Höchste klinische Relevanz» für eine neu erarbeitete Myasthenie-Diagnosemethode.

Dr Yulia Valko, clinique de neurologie et clinique d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire de Zurich, a reçu le Swiss OphthAward dans la catégorie «meilleure pertinence clinique» pour la conception et la réalisation d'une nouvelle méthode de diagnostic de la myasthénie.

qui développe peu de force. Souvent, ce sont les muscles oculaires qui sont touchés en premier. Ensuite, la maladie peut se généraliser, ce qui conduit non seulement à une ptosis et une diplopie, mais également à des difficultés pour avaler et s'exprimer, des difficultés respiratoires ainsi que de la faiblesse et une fatigue rapide des muscles des bras et des jambes.

Ses manifestations très diverses et son évolution fluctuante rendent son diagnostic difficile. La possibilité d'effectuer un diagnostic précoce permettrait de commencer plus tôt la thérapie pour réduire le risque d'une généralisation de la maladie. Jusqu'à présent, les méthodes de diagnostic disponibles sont peu efficaces dans un cas précoce, comme la myasthénie oculaire. En outre, elles sont coûteuses et exigeantes, et peuvent avoir des effets secondaires.

Recours à la recherche sur l'équilibriception

Le test conçu par la lauréate du prix et d'autres chercheuses et chercheurs de l'équipe de la clinique de neurologie et de la clinique d'ophtalmologie de l'hôpital universitaire de Zurich permet de détecter de manière précoce une myasthénie oculaire avec peu de frais et une grande fiabilité. La sensibilité du test est aussi élevée dans les cas de myasthénies généralisées que pour les cas de myasthénies oculaires.

Souvent, les douleurs et les troubles oculaires apparaissent en premier ou bien sont les seuls car ils sont finement innervés. Les muscles oculaires se fatiguent alors vite et le patient voit souvent double. Mais ils sont difficiles à atteindre pour être testés.

Pour pouvoir tester la fatigue caractéristique des muscles oculaires dans les cas de myasthénies, les neurologues Dr Yulia Valko, PD Dr Konrad Weber et leur équipe ont eu recours à une technique de la recherche dans le domaine de l'équilibriception: ils provoquent l'activité des muscles oculaires en stimulant le sens de l'équilibre à l'aide d'un vibreur placé sur le front. Les oVEMP (Potentiels Evoqués Vestibulaires Myogéniques oculaires) sont en fait un test vestibulaire. La stimulation répétée des oVEMP provoque une diminution décelable de l'activité des muscles oculaires touchés, caractéristique de la myasthénie.

ten Mal eine direkte Messung der Augenmuskelaktivität bei Myasthenie möglich.

In der mit dem Preis gewürdigten Studie konnten die Forscher nachweisen, dass sich aus den aufgezeichneten Kurvenwerten mit hoher Wahrscheinlichkeit ablesen lässt, ob eine okuläre Myasthenie vorliegt oder nicht. Yulia Valko sagt: «Es ist ein einfacher Trick, der jedoch völlig neue Türen öffnet. Wir wissen nun, dass die Methode funktioniert (proof of concept). Jetzt werden wir sie weiterentwickeln und validieren, damit sie den betroffenen Patientinnen und Patienten und den behandelnden Ärzten möglichst bald zur Verfügung steht.» Die Methode hat weitere Pluspunkte: Sie ist kostengünstig, nichtinvasiv und einfach durchführbar.

Kategorie «Jury's Choice»

Einige Rätsel zum Netzhaut-Schutzfaktor LIF gelöst

Um die Erblindung aufgrund einer retinalen Krankheit zu verlangsamen oder sogar zu verhindern, ist einer der wichtigsten Ansätze der Schutz retinaler Neuronen. Bei schweren Krankheiten werden die durchaus vorhandenen körpereigenen Schutzmechanismen jedoch umgangen oder ausgeschaltet. Die Arbeitsgruppe von Dr. Cavit Agca, Universitätsspital Basel, Department of Biomedicine (vormals an der Zürcher Retinaforschungsgruppe von Prof. Grimm) erforscht den Leukämie-inhibierenden Faktor (LIF) als einen der wesentlichen Faktoren mit gut dokumentierter neuroprotektiver Wirkung. LIF wird in den Müllerzellen gebildet. Innerhalb der Müllerglia werden pathogene Bedingungen registriert sowie reaktiv LIF und andere neuroprotektive Substanzen exprimiert.

