Preisverleihung 2010

STIFTUNG PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Heft Nr. 38

Prof. Dr. Christian Lüscher
«Sucht: Die dunkle Seite des Lernens»

Prof. Dr. Burkhard Becher
«Cytokine networks: the language of the immune system»

STIFTUNG
PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Siebenunddreissigste Preisverleihung

3. Dezember 2010
Zürich

Heft Nr. 38 der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Schaffhauserstrasse 43, Postfach, 8042 Zürich
Telefon 044 350 44 35
Telefax 044 350 44 32
E-Mail cloetta@stiftung.ch
www.cloetta-stiftung.ch

INHALT

Vorwort des Präsidenten des Stiftungsrates 5

Urkunde für Prof. Dr. Christian Lüscher 9

Kurzbiografie von Prof. Dr. Christian Lüscher 11

Festvortrag von Prof. Dr. Christian Lüscher
«Sucht: Die dunkle Seite des Lernens» 15

Urkunde für Prof. Dr. Burkhard Becher 31

Kurzbiografie von Prof. Dr. Burkhard Becher 33

Festvortrag von Prof. Dr. Burkhard Becher
«Cytokine networks: the language of the immune system» 36

Informationen über die Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta 52

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der
Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta 53

Ehrentafel der Preisträger 61

VORWORT

Professor Marco Baggiolini
Präsident des Stiftungsrates

Für unsere Stiftung endet jedes Jahr in der Freude über die Verleihung des Cloëtta-Preises an Wissenschafter, die sich mit ihrer Forschungsarbeit auf dem Gebiet der klinischen Medizin und der medizinischen Grundlagenforschung besonders hervorgetan haben. Die Wahl der Preisträger ist die wohl schwierigste Aufgabe des Medizinischen Ausschusses des Stiftungsrats. Dieser besteht aus sechs Experten in Vertretung der fünf schweizerischen medizinischen Fakultäten und des Nationalfonds.

Der Jubel zum Jahresende hängt weitgehend von der Inspiration und der Weisheit der Experten ab. Dass es schwierig ist, den Schönsten oder die Schönste im ganzen Land zu finden, weiss man spätestens seit Paris, aus einer Zeit, die vielleicht dazu neigte, vermeintliche Fehlurteile viel ernster zu nehmen als heute.

Der Medizinische Ausschuss hat freilich auch andere Aufgaben. Eine, die viel Fingerspitzengefühl verlangt, ist die Auswahl von Stipendiaten für die Cloëtta-Forschungsstellen. Das mag weniger prestigeträchtig sein als der Preis, aber die Forschungsstellen sind eine Investition in die Zukunft und ein wichtiges Instrument zur Förderung des akademischen Nachwuchses. Mit diesem 1982 eingeführten Programm hat unsere Stiftung Pionierarbeit geleistet. In bald drei Jahrzehnten wurden zahlreiche Forscherinnen und Forscher in einer entscheidenden Phase ihres Werdegangs unterstützt. Viele von ihnen haben zum akademischen Erfolg unserer medizinischen Fakultäten beigetragen. Der Schweizerische Nationalfonds hat das Cloëtta-Modell übernommen und betreibt damit heute mit bedeutenden finanziellen Mitteln in allen Bereichen der Grundlagenforschung Nachwuchsförderung.

Stiftungsrat

Vor zwei Jahren, bei meiner ersten Begrüssung zur Preisverleihung, habe ich mit der Vorsicht einer *captatio benevolentiae*, auf die Erneuerung – neue Stiftungsräte, ein neuer Präsident – in unserer traditionsbewussten Stiftung hingewiesen. Heute freue ich mich, Ihnen drei neue Mitglieder des Stiftungsrates offiziell vorzustellen: die Professoren Hugues Abriel, Martin Janssen und Peter Meier-Abt, welche die statutarisch festgelegte Mannschaft vervollständigen.

Im Frühjahr ist Herr Jean-Antoine Cramer aus Genf, langjähriger Vertreter der Banken und Finanzfachmann, altershalber aus dem Stiftungsrat zurückgetreten. Er war der Letzte in unserer Reihe, der unseren Stifter Antoine Cloëtta noch persönlich gekannt hatte. Herr Cramer wird den Kollegen als kompromissloser (und humorvoller) Verteidiger der Tradition in Erinnerung bleiben.

Hugues Abriel ist Professor für Pathophysiologie und Direktor des Departements Klinische Forschung der Universität Bern. Er studierte Medizin und Naturwissenschaften an der Universität und ETH Zürich, bevor er von 2002 bis 2009 zuerst eine Assistenz-, dann eine ausserordentliche Professur in Lausanne innehatte. **Martin Janssen** ist Gründer und Leiter der ECOFIN-Gruppe in Zürich sowie, im Nebenamt, ausserordentlicher Professor für Finanzmarktökonomie an der Universität Zürich. **Peter Meier-Abt**, Professor für klinische Pharmakologie und Toxikologie, ist Vizerektor Forschung an der Universität Basel. Vorher war er Professor und Direktor des Zentrums für Klinische Forschung an der Universität Zürich. Er erhielt 1991 den Preis unserer Stiftung.

Ein neues Förderprogramm

Vor bald drei Jahren begann der Stiftungsrat, unterstützt durch externe Fachleute, mit der Evaluation eines neuen Förderungsprinzips. Es sollte eine kritische Lücke in der Nachwuchsförderung schliessen und jungen, begabten Medizinerinnen und Medizinern zugute kommen, ohne dem bewährten Forschungsstellen-Programm unserer Stiftung Konkurrenz zu machen.

Im Sommer 2010 wurde eine Zusammenarbeitsvereinbarung mit der Uniscientia-Stiftung, Vaduz, zur Realisierung von zwei neuen Programmen unterzeichnet. Mit den Stipendien «Klinische Medizin Plus» werden jungen Medizinern vor oder unmittelbar nach der Facharztausbildung Forschungs- bzw. Ausbildungsaufenthalte an ausgewählten ausländischen Instituten mitfinanziert. Die bereits erfolgte Ausschreibung hat gezeigt, dass der Bedarf hoch ist. Bereits Anfang November hat unser Medizinischer Ausschuss 22 Bewerbungen begutachtet und wird die besten Kandidaten der Uniscientia-Stiftung unterbreiten. Wir erwarten in Zukunft auch Bewerbungen für «Doktorats-Teilstipendien» für Doktorierende der Medizin, die, als Bestandteil ihrer Doktorarbeit, ein spezielles Thema an einem ausländischen Gastinstitut bearbeiten möchten. Die wissenschaftliche Beurteilung der Bewerbungen erfolgt durch unsere Stiftung, während die Uniscientia-Stiftung die Finanzierung der Stipendien sichert.

Cloëtta-Preis

Heute werden zwei Forscher aus dem Gebiet der neurologischen Krankheiten ausgezeichnet.

Professor Christian Lüscher ist Leitender Arzt an der Neurologischen Klinik des Hôpital Universitaire de Genève (HUG) und ordentlicher Professor an der medizinischen Fakultät. Seine Forschungsgebiete sind die synaptische Plastizität im Zentralnervensystem und die Neurobiologie der Sucht. Er wird ausgezeichnet für seine wegweisenden Beiträge zur Erforschung der molekularen Basis für die Übermittlung von Signalen im Nervensystem und zum besseren Verständnis des Verhaltens und der Entwicklung von Suchtkrankheiten. Die Laudatio hält Professor Theodor Landis vom Service de Neurologie am Hôpital Universitaire de Genève.

Professor Burkhard Becher ist ordentlicher Professor und Co-Direktor des Instituts für experimentelle Immunologie der Universität Zürich. Er erhält den Cloëtta-Preis für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der multiplen Sklerose und anderen Autoimmun-

erkrankungen des Nervensystems. Seine in hervorragenden Zeitschriften erschienenen Publikationen haben wesentlich zum molekularen Verständnis der Aktivierung der T-Lymphozyten gegen Selbstantigene im Nervensystem beigetragen. Die Laudatio hält Professor Adriano Fontana vom Institut für experimentelle Immunologie der Universität Zürich.

Die Arbeit läuft rund

Es ist erfreulich, dass es uns immer wieder gelingt, ausgezeichnete Fachleute für den Stiftungsrat zu gewinnen. Durch ihre Kenntnisse und ihren riesigen Einsatz sichern sie die Qualität unserer Beiträge zugunsten der Forschung. Es geht vielfach um die Begutachtung und Beurteilung verschiedener Fachbereiche der Medizin, aber auch zunehmend um Rechtsfragen und Erfahrung in der Vermögensverwaltung. Die Zusammenarbeit mit einer anderen Stiftung stellte uns im laufenden Jahr vor eine ungewöhnliche Herausforderung und Opportunität. Das Experiment läuft gut, es zeigt, dass Stiftungen durch ihre Zusammenarbeit ihre Tätigkeit erweitern bzw. diversifizieren und so ihre Leistungen verbessern können.

Den Stiftungsräten, die ihre Arbeit ehrenamtlich leisten, und der ausgezeichneten Geschäftsstelle, die einen reibungslosen Betrieb sichert und in vielen Anliegen mitdenkt, möchte ich für ein erfolgreiches Jahr herzlich danken.

DER CLOËTTA-PREIS 2010
WIRD VERLIEHEN

HERRN PROFESSOR DOKTOR

CHRISTIAN LÜSCHER

GEBOREN 1963, VON UERKHEIM AG,
PROFESSOR AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT GENF,
FÜR SEINE HERAUSRAGENDEN
FORSCHUNGSARBEITEN AUF DEM GEBIET DER
MOLEKULAREN MECHANISMEN DES NERVENSYSTEMS.