Weil die LIF-Expression jedoch relativ kurzlebig ist, reicht sie nicht aus, um bei schweren zur Blindheit führenden Konditionen wie Genmutationen oder alterskorrelierten Erkrankungen einen ausreichenden Schutz zu gewähren. Könnte man die Expression protektiver Faktoren kontrollieren und verlängern, würden die Chancen steigen, die Neuronen zu schützen und ihren Verlust zu bremsen. Bevor man jedoch therapeutische Ansätze entwickeln kann, ist zunächst ein profundes Wissen über die relevanten Signalwege und der Genexpression notwendig. Die in der Kategorie «Jury's Choice» ausgezeichnete Arbeit trägt hierzu Wesentliches bei.

Bislang waren die Kenntnisse zu diesem Signalweg erst spärlich. Einer der Ausgangsmechanismen als Folge einer Photorezeptor-Krankheit ist oxidativer Stress. Er beschleunigt den Tod der Photorezeptoren. Jedoch zeigten mehrere Studien, dass H_2O_2 ausgetretenen Photorezeptoren als Signalmolekül bei Photorezeptorschäden fungiert und, unerwartet, auch als Neuroprotektivum wirken kann.

In seiner Arbeit untersuchte Dr. Agca die Auswirkungen des H_2O_2 -Signalweges spezifisch auf die LIF-Expression an Müllerzellen. Erstaunlicherweise verbessern moderate Spiegel an H_2O_2 die Stabilität der LIF-messengerRNA, die für das Aufrechterhalten der LIF-Expression wesentlich ist. Die Analyse betrachtete die 3' untranslated region (UTR) der LIF mRNA eingehender, denn Zytokine mit Adenosin / Uracil (AU-)reichen Elementen in dieser Region werden primär durch mRNA-Stabilität reguliert. Durch Vergleich solcher LIF 3' UTRs bei verschiedenen Säure- →

Grâce à ce «détour» par la stimulation du sens de l'équilibre, on peut mesurer directement l'activité des muscles oculaires dans les cas de myasthénies.

Dans l'étude couronnée par le prix, les chercheurs ont pu prouver que l'on pouvait lire sur les courbes avec une probabilité très forte, si on avait affaire à une myasthénie oculaire ou non. Yulia Valko déclare: «C'est un truc facile, mais il ouvre des portes nouvelles. Nous savons maintenant que cette méthode fonctionne (proof of concept). Désormais nous allons en poursuivre le développement et l'homologation, afin que les patientes et les patients, ainsi que leurs médecins, puissent en disposer dès que possible.» Cette nouvelle méthode a pour points forts: son prix réduit, sa simplicité et elle est non-invasive.

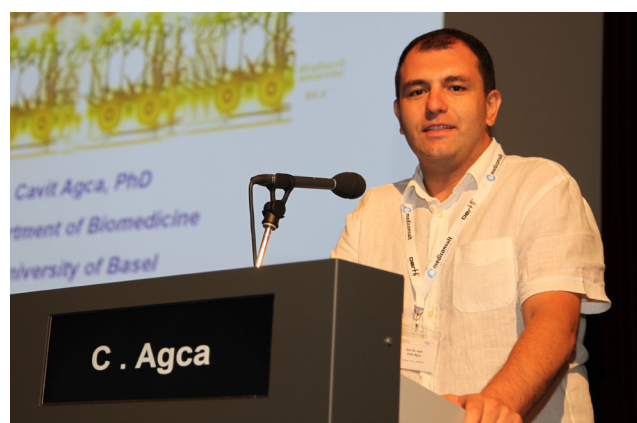
Catégorie «le choix du jury»

Quelques énigmes résolues au sujet du LIF, protecteur de la rétine

Pour ralentir ou éviter une cécité causée par une maladie de la rétine, la protection des neurones est l'une des principales approches thérapeutiques. Dans les maladies graves, le corps voit ses propres mécanismes de protection mis hors-service ou court-circuités. Le groupe de travail du Dr. Cavit Agca, de l'hôpital de Bâle, département de biomédecine (précédemment au groupe de recherche de la rétine de Zurich du Prof. Christian Grimm) étudie le facteur inhibiteur de leucémie (LIF) en tant que l'un des facteurs essentiels possédant un effet neuroprotecteur avéré.