ZÜRICH, 3. DEZEMBER 2010

FÜR DEN STIFTUNGSRAT:

DER PRÄSIDENT

DER VIZEPRÄSIDENT

EIN MITGLIED

Prof. Dr. Christian Lüscher

CURRICULUM VITAE

Name:	Lüscher
First Name:	Christian
Date of Birth:	April 13, 1963
Citizenship:	Uerkheim (AG), Switzerland

Education and Training

1983	Maturité Type C in Romanshorn/TG
1983–1990	Medical School in Lausanne and Berne
1989–1990	Federal exam, Medical diploma
1991–1996	ECFMG – Certification
1993	MD, Institute of Physiology, Univ. of Berne
2001	«Privat-docent» at the Geneva Medical Faculty

Current Position

2007–	Attending at the Neurological Clinic (Médecin associé), Dept. of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospital Geneva, Switzerland
2009–	Full Professor at the Dept. Basic Neurosciences (NeuFo) Medical Faculty, Univ. Geneva

Professional Activities:

1993–1994	Intern, Neurology, Inselspital, Berne
1994	Postdoc, Institute of Physiology, Univ. of Berne
1994–1995	Intern, Neurology, HUG, Geneva

1995–1996	Postdoc, Institute of Physiology, Univ. of Berne
1996–1999	Visiting postdoctoral fellow, Dept. of cellular & molecular pharmacology, Univ. of California San Francisco
1999–2003	SCORE A recipient (Assistant professor) at the Departments Physiology & Pharmacology
1999–2007	Attending in neurology (Chef de Clinique), Univ. of Geneva
2003–2009	Associate Professor at the NeuFo department, Univ. of Geneva
2010	Visiting Scholar, Stanford University, Palo Alto, CA

Administrative tasks

2000–	Organizer of interdisciplinary seminars «Frontiers in biology»
2004–09	Member, Commission de l'enseignement, Pharmacy section, Geneva
2006–	Member, Commission de la recherche, Medical Faculty, Geneva
2006–09	Member, Commission biologie-médecine, Medical Faculty, Geneva
2006–	President, Animal Welfare Committee, Medical Faculty, Geneva

Distinctions

1994	Best MD-thesis, Medical Faculty, Univ. of Berne
1996	Best poster, Swiss Society for Neuroscience
1999–2004	SCORE A Award of the Swiss NSF
2002	Bing Prize of the Swiss Academy of Medical Sciences
2004	Leenaards Prize for the advancement of Science (with Carl Petersen, EPFL, Lausanne)
2009–2010	Advisor to Manuel Mameli, – Pfizer Prize in Neuroscience – «best publication» by Swiss Soc. Neurosci

2010	Research prize of the Swiss Brain League
2010	Prize Prof. Dr. Max Cloëtta

Memberships

Swiss Society of Physiology
Swiss Society for Neuroscience
Society for Neuroscience (USA)

Official Functions

2005–2009	Member, Council of the Swiss Society for Neuroscience
2006–2009	Member, Council of Swiss Foundation for medical and biological stipends (SMBBS)
2007–	Member, Scientific council of Swiss Soc. for Addiction-medicine
2007–	Member, Scientific council of Swiss Parkinson Society
2008–2009	Member of the Leading Houses (LH) Panel of the International Cooperation Committee (Swiss NSF)
2008–	Member, Scientific Advisory Board, Dept. of Biomedicine, Univ. Basle
2008–2010	Local coordinator for the European Neuroscience Institutes (ENI) Net
2009–	Member, Research Council of the Swiss NSF

Other Functions

2007–	Member Editorial Board «Pharmacological Research»
2007–	Associate Editor: Frontiers in Neuroscience
2008–	President «Giessbach-meeting» Association
2008–	President Synaptic Diseases Association
2009–	Referee for the French National Research Agency

Ad hoc referee for Nature, Science, Nature Neuroscience, Neuron, PNAS J Neuroscience, Eur J Neuroscience, J Physiol, etc.

KEY PUBLICATIONS

1. Tan K., Brown M., Labouebe G., Yvon C., Creton C., Fritschy J. M., Rudolph U. & Lüscher C. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Nature, 463:769–774, 2010

2. Mameli M., Halbout B., Creton C., Engbloom D., Rodriguez Parkitna J., Spanagel R. & **Lüscher C.** Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. Nat Neurosci, 12:1036–41, 2009

3. Engblom D., Bilbao A., Sanchis-Segura C., Dahan L., Perreau-Lenz S., Balland B., Rodriguez Parkitna J., Lujan R., Halbout B., Mameli M., Parlato R., Sprengel R., **Lüscher C.*,** Schütz G.* & Spanagel R.* Glutamate receptors on dopamine neurons control the persistence of cocaine-seeking. Neuron, 59:497–508, 2008 (*equal contribution)

4. Labouèbe G., Lomazzi M., Cruz H. G., Luján R., Li M., Yanagawa Y., Obata K., Watanabe M., Wickman K., Slesinger P. & **Lüscher C.** RGS2 modulates GABAB receptor-GIRK channel coupling in dopamine neurons of the ventral tegmental area, Nat Neurosci, 10:1559–68, 2007

5. Mameli M., Balland B., Luján R. & **Lüscher C.** Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD expression in the ventral tegmental area, Science 317:530–3, 2007

6. Bellone C. & **Lüscher C.** Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluRdependent long-term depression, Nat Neurosci, 9:636–41, 2006

7. Cruz H. G., Ivanova T., Lunn, M. L., Stoffel M., Slesinger P. & **Lüscher C.** Bidirectional effects of GABAB receptor agonists on the mesolimbic dopamine system, Nat Neurosci, 7:153–159, 2004

8. Blanchet C. & **Lüscher C.** Agonist induced desensitization of μμ-opioid receptors: initiation at the receptor, expression at the effector. PNAS, 99:4674–79, 2002

9. **Lüscher C.**, Xia H., Beattie E., Carroll R., von Zastrow M., Malenka R. C. & Nicoll RA. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. Neuron, 24:649–658, 1999

10. **Lüscher C.**, Jan L. Y., Stoffel M., Malenka R. C. & Nicoll R. A. G protein-coupled inwardly rectifying K_+ channels (GIRKs) mediate postsyanptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons. Neuron, 19:687–95, 1997

SUCHT: DIE DUNKLE SEITE DES LERNENS

Christian Lüscher

Drogen wie Kokain, Nikotin oder Heroin werden konsumiert, weil sie ein Belohungsgefühl vermitteln. Bei gewissen Konsumenten führt dies zu grundlegenden Veränderungen des Verhaltens; der Drogenkonsum wird zwangshaft und hört auch dann nicht auf, wenn negative Folgen auftreten; die Person ist süchtig.

In unserem Labor an der Universität Genf testen wir die Hypothese, dass Drogen neuronale Lernmechanismen übermässig verstärken und so unsere Fähigkeit unterbinden, kontrollierte Entscheidungen zu treffen. Wir wollen verstehen, was im Hirn geschieht, wenn Sucht entsteht, und studieren deshalb, wie Drogen die synaptische Übertragung beeinflussen.

Gedächtnis und Kontrollverlust

Betrachten Sie einmal die hier abgebildete Landschaft (**Figur 1**). Hübsch, nicht wahr? Und so beruhigend! Ganz anders reagieren allerdings Kokainsüchtige auf diese Aufnahme: Ihr Puls steigt, die Hände werden feucht, es überkommt sie ein starkes Verlangen nach der Droge. Das beobachtete der Arzt und Suchtspezialist Daniele Zullino vom Genfer Universitätsspital bei mehreren Patienten, denen er das Bild zeigte. Die Erklärung: Die in weisses Plastik gehüllten Heuballen erinnern Betroffene an eine übliche Verpackungsform von Kokain. In vielen Fällen reichen solche Bilder schon aus, um ein sehr starkes Verlangen nach dem Rauschgift auszulösen und damit unter Umständen sogar einen Rückfall zu provozieren.

Das Experiment demonstriert ein Grundproblem jeder Sucht: Bestimmte Assoziationen mit dem Drogenkonsum können zu einem Kontrollverlust führen und damit zu zwanghaftem Konsum. Oft ist

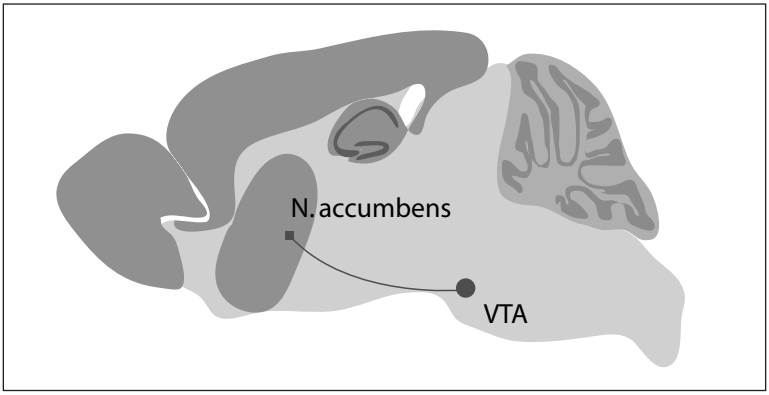
Figur 1: Trügerische Idylle
Ein Feld nach der Heuernte. Der Anblick des in weisses Plastik eingepackten Heus kann bei Kokainsüchtigen zu erhöhter Herzfrequenz, starkem Verlangen nach der Droge und zum Rückfall führen.

diese Verknüpfung so tief eingebrannt, dass der Süchtige sie gar nicht mehr bewusst wahrnimmt.

In Europa leiden 37 Millionen Menschen an einer substanzgebundenen Sucht; die häufigsten Drogen sind Nikotin, Alkohol, Kokain und Heroin[1]. Hinzu kommen Millionen Spiel- oder Esssüchtige. Klinisch gesehen ist ihnen allen eines gemeinsam – der Kontrollverlust. Trotz negativer Auswirkungen ziehen die Betroffenen zwanghaft das Konsumieren einer Substanz oder ein bestimmtes Verhalten allen anderen Tätigkeiten vor. Eine vollständige Heilung ist bislang kaum möglich. Ein klarer Auftrag an die neurobiologische Forschung, denn Sucht stellt eine Erkrankung des Gehirns dar.

In den letzten zehn Jahren haben Neurobiologen bereits einiges über die zugrunde liegenden körperlichen Vorgänge herausgefunden. Wir wissen heute, dass die übermässige Aktivierung eines bestimmten kleinen Teils des Mittelhirns Sucht hervorrufen kann. Diese Region heisst ventrales Tegmentum (englisch *ventral tegmental area*, kurz VTA, **Figur 2**). Experimente wie das eingangs beschriebene sowie Tier-

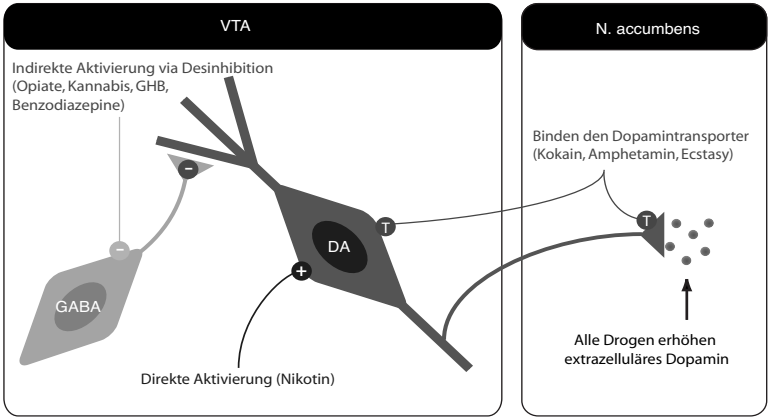
versuche zeigen, dass Sucht durch einen pathologischen Lernvorgang entsteht, bei dem die VTA eine zentrale Rolle spielt.



Figur 2: Belohnungszentrum als Initial-Zielscheibe süchtig machender Drogen
Neuronen, die von der «ventral tegmental area» (VTA) zum Nucleus accumbens projizieren, bilden den Ursprung des mesolimbischen Belohungssystems. Hier dargestellt in einem Sagittal Schnitt eines Maushirns (rostral ist links, caudal rechts).

Unterschiedliche Substanzen, gemeinsame Wirkung

Das ventrale Tegmentum des Mittelhirns ist eine Ansammlung von Ner-venzellen – ein «Nervenkern» – mit zwei Typen von Neuronen. Projek-tionsneuronen, die den Botenstoff Dopamin in nachgeschalteten Hirn-regionen wie z.B. im Nucleus accumbens des ventralen Striatums und im präfrontalen Kortex freisetzen (**Figur 3**). Interneuronen, die den hemmenden Transmitter GABA im ventralen Tegmentum lokal ausschütten und so die Tätigkeit der Projektionsneuronen bremsen. Obschon die verschiedenen suchterzeugenden Drogen chemisch sehr unterschiedlich sind, und somit jede ihre eigene molekulare Zielscheibe besitzt, haben sie gemeinsam, dass sie den Dopaminspiegel im Nucleus accumbens erhöhen[2]. Die Frage stellt sich, über welche zellulären Mechanismen der Dopaminspiegel erhöht wird. Aufgrund der Literatur und unserer eigenen Forschung haben wir deshalb eine Klassifizierung der Drogen vorgeschlagen[3], die drei grundlegende Mechanismen unterscheidet.



Figur 3: Mechanistische Klassifizierung süchtig machender Drogen
Schematische Darstellung der drei zellulären Mechanismen, die von Drogen gebraucht werden, um den Dopaminspiegel zu erhöhen. Es ist zu beachten, dass erhöhte Aktivität der Dopaminneuronen in der VTA auch zu Dopaminfreisetzung in der VTA selbst führt, da diese Zellen diesen Botenstoff auf den Dendriten sezernieren.

- Einige Drogen hemmen die Interneurone und verstärken damit indirekt die Aktivität der Dopaminneuronen. In diese Klasse gehören die Opiate, Cannabis, Gammahydroxybutyrat (GHB) und die Benzodiazepine. Der genaue Mechanismus solcher Desinhibition ist Gegenstand unserer Forschung. Im Falle der Opiate sind die Rezeptoren, die für diesen Effekt verantwortlich sind, nur auf den Interneuronen zu finden. Wenn also z. B. Morphium diese Rezeptoren aktiviert, verringert sich die Aktivität der Zelle. Gleichzeitig nimmt auch die Wahrscheinlichkeit der GABA-Freisetzung ab, was schliesslich zu einer erhöhten Aktivität der Dopaminneuronen und der Dopaminfreisetzung führt. Ähnlich verhält es sich bei Cannabis, dessen Rezeptoren auch ausschliesslich auf den Interneuronen sitzen. Im Fall von GHB ist die Situation komplexer, da der Rezeptor, der die pharmakologische Wirkung vermittelt, auf beiden Zelltypen zu finden ist. Trotzdem kommt es zu einer Desinhibition, weil die Rezeptoren auf den Interneuronen effizienter reagieren und diese Zellen so stärker hemmen[4, 5].

Die Benzodiazepine schliesslich verstärken die Wirkung der GABA-Rezeptoren, die auch auf beiden Zelltypen zu finden sind und diese normalerweise inhibieren. Weil GABA-Rezeptoren in Interneuronen und Dopaminneuronen durch unterschiedliche Untereinheiten zusammengesetzt sind, ist die vorwiegende Wirkung wieder auf den Interneuronen. Die Aktivität dieser Zellen nimmt ab, bis sie kein GABA mehr freisetzen. Damit verlieren die Benzodiazepine ihre Wirkung auf die Dopaminneuronen, da ihr Wirkungsmechanismus auf einer Verstärkung des körpereigenen Botenstoffes GABA beruht, ohne diesen jedoch nicht zu einer Inhibition führen[6].

- Nikotin aktiviert durch α4β2-Acetylcholinrezeptoren die Dopaminneurone direkt. Dies zeigte ein Experiment mit Mäusen, denen die β2-Rezeptoruntereinheit fehlt: Die Tiere haben keinerlei Interesse an Nikotin, das ihnen offeriert wird. Wenn die β2-Untereinheit in den Nervenzellen des ventralen Tegmentums wieder exprimiert wird, begannen die Mäuse sich angebotenes Nikotin zu verabreichen[7].

- Kokain, Amphetamine und Ecstasy binden den Dopamintransporter, die normalerweise das freigesetzte Dopamin wiederaufnehmen, und blockieren so diesen Vorgang. Amphetamine gelangen zudem in das Zellinnere und verhindern dort, dass sich die synaptischen Vesikel mit Dopamin füllen. Das erhöht die Dopaminkonzentration im Zellinnern und kehrt letztlich die Richtung des Dopamintransports um: Es wird weniger Dopamin in die Zelle aufgenommen und mehr in die Synapse freigesetzt. Wie die Amphetamine dringt auch Ecstasy ins Zellinnere ein und kann so Neurone abtöten – im Unterschied zu Kokain[8].

Diese Klassifizierung erklärt auch, weshalb Halluzinogene wie Lysergidsäurediethylamid (LSD) nicht süchtig machen. Sie binden Rezeptoren, deren Aktivierung nicht zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels führt. Es gibt also Drogen, die süchtig machen, und andere, die zwar missbraucht werden, jedoch nie zu kompulsivem Konsum führen.

Abhängigkeit und Sucht – nicht dasselbe

Umgangssprachlich werden die Begriffe Abhängigkeit und Sucht oft synonym verwendet. Aus neurobiologischer Sicht müssen sie jedoch unterschieden werden.

Abhängigkeit ist definiert durch das Auftreten eines Entzugssyndroms, sobald die Droge nicht mehr verabreicht wird. Ausgeprägt ist das bei Heroin und anderen Opiaten, wo schon Stunden nach der letzten Dosis ein charakteristisches Entzugssyndrom auftritt. Abhängigkeit lässt sich durch ein Entzugsprogramm erfolgreich behandeln.

Sucht hingegen bezeichnet einen dauerhaften Zustand, trotz aller negativen Auswirkungen zwanghaft eine Substanz zu konsumieren oder ein bestimmtes Verhalten auszuüben (z.B. Glückspiel). Das heisst aber auch: Nach einem erfolgreichen Entzug ist ein Betroffener zwar nicht mehr abhängig, jedoch immer noch süchtig! Nimmt er die Droge erneut zu sich, wird er schnell wieder die Kontrolle verlieren.

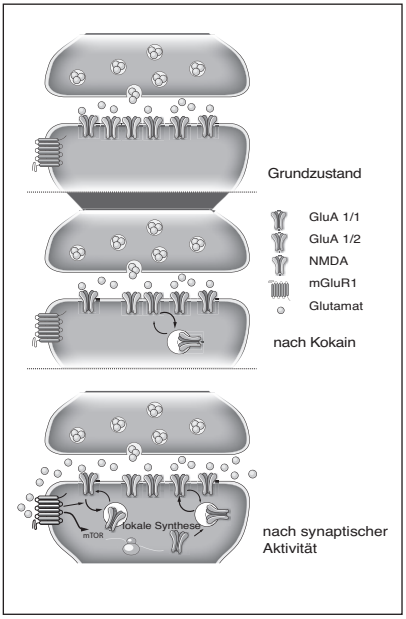
Während manche Drogen, etwa Opiate wie Heroin, jeden Menschen sehr schnell abhängig machen, werden bei Weitem nicht alle Abhängigen süchtig. Bei Opiaten betrifft das wenige Prozent der Konsumenten, und selbst für die am stärksten süchtig machende Droge Kokain erfüllt nur jeder Fünfte die Diagnosekriterien einer Sucht.

Ähnlich verhält es sich mit Verhaltensweisen und Handlungen, wie etwa dem Glückspiel. Laut epidemiologischen Studien tritt Spielsucht nur bei weniger als einem Prozent aller Menschen auf, die in ihrem Leben einmal gespielt haben. Die weitaus meisten können also ohne Gefahr ein Kasino besuchen – sie werden es problemlos wieder verlassen.

Die Abgrenzung von Sucht und Abhängigkeit sowie die Beobachtung, dass selbst bei wiederholter Exposition nur eine Minderheit die Kontrolle über ihr Verhalten verliert, führt zu den zwei Grundfragen der modernen Suchtforschung: An welchen Hirnstrukturen greifen die Drogen an und welche Veränderungen verursachen sie dort? Zudem gilt es zu verstehen, inwiefern sich diese Veränderungen in denjenigen Individuen unterscheiden, die wirklich süchtig werden.

Neuronale Systeme der Entscheidungsfindung

Um das Phänomen Sucht zu erfassen, muss man sich mit der grundsätzlichen Frage beschäftigen, was geschieht, wenn Menschen souveräne Entscheidungen treffen – denn bei Suchtkranken ist die Fähigkeit dazu stark beeinträchtigt. Tiere und Menschen besitzen zwei komplementäre Systeme der Entscheidungsfindung, die auch anatomisch in unterschiedlichen Teilen des Gehirns angesiedelt sind (**Figur 4, Ref. 9**).



Figur 4: Zelluläre Mechanismen kokaininduzierter synaptischer Plastizität
Exzitatorische Synapsen auf Dopaminneuronen haben Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ, NMDA-Typ wie auch metabotrope Rezeptoren. Alle AMPA-Rezeptoren sind GluA1/2 heteromere und somit kalziumundurchlässig. Nach Kokain exposition werden GluA1/1 homomere Kanäle in die Synapse eingebaut, die kalziumdurchlässig sind. Werden durch starke Aktivität die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR1) aktiviert, verschwinden die GluR1/1 Kanäle und der Grundzustand der Synapse wird wiederhergestellt.

1. Eine abwägende Entscheidung hat das bestmögliche Ergebnis als Ziel. Hierfür gilt es verschiedene Optionen zu vergleichen, was wiederum Zeit braucht. Diese Vorgehensweise ist sehr flexibel – das heisst, je nach den Bedingungen kann eine andere Wahl getroffen werden. Diese Art der Entscheidungsfindung wird durch neuronale Schaltkreise zwischen orbito-frontalem, prälimbischern Kortex und ventralem Striatum (N. accumbens) kontrolliert.

2. Beim automatischen Entscheiden führt ein Reiz zu einer sehr schnellen Reaktion. Dies hat den Vorteil, dass Handlungen unbewusst ablaufen. Man kann dann seine Aufmerksamkeit gleichzeitig auf andere Tätigkeiten richten – sich etwa am Steuer eines Autos mit dem Beifahrer unterhalten. Dieses Verhalten wird durch den infralimbischen Schläffenlappen (parietal Kortex) und das dorsale striatum gesteuert.