Le LIF se forme dans les cellules gliales de Müller. À l'intérieur de ces cellules, on constate des conditions pathogènes ainsi que l'expression de LIF réactif et d'autres substances neuroprotectives.

Comme l'expression de LIF est de courte durée, cela ne suffit pas pour assurer la protection dans les cas graves conduisant à la cécité (causés par des mutations génétiques, des maladies liées au vieillissement). Si l'on pouvait contrôler et prolonger l'expression →



Die Arbeitsgruppe von Dr. Cavit Agca, Universitätsspital Basel, Department of Biomedicine (vormals an der Zürcher Retinaforschungsgruppe von Prof. Grimm) untersucht den Leukämie-inhibierenden Faktor (LIF) als einen der wesentlichen Faktoren mit gut dokumentierter neuroprotektiver Wirkung.

Le groupe de travail du Dr Cavit Agca, de l'hôpital de Bâle, département de biomédecine (précédemment au groupe de recherche de la rétine de Zurich du Prof. Christian Grimm) étudie le facteur inhibiteur de leucémie (LIF) en tant que l'un des facteurs essentiels possédant un effet neuroprotecteur avéré.

gern liessen sich evolutionär konservierte DNA-Sequenzen identifizieren. Zwei AU-reiche Elemente mit wesentlicher Bedeutung für die mRNA-Stabilität von LIF konnten Agca und Mitarbeiter identifizieren.

Mithilfe quantitativer Massenspektrometrie konnten mehrere Proteine identifiziert werden, welche an diese AU-reichen Elemente der Lif mRNA binden. Eines dieser Proteine ist der Interleukin enhancer binding factor 3 (ILF3), das seinerseits durch Redox-Mechanismen reguliert wird. Weitere Untersuchungen bestätigten die Bedeutung von ILF3 für die Regulation der Lif mRNA-Stabilität unter oxidativen Stressbedingungen. Als weiterer Regulator der allgemeinen LIF-Expression konnte das KH type-splicing regulatory protein (KHSRP) identifiziert werden. Alle beide Faktoren, sowohl KHSRP als auch ILF3, werden laut Agcas Untersuchungen robust in der Mausretina exprimiert.

Diese Beobachtungen gehören zu den ersten, welche die verwirrende Interaktion zwischen Redox-Signalwegen und Neuroprotektion durch mRNA-Stabilität beschreiben. Erst mit solchen Details in der Hand können wirkungsvolle therapeutische Optionen zur Neuroprotektion der Retina erarbeitet werden. Interessanterweise ist LIF nicht nur für die Neuroprotektion der Retina wichtig, sondern spielt auch eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung der Stammzell-Pluripotenz. Damit hat die Studie das Potenzial, ganz neue Wege sowohl in der Retina- als auch in der Stammzellbiologie zu erschliessen. • *UNo*

Mehr Informationen zum Preis finden Sie auf www.opthaward.ch

Bayer Schweiz AG ist ebenfalls Sponsor des RetinAward, der Projekte in der Netzhautforschung unterstützt (Bewerbungsschluss 31.12.2016, www.retinaward.ch).

Ein weiterer Preis für die Netzhautforschung: Prix Retina (neue Konditionen für 2017 folgen zu beiden Preisen, bitte beachten Sie die Website der SVRG, www.svrg.info)

Die Arbeiten – Les études

1. Yonehara K*, Fiscella M*, Drinnenberg A*, Esposti F, Trenholm S, Krol J, Franke F, Gross Scherf B, Kusnyerik A, Müller J, Szabo A, Jüttner J, Cordoba F, Police Reddy A, Németh J, Nagy ZZ, Munier F, Hierlemann A, Roska B. Congenital nystagmus gene FRM D7 is necessary for establishing a neuronal circuit a symmetry for direction selectivity. *Neuron* 2015.