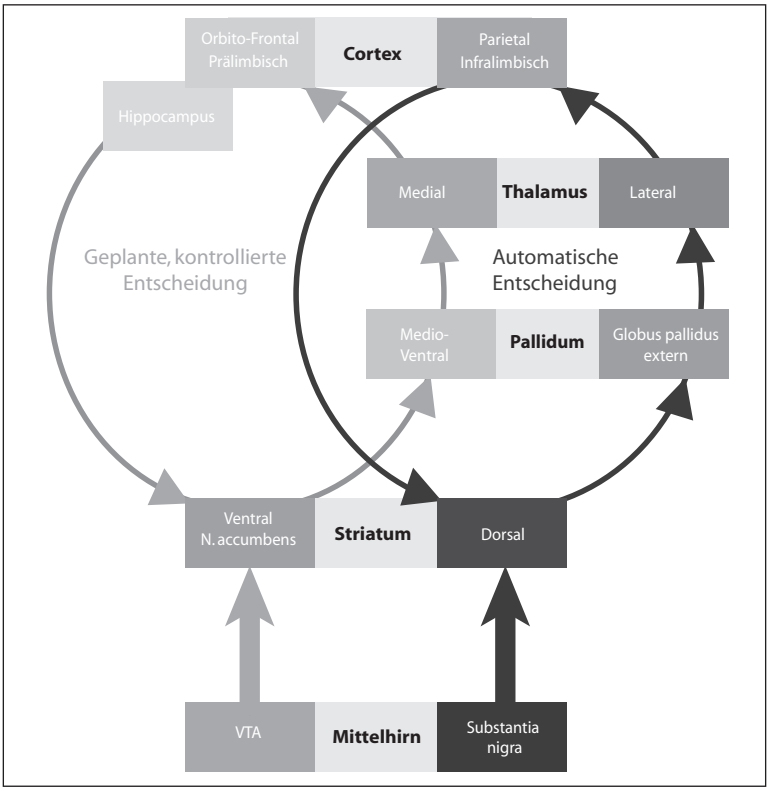
Verhaltensexperimente bei Ratten deuten darauf hin, dass süchtig machende Drogen diese beiden Systeme miteinander verknüpfen. Die Folge ist eine «Automatisierung» des Konsumverhaltens: Man entscheidet sich nicht mehr willentlich für die Droge, sondern steht unter einem Zwang. Um diese Vermutung zu überprüfen, durchtrennten Forscher bei kokainsüchtigen Ratten jene Nervenbahnen, welche die beiden Entscheidungssysteme im Gehirn miteinander verbinden. Daraufhin interessierten sich die Tiere viel weniger für Kokain, die Automatisierung des Konsums war gestoppt.

Drogen verändern synaptische Übertragung

Vor etwa zehn Jahren machten Forscher eine wegweisende Beobachtung[10]: Schon eine einzige Kokaindosis verstärkt bestimmte Synapsen im ventralen Tegmentum. Diesen mehrere Tage andauernden Effekt vermitteln Kalziumionen, die über sogenannte NMDA-Rezeptoren – Antennenmoleküle (Rezeptoren) für den erregenden Botenstoff Glutamat – in die Zelle einströmen. Der erhöhte Kalziumspiegel löst eine Kaskade von biochemischen Vorgängen aus, in deren Folge sich die Glutamatrezeptoren eines anderen Typs verändern: die AMPA-Rezeptoren.

Mittlerweile bestätigten mehrere Forschungsgruppen diese Beobachtung auch bei allen anderen suchtverursachenden Drogen. Diese Substanzen verändern also Kontaktstellen zwischen Nervenzellen im Gehirn. Neuroforscher sprechen von synaptischer Plastizität – einem Vorgang, der auch immer dann auftritt, wenn wir etwas lernen.

In unserem Labor in Genf versuchen wir, dem molekularen Mechanismus bei der Suchtentstehung auf die Spur zu kommen. Meine Mit-



Figur 5: Zwei Systeme der Entscheidungsfindung
Anatomisch gesehen spielt sich eine geplante, bewusste Entscheidung im ventralen Striatum (Nucleus accumbens), im Hippocampus und in der orbitofrontalen Hirnrinde ab, während automatische Entscheidungen weiter hinten liegende Bereiche des Scheitellappens und des Striatums aktivieren. Beide Systeme werden durch Dopamin reguliert, im einen Fall vom ventralen Tegmentum aus, im anderen von der Substantia nigra.

arbeiterin Camilla Bellone nahm die Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ genauer unter die Lupe und stellte fest, dass sich mit der Verstärkung der Signalübertragung der Aufbau der AMPA-Rezeptoren grundlegend verändert: Statt einer GluA2-Untereinheit enthalten sie jetzt nur noch GluA1-Untereinheiten (**Figur 5, Ref. 11**).

Dieses Bäumchen-wechsle-dich beeinflusst die Funktion der Synapsen gleich doppelt: Die Rezeptoren reagieren nun empfindlicher – die neuronale Antwort wird also stärker – und werden zusätzlich auch noch für Kalziumionen durchlässig. Letztere dienen nicht nur als Botenstoff für synaptische Plastizität, sondern steuern auch viele andere wichtige Funktionen in der Zelle.

Manuel Mameli ging in unserem Labor daraufhin der Frage nach, wie sich eine durch Drogen hervorgerufene Plastizität wieder rückgängig machen lässt. Er untersuchte dünne Schnitte von Mäusegehirnen in Petrischalen und wies an ihnen durch elektrische Messungen nach, dass hierfür wiederum ein anderer Typ Glutamatrezeptoren nötig ist – die «metabotropen Rezeptoren». Nach deren Aktivierung werden innerhalb von Minuten neue GluR2-Untereinheiten produziert und somit kalziumundurchlässige AMPA-Rezeptoren in die Synapse eingebaut[12].

Die metabotropen Glutamatrezeptoren stellen demnach eine Art Verteidigungssystem gegen Sucht dar – was erklären könnte, warum nur ein kleiner Prozentsatz aller Drogenkonsumenten tatsächlich klinisch süchtig wird. Möglicherweise sind solche Menschen besonders suchtgefährdet, deren metabotrope Rezeptoren nur schlecht aktivierbar sind.

Durch Drogen hervorgerufene Plastizität ist nicht auf das ventrale Tegmentum beschränkt, sondern kann auch in der Grosshirnrinde oder im Nucleus accumbens beobachtet werden, die beide direkt mit dem ventralen Tegmentum verbunden sind[13]. Für diese Art von Hirnveränderung muss beispielsweise eine Ratte jedoch mindestens eine Woche lang wiederholt die Droge verabreicht bekommen – ein deutlicher Unterschied zum «Einmaleffekt» bei den NMDA-Glutamatrezeptoren im ventralen Tegmentum.

Diese zeitliche Abfolge lässt vermuten, dass die verschiedenen Formen drogeninduzierter Plastizität voneinander abhängen – zusammen ergeben sie eine Kettenreaktion. So könnten die synaptischen Veränderungen im ventralen Tegmentum mit der Zeit ihrerseits zu Umbauten an den Nervenzellen im Nucleus accumbens führen. Erst Letztere würden dann die Entscheidungsfindung in den automatischen Modus abgleiten lassen, bis hin zum Zwangsverhalten[14,15].

Um diese Annahme zu überprüfen, bieten sich Verhaltenstests mit Tieren an. Allerdings lässt sich das komplexe Phänomen Sucht bei den Nagern nicht umfassend nachstellen. Deshalb konzentrieren sich Forscher auf einzelne Aspekte – etwa das eingangs erwähnte Aktivieren des Suchtverhaltens durch Gedächtnisinhalte. Für solche Experimente wird eine Maus in einem zweigeteilten Käfig gehalten, dessen Wände in der linken und der rechten Hälfte unterschiedlich angemalt sind. Eine Videokamera registriert eine Viertelstunde lang die spontanen Bewegungen des Tiers und zeichnet ihren Weg auf.

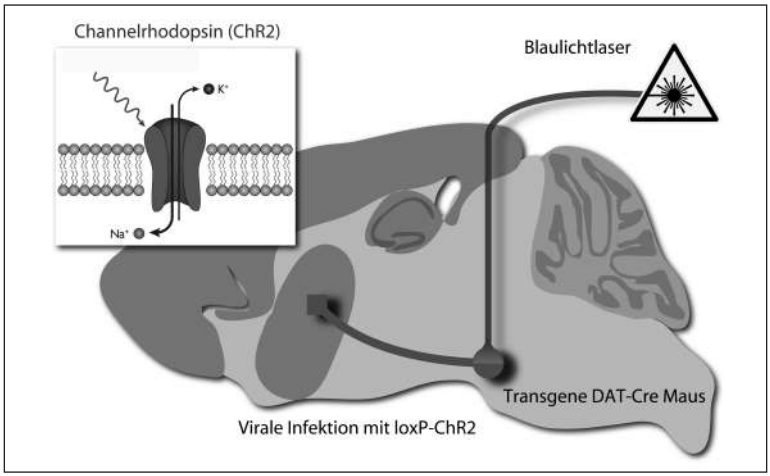
Jetzt erhält die Maus eine Kokaininjektion, woraufhin der Versuchsleiter sie durch eine Absperrung in der linken Käfighälfte hält. Am folgenden Tag entfernt er die Barriere wieder. Dennoch hält sich die Maus lieber im linken Käfigteil auf, dessen Wandbemalung sie mit der Droge assoziiert. Dieser Gedächtniseffekt hält mehrere Tage an und kann sogar noch nach Wochen durch eine geringe Dosis Kokain wieder hervorgerufen werden – wie bei menschlichen Suchtkranken.

Verhaltensbeobachtungen in genetisch veränderten Mäusen, denen die oben beschriebenen NMDA-Rezeptoren spezifisch in den Dopaminneuronen fehlen, zeigten ein eindeutiges Resultat: Im Gegensatz zu normalen Mäusen konnte eine geringe Einmaldosis Kokain den Gedächtniseffekt nach längerer Zeit nicht wieder hervorrufen. Hatte der Nager den Zusammenhang von Raum und Droge einmal vergessen, liess sich die Erinnerung nicht mehr reaktivieren[16]. Es bestand also keine dauerhafte Rückfallgefährdung – und damit auch keine Sucht mehr im klinischen Sinne.

Erweiterung des Suchtbegriffes: mehr als Drogen

Suchtverhalten kann nicht nur im Zusammenhang mit Drogen beobachtet werden, sondern auch bei gewissen Tätigkeiten, wie z.B. beim Glückspiel. Klinisch ist das Verhalten eines Spielsüchtigen und eines Kokainsüchtigen sehr ähnlich, was vermuten lässt, dass auch die neuronalen Mechanismen ähnlich sind.

Bei den bisher beschriebenen Experimenten haben wir Drogen verwendet, um das System zu manipulieren. Das widerspiegelt zwar die klinischen Realität, hat aber den Nachteil, dass die Substanzen auch in andere Hirnareale gelangen und andere molekulare Zielscheiben binden, die nichts mit dem Suchtprozess zu tun haben. Es ist deshalb ein grosser Schritt vorwärts, dass es heute möglich ist, die Aktivität spezifischer Zellpopulationen im wachen und sich frei bewegenden Tier zu kontrollieren. Die Technik beruht auf einem optogenetischen Verfahren, das die Lichtempfindlichkeit gewisser Ionenkanäle ausnutzt[17]. Algen und andere Mikroorganismen brauchen solche Kanäle, um sich am Licht zu orientieren. Das sogenannte Channelrhodopsin 2 (ChR2) der Grünalge hat einen mit Rhodopsin vergleichbaren Aufbau aus sieben helicalen Transmembrandomänen. Während Rhodopsin Ionenkanäle indirekt durch sekundäre Botenstoffen öffnen, bildet bei den Channelrhodopsinen das Protein selbst eine Pore für Kationen. Verwendet man nun ein Cre-lox-System, kann man mittels eines viralen Vektors (z.B. adeno-assozierte Viren) ChR2 selektiv in den Dopa-



Figur 6: Optogenetische Kontrolle der Dopaminneuronen
Wird Channelrhadopsin, ein lichtaktivierbarer Ionenkanal der Grünalge, mittel eines Cre-lox-systems selektiv in den Dopaminneuronen exprimiert, können diese im wachen Tier durch einen Blaulichtlaser aktiviert werden.

minneuronen der VTA exprimieren. Diese Mäuse werden nun mit einer optischen Faser verbunden, der blaues Licht direkt in die VTA führt und so die Dopaminneuronen anregt (**Figur 6**). Nach einer etwa zweistündigen erhöhten Aktivität lässt sich Folgendes beobachten: Die exzitatorischen Synapsen weisen dieselben plastischen Veränderungen auf, die wir zuvor mit suchtmachenden Drogen beobachtet haben. Und die Tiere zeigen eine Vorliebe für die Umgebung, in der die Zellen aktiviert wurden. Zusammengefasst lässt sich demnach schliessen, dass eine kontrollierte Erhöhung der Aktivität der Zellen in der VTA genügt, um sowohl auf zellulärer Ebene, wie auch im Verhalten Veränderungen hervorzurufen, die typischerweise bei Verabreichung von Drogen beobachtet werden und die als Vorstufen der Sucht verstanden werden können. Dies eröffnet nicht nur einen ganz neuen Zugang zur weiteren Erforschung der neuronalen Suchtmechanismen, sondern erlaubt vielleicht die Integration der nicht substanzgebundenen Süchte in unser Modell. Vielleicht gleichen sich Spiel- und Kokainsucht nicht nur in ihren klinischen Symptomen, sondern es liegen ihnen auch ähnliche neuronale Mechanismen zugrunde.

Schlussfolgerung

Unser wachsendes Wissen über diese Mechanismen lässt hoffen, dass wir bald verstehen, warum verschiedene Menschen so unterschiedlich anfällig für Süchte sind. Dann sollte auch eine kausale Therapie in erreichbare Nähe rücken, welche die Krankheit bei ihren Wurzeln packt. Das wäre nicht nur eine grosse Erleichterung für den Suchtkranken sondern auch für die Gesellschaft. Mit 56 Milliarden Euro direkten und indirekten jährlichen Kosten in Europa ist Sucht eine der teuersten Hirnerkrankungen!

Dank

Ich bedanke mich beim Stiftungsrat, der mir den Cloëtta-Preis 2010 verleiht und mich so in die Gruppe distinguierter Wissenschafter aufnimmt, die vor mir den Preis erhalten haben. Ich hoffe, ihren Erwartungen mit meiner weiteren Forschung gerecht zu werden.

Ich bedanke mich bei allen aktuellen und früheren Mitgliedern meines Labors. In unzähligen Diskussionen über Experimente, Resultate und wissenschaftliche Literatur sind die vielen Ideen entstanden, auf denen unsere Forschungsresultate beruhen.

Ich bedanke mich bei meinen wissenschaftlichen Mentoren, Hans Lüscher und Roger Nicoll. Sie haben mir beigebracht, worauf eine wissenschaftliche Aussage beruht. Ich bin Theodor Landis dankbar, dass er mir den Zugang zur Klinik offengehalten hat. Sein Enthusiasmus ist ansteckend.

Ich bedanke mich bei den verschiedenen Institutionen und Stiftungen, die mir durch grosszügige Unterstützung meine Forschung ermöglichen. Ich möchte namentlich den Schweiz. Nationalfonds, das Human Frontier Science Program, SystemX und das amerikanische National Institute on Drug Abuse erwähnen.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern, die mir das Gefühl gegeben haben, dass «alles möglich ist».

Ich bedanke mich bei meiner Frau, Valérie Schwitzgebel, und meinen Kindern, Jérôme und Simon, die mir immer wieder neue Wege zeigen.

QUELLEN

1. Olesen, J. et al. Consensus document on European brain research. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77 Suppl 1**, i1–49 (2006).

2. Di Chiara, G. & Imperato, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **85**, 5274–5278 (1988).

3. Lüscher, C. & Ungless, M.A. The Mechanistic Classification of Addictive Drugs. *PLoS Med.* **3**, e437 (2006).

4. Cruz, H.G. et al. Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nat. Neurosci.* **7**, 153–159 (2004).

5. Labouèbe, G. et al. RGS2 modulates coupling between GABAB receptors and GIRK channels in dopamine neurons of the ventral tegmental area. *Nat. Neurosci.* **10**, 1559–1568 (2007).

6. Tan, K.R. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* **463**, 769–774 (2010).

7. Maskos, U. et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature* **436**, 103–107 (2005).

8. Tilley, M.R., O'Neill, B., Han, D.D. & Gu, H.H. Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition. *Neuroreport* **20**, 9–12 (2009).

9. Redish, A.D., Jensen, S. & Johnson, A. A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *Behav. Brain. Sci.* **31**, 415–37; discussion 437–87 (2008).

10. Ungless, M.A., Whistler, J.L., Malenka, R.C. & Bonci, A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* **411**, 583–57 (2001).

11. Bellone, C. & Lüscher, C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nat. Neurosci.* **9**, 636–641 (2006).

12. Mameli, M., Balland, B., Lujan, R. & Lüscher, C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* **317**, 530–533 (2007).

13. Mameli, M. et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. *Nat. Neurosci.* **12**, 1036–1041 (2009).

14. Lüscher, C. & Bellone, C. Cocaine-evoked synaptic plasticity: a key to addiction? *Nat. Neurosci.* **11**, 737–738 (2008).

15. Belin, D. & Everitt, B. J. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron* **57**, 432–441 (2008).

16. Engblom, D. et al. Glutamate receptors on dopamine neuons control the persistence of cocaine seeking. *Neuron* **59**, 497–508 (2008).

17. Cardin, J. A. et al. Targeted optogenetic stimulation and recording of neurons in vivo using cell-type-specific expression of Channelrhodopsin-2. *Nat. Protoc.* **5**, 247–254 (2010).

*Der hier abgedruckte Text ist eine erweiterte, aktualisierte Version eines Artikels, der in der Zeitschrift Gehirn & Geist/Spektrum der Wissenschaften **12**, 48–52 (2009) erschienen ist.*

DER CLOËTTA-PREIS 2010
WIRD VERLIEHEN

HERRN PROFESSOR DOKTOR

BURKHARD BECHER

GEBOREN 1969 IN KÖLN,
CO-DIREKTOR DES INSTITUTS FÜR
EXPERIMENTELLE IMMUNOLOGIE
AM UNIVERSITÄTSSPITAL ZÜRICH,
FÜR SEINE HERAUSRAGENDEN
FORSCHUNGSARBEITEN AUF DEM GEBIET DER
AUTOIMMUNOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN DES
NERVENSYSTEMS.

ZÜRICH, 3. DEZEMBER 2010

FÜR DEN STIFTUNGSRAT:

DER PRÄSIDENT

DER VIZEPRÄSIDENT

EIN MITGLIED

Prof. Dr. Burkhard Becher

CURRICULUM VITAE

Name:	Becher
First name:	Burkhard
Date of Birth:	April 4th, 1969
Place of Birth:	Cologne, Germany
Marital Status:	Married, two Children

Education and Training

1988	High school Diploma, Bergisch Gladbach, Germany
1990–1995	Undergraduate and -graduate studies in Biochemistry and molecular Genetics, University of Cologne, Germany
1995–1998	Ph.D. (Dr. rer. nat.) Dept. of Neuroimmunology, McGill University, Montreal, Canada. Laboratory of Dr. Jack Antel
1999–2002	Post-Doctoral fellow at the Dept. of Microbiology, Dartmouth Medical School, Lebanon, NH, USA. Laboratory of Dr. Randolph Noelle

Positions

2002–2003	Assistant Professor, at the Dept. of Microbiology, Dartmouth Medical School, Lebanon, NH, USA
Since 2003	Adjunct Professor at the Dept. of Microbiology, Dartmouth Medical School, Lebanon, NH, USA

2003–2008	Assistant Professor, Neuroimmunology Unit, Dept. of Neurology, University of Zurich, Switzerland
Since 2008	Professor, Inst. of Experimental Immunology, University of Zurich, Switzerland

Honors and Awards

1997–1999	Fellowship Award German Academic Exchange Service
1999–2001	Fellowship Award National Multiple Sclerosis Society
2002	Harry Weaver Neuroscience Scholar of the National Multiple Sclerosis Society
2004	Sobek Junior Research Award
2008	Robert Bing Price for Neuroscience
2008	Biogen Dompè MS-Research Price
2010	Prof. Dr. Max Cloëtta Prize

Memberships

ISNI (International Society of Neuroimmunology [executive board])

SGAI (Swiss Association for Allergology and Immunology)
Editorial Board: The open Autoimmunity Journal

Past and Current Research Support

Swiss National Science Foundation, NCCR on Neural Plasticity and Repair, Swiss Cancer League, Swiss Multiple Sclerosis Society, US-Multiple Sclerosis Society, Roche Research Foundation, Koetser Foundation, Bundesamt für Bildung und Wissenschaft

KEY PUBLICATIONS

1. Eisenring, M., Vom Berg, J., Kristiansen, G., Saller, E. and Becher, B. 2010 IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. *Nature Immunol*. 11:1030-8.

2. Greter, M., Hofmann, J. and Becher, B. 2009 Extra-lymphoid aggregates in the adult liver can initiate cell-mediated immunity. *PLOS-Biology* 5:e1000109.

3. Haak, S., Croxford, A., Kreymborg, K., Heppner, F.L., Pouly, S. Waisman, A* and Becher, B.* 2009 IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuroinflammation. *J. Clin. Invest* 119:61–69.

4. Gutcher, I., Urich, E., Prinz, M., and Becher, B. 2006 IL-18 independent IL-18Rα engagement induces the generation of encephalopathogenic T cells *in vivo*. *Nature Immunol*. 7:946–953.

5. Prinz, M., Garbe, F., Schmidt, H., Mildner, A., Pische, M., Schroers, R., Weiss, E., Gutcher, I., Kirschning, C.J., Rochford, C., Bruck, W., and Becher, B. 2006 TLR-signaling by CNS-resident cells modulates T cell encephalitogenicity during the effector phase of EAE *J Clin Invest*. 116:456–64.

6. Urich, E., Gutcher, I., Prinz, M., and Becher, B. 2006 Autoantibody-mediated demyelination is dependent on complement activation but not activatory Fc-receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 103:18697–702.

7. Greter, M., Heppner, F, Lemos, M.P., Odermatt, B.M., Goebels, N., Laufer, T., Noelle, R.J., and Becher, B. 2005 Dendritic cells permit immune invasion of the CNS during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nature Med*. 11:328–334.

8. Becher, B., Durell, B.G. and Noelle, R.J. 2002 Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J. Clin. Invest*. 110:493–497.

9. Becher, B., Durell, B.G, Miga, A.V., Hickey, W.F. and Noelle, R.J. 2001 The clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis and inflammation is controlled by the expression of CD40 within the central nervous system. *J. Exp. Med* 193:967–974. 15.6.

10. Becher, B., Dodelet,V., Fedorowicz,V., and Antel, J.P. 1996. Soluble tumor necrosis factor receptor inhibits interleukin 12 production by stimulated human adult microglial cells in vitro. J.Clin. Invest 98:1539–1543. 16.9.