* These authors contributed equally to this work

2. Valko Y, Rosengren SM, Jung HH, Straumann D, Landau K, Weber KP. Ocular vestibular evoked myogenic potentials as a test for myasthenia gravis. *Neurology* 2016;86:660-8.

3. Agca C, Boldt K, Gubler A, et al. Expression of leukemia inhibitory factor in Müller glia cells is regulated by a redox-dependent mRNA stability mechanism. *BMC Biology* (2015) 13:30.

d'agents protecteurs, on augmenterait les chances de protéger les neurones efficacement et de freiner leur perte. Mais avant de développer des approches thérapeutiques, il est indispensable d'avoir des connaissances assurées sur les voies de signalisation impliquées et l'expression des gènes. Le travail récompensé dans la catégorie « le choix du jury » apporte une contribution essentielle.

Jusqu'à présent, le savoir concernant les voies de signalisation était réduit. Une conséquence d'une maladie d'un photorécepteur, c'est le stress oxydant. C'est le mécanisme à l'origine du processus. Il accélère la mort des photorécepteurs. Mais plusieurs études montrent que le H₂O₂ venu des photorécepteurs en situation de stress faisait office de molécule de signalisation en cas de dommages de ces photorécepteurs, et qu'il pouvait aussi avoir un effet neuroprotecteur, ce qui n'était pas prévu.

Dans son travail, le Dr Agca étudie les effets du trajet du signal H₂O₂, en particulier sur l'expression du LIF dans les cellules de Müller. De manière étonnante, un taux modéré de H₂O₂ améliore la stabilité de l'acide ribonucléique messenger du LIF qui est essentiel au maintien de l'expression de ce dernier. L'analyse s'est concentrée sur les trois régions non-traduites (UTR) de l'ARN messenger du LIF arrivant, car les éléments de cette région riches en cytokines avec adénosine / uracile (AU-) sont régulés par la stabilité de l'ARN messenger. En comparant ces LIF 3'UTRs chez différents mammifères, on a pu identifier des séquences d'ADN conservées de phases évolutives passées. Agca et ses collaborateurs ont identifié deux éléments riches en AU ayant une importance essentielle pour la stabilité de l'ARN messenger du LIF.

À l'aide de la spectrographie de masse quantitative, plusieurs protéines liant l'ARN messenger du LIF à ces éléments riches en AU ont pu être identifiées. L'une de ces protéines est l'interleukine enhancer binding factor 3 (ILF3) qui est régulée par des mécanismes redox. Des recherches supplémentaires confirment l'importance de l'ILF3 pour la régulation de la stabilité de l'ARN messenger du LIF en situation de stress oxydant. Comme autre régulateur de l'expression générale de LIF, on a pu identifier la protéine régulatrice KH type-splicing (KHSRP). D'après les recherches d'Agca, ces deux éléments, KHSRP et ILF3, sont exprimés fortement dans la rétine de la souris.

Ces observations font partie des premières décrivant l'interaction déconcertante entre les voies de signalisation redox et la neuroprotection à l'aide de la stabilité de l'ARN messenger. Avec de telles découvertes à disposition, on peut désormais développer et réaliser des thérapies efficaces pour la neuroprotection de la rétine. Il est intéressant de signaler que le LIF n'est pas seulement important pour la neuroprotection de la rétine, mais qu'il joue aussi un rôle décisif pour le maintien de la pluripotence des cellules souches. Ainsi, cette étude a un fort potentiel pour défricher de nouvelles voies dans les domaines de la biologie de la rétine et dans celui de la biologie des cellules souches. • *UNo*

Vous trouverez plus d'informations concernant ce prix sur www.opthaward.ch

Bayer Suisse AG est aussi sponsor du RetinAward, pour le soutien de projets de recherche sur la rétine (date limite de dépôt de dossiers : 31.12.2016, www.retinaward.ch).

Un autre prix pour la recherche sur la rétine : Prix Retina (les nouvelles conditions pour 2017 concernant les deux prix seront bientôt publiées, prenez soin de consulter le site internet de SVRG, www.svrg.info)