*equal contribution

CYTOKINE NETWORKS: THE LANGUAGE OF THE IMMUNE SYSTEM

Burkhard Becher

Virtually every living creature has developed a means to fight the invasion of pathogenic microorganisms. Plants and invertebrates are endowed with a primitive, innate system of pathogen detection and eradication, whereas higher vertebrates and specifically mammals have a highly sophisticated system of cellular and humoral components dedicated to the recognition and eradication of pathogens and aberrant cells. The increasing complexity of this immune system requires that the different cell types involved in immunity have mechanisms in place to communicate with one another, in order to alert each other of potential threats. A predominant role in immune cell communication is played by cytokines. Cytokines are a family of soluble proteins, which permit cell-to-cell communication without the need for direct cell-to-cell contact. There are more than 100 known cytokines providing a basic alphabet for communication. Some of these cytokines have a very specific and dedicated function. For instance a subclass of chemotactic cytokines, broadly termed 'chemokines', are largely dedicated to the orchestration of cellular migration. Other cytokines specifically act as growth factors, activators, regulators, suppressors or mediators of cytotoxicity. Others are largely pleiotropic and induce a large range of cellular processes. This complexity is even more enhanced by the fact that different concentrations and combinations of cytokines can have synergistic or opposing effects on responder cells. Lastly, the cytokine receptors expressed by responder cells are also tightly regulated, which ultimately leads to a very complex communication system reminiscent in its breadth and combinatory depth to the human language. Over the past 16 years I have dedicated my efforts to understanding and translating this language to ultimately allow us to better comprehend the intricate functions of the immune system in health and disease. This will not be an all-encompassing review, but rather an opinion on a contemporary subject tainted with my personal views and biases stemming from my

experiences over the past few years. I will here focus primarily on a small set of molecules involved in the communication between T lymphocytes and antigen (Ag)-presenting cells in the context of cell-mediated immune responses and autoimmunity.

Evolution and Autoimmunity

As mentioned above, the immune system of primitive organisms can recognize the invasion of pathogens by the use of specific Ag-receptors. Perceived Ags are usually structures, which are 'different' to the host tissues. For example, bacteria have cell walls and specifically the cell walls of gram-negative bacteria contain a molecule called lipopolysaccaride (LPS). Eukaryotes on the other hand do not have cell walls but evolution provided even primitive eukaryotic organisms such as insects with Ag-receptors designed to recognize LPS and in turn activate phagocytic cells, which then clear invading bacteria either by ingesting them or by spraying them with toxic substances. This feature is called *innate immunity,* because these Ag-receptors, which permit the recognition of such foreign structures (cell walls, viral RNA, fungal glucans, etc.), are germ-line encoded, evolutionary conserved and usually expressed by specific phagocytic cells (mobile cells that can engulf and digest invading pathogens). We humans have inherited this innate immune system from our ancestors and also carry in our genome highly similar Ag-receptors, which also serve us in our defense against viruses and bacteria (1). But in addition, evolution provided higher vertebrates (starting with cartilaginous fish) with a versatile new system called *adaptive immunity* (2). Two additional cell types emerged and they are called B & T lymphocytes. These lymphocytes provide higher vertebrates with an amazingly versatile and diverse antigen-recognition machinery, which can provide the host with an immunological memory. Vaccination for instance is based on the ability of lymphocytes to swiftly respond to an Ag, which it has previously encountered either during an earlier infection or immunization with a vaccine. This is achieved through the rearrangement of the Ag receptor complex within the genomic DNA, generating up to 10^{16} different receptors and thus enabling lymphocytes to specifically recognize virtually every existing

constellation of protein structure. This marvelous adaptive immune system is the ultimate weapon against a pathogenic insult and even senses the emergence of cancer cells. However, it is also the reason why we can develop diseases in which lymphocytes perceive our own tissues as a threat and start an autoimmune response. My work is primarily dedicated to understanding the autoimmune disease multiple sclerosis (MS) in which the immune system specifically attacks the nerve-isolation in the brain (for review see (3)). As MS is primarily thought to be mediated by self-reactive T cells, I will now discuss the immune regulation and interactions leading to the activation of T cells, albeit at the expense of B lymphocytes which are responsible for their own set of autoimmune disease states.

Three signals to get T cells ready to 'march'

T lymphocytes emerge as precursor cells from the bone marrow (BM) and travel into the thymus where they undergo maturation, somatic recombination of the T cell receptor (TcR) loci and selection for successful gene-rearrangement. T cells develop into either $CD4^+$ T helper cells (T_H) or $CD8^+$ cytotoxic T cells (CTL). Again, for the sake of simplicity I will here focus on T_H cells, but most of the concepts discussed here similarly apply to CTLs. As for T_H cells, prior to their departure from the thymus into the peripheral immune system, thymic education limits the generation of auto-reactive TCRs. TCR specificities for self-tissues should lead to the death of the bearing immature T cell. T cells that leave the thymus should hence tolerate self-tissues and scan the body for anything 'non-self'. However, a small proportion of auto-reactive T lymphocytes inevitably escapes central tolerance, after which they wander into the periphery. Here they can be activated by auto-Ags such as proteins in the nerve insulation, as is the case in MS. This is true also for healthy individuals and the mere presence of auto-reactive T cells is no threat to health. However, in patients with autoimmune disease, these auto-reactive T cells turn into auto-aggressive T cells. So, the study of T cell activation allows us not only to develop a means to prevent unwanted immune responses, but also how to generate better immune responses (in the fight against cancer and infectious diseases).

All protein-Ags (foreign and self) are processed into peptides by so-called Ag-presenting cells (APCs) and presented on the cell surface bound to major histocompatibility complex (MHC)-molecules. APCs are key players during both the initiation and progression of the autoimmune response. During an immune reaction, APCs provide three signals that are required for the activation of Ag-specific T cells (see **Figure 1**). The first signal involves the presentation of Ag on the surface of an MHC class II molecule that allows T cell recognition of their cognate antigen through the T cell receptor. In order for Ag-specific T cells to become activated and expand, a second signal must be

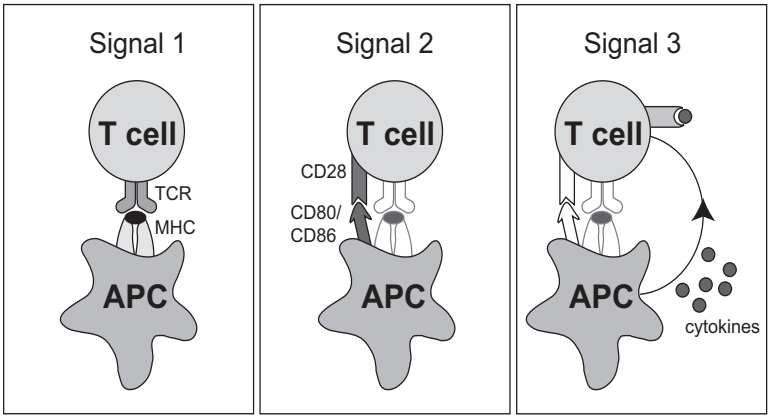


Figure 1: Three signals to start a T cell
T cells only recognize their cognate Ag, when presented in the context of an APC expressing MHC molecules. This signal is an absolute requirement for T cells to become activated. Signal 2 is represented by co-stimulatory molecules which if sufficiently strong will initiate T cell activation. If co-stimulation is absent, the T cell is taught to 'tolerate' the presented Ag. Signal 3 represents the cytokine environment and APC-derived cytokines further direct and polarize the T cells towards a certain effector type. (Modified from Gutcher and Becher, J.Clin. Invest. 2006).

generated through the interaction of adhesion and co-stimulatory B-7 molecules that are present on the APC with the cognate receptor, CD28, on the surface of interacting T cells. The third signal is the secretion of cytokines by APCs that further direct the differentiation of activated

Ag-specific lymphocytes into an effector T cell subtype. The creation of a particular cytokine environment by APCs during immunity is critical for the determination of the appropriate type of immune response. Consistently, during an autoimmune reaction, the development of potentially autoreactive T cells into actively pathogenic effector cells relies critically upon the secretion of soluble cytokines by APCs (For review see (4)). Thus the capacity of cytokines to polarize and instruct T cells is of significant importance as it endows them with the potential to either promote or suppress the development of autoimmune disease.

T_H polarization

20 years ago a model was proposed whereby T_H cells are subdivided into two independent subsets with distinct functions. It was discovered that T_H cells can be segregated into T_H1 and T_H2 subsets on the basis of cytokine expression and bioactivities. T_H1 cells secrete predominantly interferon-g (IFNγ) and control cell-mediated functions such as the activation of macrophages, while the secretion of IL-4 by T_H2 cells leads to the stimulation of B cells to secrete antibodies. Thus, while T_H1 cells induce such pro-inflammatory responses as are involved in autoimmunity, delayed type hypersensitivity, and the elimination of intracellular infections, T_H2 cells dominantly mediate allergic reactions and anti-helminth responses. The differentiation of lymphocytes into T_H1 or T_H2 cells is absolutely dependent upon the production of cytokines by APCs (4). The dominant activity of a precise set of cytokines ultimately results in a specific immune response by instructing T_H cells how to behave. APCs thus bridge the innate and adaptive arms of immunity. Among the most prominent cytokines secreted by APCs is Interleukin (IL)-12, which is certainly one of the most important players in the development of a T_H1 cell response (5, 6).

With regards to autoimmune inflammation, the idea that T_H1 cells cause autoimmunity was proposed on the basis of several observations: i) tissue-invading T_H cells often express IFNγ; ii) T_H1-inducing cytokines are present in the inflammatory lesion and often correlate with disease severity; iii) experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), the

animal model for MS, can be induced by the adoptive transfer of encephalitogenic T_H1 cells (7); and iv) treatment of mice with T_H1-inducing cytokines mostly results in aggravation of autoimmune diseases. However, the generation and immunization of mice deficient in T_H1 cytokines such as IFNγ and TNFα demonstrated that they were not, in contrast to expectations, protected from autoimmune disease (8, 9). This was an utterly surprising result, but at the same time promises to reflect the biology of IFNγ more faithfully. On the other hand, findings supporting a strong role for T_H1 cells mentioned above are almost exclusively correlative, based on extensive manipulation *in vitro* or driven my the 'unnatural' exogenous application of T_H1 cytokines. Despite these contradictory results, autoimmunity has persisted to be defined by the Th1/Th2 paradigm mostly due to the fact that T_H1-inducing cytokines such as IL-12 were held to be critical for the development of autoimmunity.

The IL-12 family of cytokines

Mice deficient in Th1-inducing cytokines, such as IL-12, have been shown to be completely resistant to EAE, again coinciding with reduced T_H1 development. In addition, the treatment of mice with neutralizing antibodies against IL-12p40 effectively prevents disease induction. In MS, patients demonstrate increased levels of IL-12 in serum, cerebrospinal fluid (CSF), CNS lesions and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) when compared to controls.

IL-12 is a heterodimeric cytokine of approximately 70 kDa consisting of heavy (p40) and light (p35) subunits, which are covalently linked through disulfide bonds (see also **Figure 2**). The wealth of data pertaining to IL-12's role in autoimmunity originated from using mice deficient in the p40 subunit of IL-12 as well as administering antibodies specific against IL-12p40, both of which abolish expression and/or the function of IL-12. However, a series of reports have led to a revised concept of IL-12 function in autoimmune disease, starting in 1999 with further evidence that the p40 subunit is able to dimerize with subunits other than p35. Oppmann and colleagues identified an IL-6/IL-12-re-

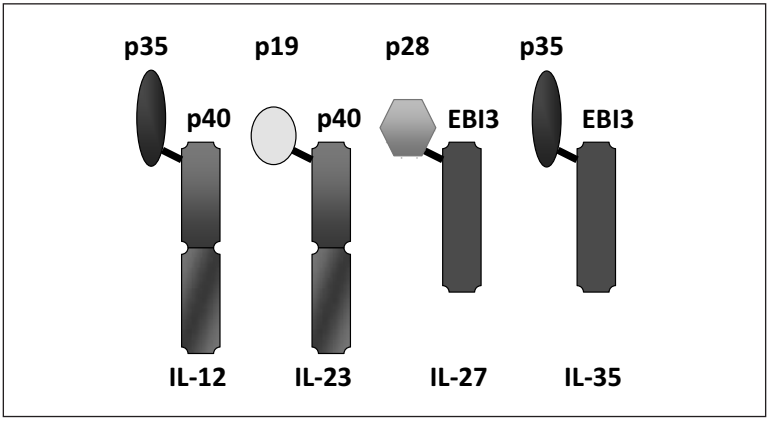


Figure 2: The growing IL-12 cytokine superfamily
Initially, IL12, a heterodimer of p40 and p35 bound by a disulfide bond, was discovered and its biological properties firmly linked to activating NK cells and to polarize T_H1 cells. IL-23 was discovered only 8 years later followed by IL-27 and IL-35.

lated subunit, p19, with which p40 heterodimerizes to form the cytokine IL-23 (10). Ubiquitous transgenic expression of p19 in mice resulted in the induction of multi-organ inflammation in these animals (11). In 2002, we were able to demonstrate that mice deficient in IL-12p35 were surprisingly not resistant to MOG-induced EAE but actually had increased clinical severity, a finding that could also be reproduced by others (12). Interestingly, the conflicting phenotypes were accompanied by a decrease in Th1 immunity in both susceptible p35-deficient mice as well as in resistant p40-deficient mice (12). The discordant effects of IL-12p40 and IL-12p35 clearly suggest an indispensable role for p40 in experimental disease but not for IL-12. The incompatibility of the $p40^{-/-}$ and $p35^{-/-}$ phenotypes seemed likely to result from the promiscuity of the p40 subunit, whereby resistance of p40-deficient mice resulted from the lack of IL-23 and not IL-12 (12, 13). This was later confirmed in mice deficient in the IL-23 subunit p19, and therefore in IL-23 alone, which in resemblance to p40-deficient mice were protected from EAE (14). In contrast to p40-deficient mice, p19 deficiency does not impact on the development of Th1 cells and IFNγ production,

which provides further and overwhelming evidence against a non-redundant pathogenic role for Th1 cells in autoimmune tissue inflammation. At the same time, IL-23 must exert an effect on T cells, which ultimately leads to their ability to induce immunopathology.

Th17 cells

The data thus far support the idea that IL-23 activates and polarizes a population of T_H cells which we would want to call $T_H$path cells, where 'path' stands for pathogenic (**Figure 3**). Understanding exactly which features of $T_H$path cells actually makes them auto-aggressive and encpehalitogenic was the focus of my lab ever since I started working in Zurich in 2003. While we were analyzing the transcriptome (all expressed genes within a cell population) of IL-23-stimulated T cells, Langrish *et al*. already proposed to call this $T_H$path cell population T_H17 cells based on their expression of IL-17. Since then T_H17 cells have then become the focus of attention of cellular immunologists and the number of articles about T_H17 cells and the cytokines produced by them

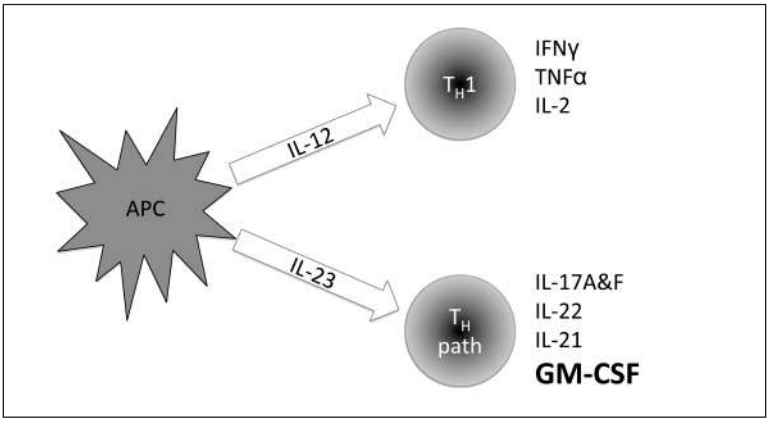


Figure 3: pathogenic T cell populations in autoimmunity
There are a number of polarization patterns described in effector T_H cells (e.g. T_H1, T_H2, T_H17, Treg). IL-12 and IL-23 polarize primarily T_H1 and $T_H$path (or perhaps T_H17 cells) respectively.

increased massively over the past 5 years. T_H17 cells were described to express IL-17A, its sister molecule IL-17F and as well as IL-21. Our group was particularly excited to observe the expression of IL-22 by T_H17 cells. IL-22 is a close relative to the regulatory cytokine IL-10, but in contrast to IL-10, IL-22 has been demonstrated to have powerful pro-inflammatory properties. Also, the receptor of IL-22 is expressed by the endothelium of the blood-brain barrier (15). However, in spite of our expectations that IL-22 would be a critical pathogenic cytokine produced by $T_H$path (i.e. $T_H17$cells), we found it to play absolutely no role in the development of CNS-inflammation (16). This finding taught us to be careful by convicting a particular player just because it is associated with a pathogenic event. Just because IL-23 is pathogenic, it does not mean that IL-22 (which is induced by IL-23) is also pathogenic.

Nonetheless, in light of the inconsistencies in the strict T_H1/T_H2 paradigm in autoimmunity the emergence of an IL-23-driven, proinflammatory T_H effector line was widely greeted as a convenient explanation, which shook up the $T_H1/2$ dogma without discrediting it entirely; the dogma only had to be revised to house this new T_H subset. Many contradictory findings generated while studying T_H1 cells were explained by this new T_H17 cell type. The excitement connected to the discovery was tangible in all of the first articles delineating the causal and exclusive connection between T_H17 activity and autoimmunity. IL-17A was conventionalized to be a master effector molecule particularly active and essential in autoimmunity. A plethora of data was generated henceforth that correlated T_H17 cells and IL-17A expression with the development of autoimmune inflammation in mice and humans (17). Almost forgotten was the fact that in most respects T_H1 cells and T_H1 cytokines correlate just as well with autoimmune disease and that adoptive transfer of T_H1 cells for the passive induction of EAE was the standard procedure for years (18).

The obviously essential role of IL-23 in EAE was explained via the T_H17/IL-17A axis. Langrish *et al*. produced a seminal article in 2005 suggesting that T_H17 cells are far more encephalitogenic in an adoptive transfer model of EAE than their T_H1 counterparts, and that this effect may be due to the secretion of IL-17A (19). IL-17A neutralization in

EAE in C57BL/6 mice by Hofstetter *et al*., however only revealed a very mild effect of treatment with either monoclonal antibodies against IL-17A or with the soluble receptor of IL-17A and -17F (20). IL-17A$^{-/-}$ mice were generated later and found to be fully susceptible to EAE after active immunization, but demonstrate an alleviated course of clinical EAE in the chronic phase of disease. Upon adoptive transfer of T_H cells the IL-17A deficient T_H performed significantly poorer than the wt cells (21). These findings were then interpreted by others to represent a clear and solid proof that IL-17A was the key player in CNS autoimmune inflammation in mice, and probably also in men.

To our understanding, the slight change in the course of EAE found upon deletion of IL-17A certainly confirms its pro-inflammatory properties at the site of an active autoimmune lesion, but nonetheless, fails to mark it as an essential encephalitogenic factor. Combined with our own data showing that neither IL-22 nor IL-17A nor IL-17F nor the combined loss of IL-17A and -17F critically affect the severity or clinical course of actively induced EAE it becomes apparent that the known T_H17 cytokines do not play vital roles in the induction of CNS autoimmune inflammation (22). This, to some degree also questions the role of T_H17 cells themselves as the exclusive encephalitogenic driving force in autoimmunity.

The field advanced by delineating the factors required to generate T_H17 cells *in vitro*, and an impressive number of articles discussed different means of generating T_H17 cells *in vitro*, proposing different tissue culture methods, cytokine cocktails and means to purify the 'starting population' of T_H17 (23). By now it is, however, relatively clear that T_H17 cells (at least *in vivo*) do not represent a stable lineage, but a highly plastic effector state (24, 25). On transfer, it has been observed that T_H17 cells can turn into IFNγ producers (26). Reported by a great number of labs, the existence of IL-17A/IFNγ double producers under inflammatory conditions has been established which introduces a «grey-zone» at least in the proposed exclusiveness of the T_H1 and T_H17 effector types. The advantage to form a stable committed polarized population of effector T cells is their ability to develop immunological memory, so that upon reencountering their cognate Ag, they would immediately

commence the proper immune response. While T_H1, T_H2 and regulatory T cells (T_{reg}) appear to be able to terminally differentiate, memory T_H17 cells have thus far not been found, raising the possibility that differentiated T_H17 cells simply do not exist. Regardless, the possibility that a T cell population exists, which is dedicated to chronic autoimmune inflammation, needs to be explored in detail.

Hunting for the elusive 'destroy-the-brain'-signal

To this day, not one single cytokine produced by T_H cells could be shown to actually have a mandatory, essential function in the development of autoimmune diseases in mice and men. Even though the occasional report will claim such a notion, as was the case with IL-21 (27), it can often not be reproduced by others (28). It may be that a cocktail of specific cytokines directly translates into 'destroy the brain', or that there is one such cytokine that is actually is critical. I described earlier that we analyzed the levels of all the genes expressed by T_H cells in response to IL-23. One of these genes is the cytokine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). It is a cytokine discovered long ago and thus is not designated an *interleukin*. However, its name is misleading, because we now know that its role in the formation of granulocytes and macrophages is negligible (29). Interestingly, it not only is expressed by $T_H$path cells, but we recently found it to be absolutely critical for T cells to cause brain-inflammation. GM-CSF appears more closely related to T_H17 cells and is linked to the transcriptional regulation of IL-17A, but in contrast to IL-17A, when T cells do not produce GM-CSF, they also do not cause disease (Codarri et al, submitted). Is GM-CSF the elusive 'destroy-the-brain'-signal? Given its absolute requirements for disease induction, it may very well be. However, we feel a more appropriate translation of its function is 'initiate-tissue-invasion-of-APCs'.

As I mentioned in the beginning, T cells only recognize their target, when it is appropriately presented by an APC. The initial target recognition of anti-brain T cells occurs at the level of the blood-brain barrier by specialized APCs (30). GM-CSF is a powerful activator of these

cells. We currently hold it to be the trigger, which licenses these APCs to initiate and sustain inflammation. This notion is currently been tested and we are hopeful that targeting GM-CSF therapeutically will benefit patients suffering from autoimmune diseases, such as MS.

Conclusion and future perspective

Translating the language of the immune syetem remains one of the biggest challenges in modern molecular medicine. The idea that we could one day specifically interfere with immune signals to halt an unwanted immune response is highly attractive. Conversely, pro-inflammatory factors such as GM-CSF or IL-12 can act to initiate immune responses against otherwise immunologically invisible tumors (31, 32). I continue to be optimistic that we shall see more and more so called biologicals (recombinant proteins) in clinical practice and that our management of autoimmune diseases and cancer (where anti-'self'-immunity is desired) will rely on our ability to manipulate the immune system.

Acknowledgements

I am extremely grateful to the Professor Doctor Cloëtta Foundation for honoring me with this prestigious award. I wish to express my gratitude to the Foundation to consider our work meriting this fantastic recognition.

Chronologically I first of all must thank my past mentors. Jack Antel was the first one who firmly believed in my ideas and taught me to think 'out of the box'. Randy Noelle later taught me how to lead and motivate a research team. I want to express my gratitude to those who have helped me to start my lab in Zurich: Adriano Fontana, Martin Schwab, Adriano Aguzzi, Jürg Kesselring and Alexander Borbély.

The findings and discoveries made, have not been made by one person alone, but by a team of researchers working on understanding the immune system. I am eternally grateful to the students and staff, which took a chance and helped me to get started in Zurich, especially

Melanie & Patrick. These were difficult times and the team spirit was what held the group tightly together. I am now surrounded by gifted, hard-working, ambitious, and brilliant students and post-docs, who do give the lab and the team their very best and sustain a highly creative and exciting environment. I am truly grateful to be allowed to have a part in the discoveries made by the individual scientists and the team.

The work was funded by numerous funding agencies. To name only a few, I want to thank the Swiss national science foundation, the Swiss MS society, the American MS society, the Swiss cancer league and the Koetser Foundation, the Bundesamt für Bildung & Forschung and of course, the University of Zurich.

Last but not least, I want to thank my close friends who make me feel that I belong and accept me for who I am. Most importantly I am grateful to my wonderful wife Marie and my children Belana and Benedict, who have been willing to move from place to place and to start their lives repeatedly anew in order to allow me to get the experiences needed to get to where we are now. They have been patient and willing to accept that my work and travel schedule is sometimes a bit 'erratic'.

REFERENCES

1. Janeway, C.A., Jr., and R. Medzhitov. 2002. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol*. 20:197–216.

2. Greter, M., J. Hofmann, and B. Becher. 2009. Neo-lymphoid aggregates in the adult liver can initiate potent cell-mediated immunity. *PLoS Biol* 7:e1000109.

3. Steinman, L., R. Martin, C. Bernard, P. Conlon, and J.R. Oksenberg. 2002. Multiple sclerosis: deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annu. Rev. Neurosci*. 25:491–505.

4. Gutcher, I., and B. Becher. 2007. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J. Clin. Invest*. 117:1119–1127.

5. Segal, B.M., B.K. Dwyer, and E.M. Shevach. 1998. An Interleukin (IL)-10/IL-12 Immunoregulatory Circuit Controls Susceptibility to Autoimmune Disease. *J. Exp. Med*. 187:537–546.

6. Trinchieri, G. 1995. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol*. 13:251–276.

7. Schreiner, B., F.L. Heppner, and B. Becher. 2009. Modeling multiple sclerosis in laboratory animals. *Semin Immunopathol*. 31:479–495.

8. Willenborg, D.O., S. Fordham, C.C. Bernard, W.B. Cowden, and I.A. Ramshaw. 1996. IFN-gamma plays a critical down-regulatory role in the induction and effector phase of myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol*. 157:3223–3227.

9. Frei, K., H.P. Eugster, M. Bopst, C.S. Constantinescu, E. Lavi, and A. Fontana. 1997. Tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are not required for induction of acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med*. 185:2177–2182.

10. Oppmann, B., R. Lesley, B. Blom, J.C. Timans, Y. Xu, B. Hunte, F. Vega, N. Yu, J. Wang, K. Singh, F. Zonin, E. Vaisberg, T. Churakova, M. Liu, D. Gorman, J. Wagner, S. Zurawski, Y. Liu, J.S. Abrams, K.W. Moore, D. Rennick, R. Waal-Malefyt, C. Hannum, J.F. Bazan, and R.A. Kastelein. 2000. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 13:715–725.

11. Wiekowski, M.T., M.W. Leach, E.W. Evans, L. Sullivan, S.C. Chen, G. Vassileva, J.F. Bazan, D.M. Gorman, R.A. Kastelein, S. Narula, and S.A. Lira. 2001. Ubiquitous transgenic expression of the IL-23 subunit p19 induces multiorgan inflammation, runting, infertility, and premature death. *J. Immunol*. 166:7563–7570.

12. Becher, B., B.G. Durell, and R.J. Noelle. 2002. Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J. Clin. Invest*. 110:493–497.

13. Gran, B., G.X. Zhang, S. Yu, J. Li, X.H. Chen, E.S. Ventura, M. Kamoun, and A. Rostami. 2002. IL-12p35-deficient mice are susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for redundancy in the IL-12 system in the induction of central nervous system autoimmune demyelination. J. Immunol. 169:7104-7110.

14. Cua, D.J., J. Sherlock, Y. Chen, C. Murphy, B. Joyce, B. Seymour, L. Lucian, W. To, S. Kwan, T. Churakova, S. Zurawski, M. Wiekowski, S. Lira, D. Gorman, R. Kastelein, and J. Sedgwick. 2003. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421:744–748.

15. Kebir, H., K. Kreymborg, I. Ifergan, A. Dodelet-Devillers, R. Cayrol, M. Bernard, F. Giuliani, N. Arbour, B. Becher, and A. Prat. 2007. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat. Med*. 13:1173–1175.

16. Kreymborg, K., R. Etzensperger, L. Dumoutier, S. Haak, A. Rebollo, T. Buch, F.L. Heppner, J.C. Renauld, and B. Becher. 2007. IL-22 is expressed by Th17 cells in an IL-23-dependent fashion, but not required for the development of autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol*. 179:8098–8104.

17. Stockinger, B., M. Veldhoen, and B. Martin. 2007. Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity. *Semin. Immunol*. 19:353–361.

18. Steinman, L. 2008. A rush to judgment on Th17. *J. Exp. Med*.

19. Langrish, C.L., Y. Chen, W.M. Blumenschein, J. Mattson, B. Basham, J.D. Sedgwick, T. McClanahan, R.A. Kastelein, and D.J. Cua. 2005. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med*. 201:233–240.

20. Hofstetter, H.H., S.M. Ibrahim, D. Koczan, N. Kruse, A. Weishaupt, K.V. Toyka, and R. Gold. 2005. Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell. Immunol*. 237:123–130.

21. Komiyama, Y., S. Nakae, T. Matsuki, A. Nambu, H. Ishigame, S. Kakuta, K. Sudo, and Y. Iwakura. 2006. IL-17 Plays an Important Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J. Immunol*. 177:566–573.

22. Haak, S., A.L. Croxford, K. Kreymborg, F.L. Heppner, S. Pouly, B. Becher, and A. Waisman. 2009. IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuroinflammation in mice. *J. Clin. Invest*. 119:61–69.

23. Bettelli, E., M. Oukka, and V.K. Kuchroo. 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 8:345–350.

24. Zhou, L., M.M. Chong, and D.R. Littman. 2009. Plasticity of $CD4^+$ T cell lineage differentiation. *Immunity* 30:646–655.

25. Littman, D.R., and A.Y. Rudensky. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 140:845–858.

26. Lee, Y.K., H. Turner, C.L. Maynard, J.R. Oliver, D. Chen, C.O. Elson, and C.T. Weaver. 2008. Late Developmental Plasticity in the T Helper 17 Lineage. *Immunity*.

27. Nurieva, R., X.O. Yang, G. Martinez, Y. Zhang, A.D. Panopoulos, L. Ma, K. Schluns, Q. Tian, S.S. Watowich, A.M. Jetten, and C. Dong. 2007. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 448:480–483.

28. Sonderegger, I., J. Kisielow, R. Meier, C. King, and M. Kopf. 2008. IL-21 and IL-21R are not required for development of Th17 cells and autoimmunity in vivo. *Eur. J. Immunol*. 38:1833-1838.

29. Hamilton, J.A. 2008. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*.

30. Greter, M., F.L. Heppner, M.P. Lemos, B.M. Odermatt, N. Goebels, T. Laufer, R.J. Noelle, and B. Becher. 2005. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat. Med*. 11:328–334.

31. Quezada, S.A., K.S. Peggs, M.A. Curran, and J.P. Allison. 2006. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. *J. Clin. Invest*. 116:1935–1945.

32. Eisenring, M., Vom Berg, J., Kristiansen, G., Saller, E. and Becher, B. 2010 IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. *Nature Immunol*. 11:1030-8.

Informationen über die Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta

Die Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta wurde am 27. September 1973 in Zürich von Dr. Antoine Cloëtta zu Ehren seines Vaters Prof. Dr. Max Cloëtta errichtet.

Im Absatz 1 von Art. 3 der Stiftungsurkunde wird der Zweck der Stiftung wie folgt umschrieben:

«Die Stiftung bezweckt:
a) die Unterstützung und Förderung der medizinischen Forschung sowie der damit verbundenen naturwissenschaftlichen Hilfsdisziplinen in der Schweiz;
b) die Schaffung und jährliche Verleihung eines Cloëtta-Preises zur Auszeichnung schweizerischer und ausländischer Persönlichkeiten, die sich in besonderer Weise um bestimmte Gebiete der medizinischen Forschung verdient gemacht haben.»

Stiftungsrat

Im Jahr 2010 setzt sich der Stiftungsrat wie folgt zusammen:

Prof. Dr. Marco Baggiolini*	Mitglied des Verwaltungsrates der BSI Healthcapital SA, Lugano	Präsident des Stiftungsrates und des Medizinischen Ausschusses
Dr. Hans Bollmann	Rechtsanwalt, Zürich	Vizepräsident des Stiftungsrates
Prof. Dr. Hugues Abriel*	Universität Bern Departement Klinische Forschung	Mitglied des Stiftungsrates
Prof. Dr. Adriano Fontana*	Universität Zürich Hertie-Senior Forschungsprofessor	Mitglied des Stiftungsrates
Prof. Dr. Peter Meier-Abt*	Universität Basel Vizerektorat Forschung	Mitglied des Stiftungsrates
Prof. Dr. Bernard Rossier*	Université Lausanne Institut de Pharmacologie et Toxicologe	Mitglied des Stiftungsrates
Prof. Dr. Susanne Suter*	Hôpital Universitaire de Genève Département de Pédiatrie	Mitglied des Stiftungsrates

Zuwahl am 3. Dezember 2010:

Prof. Dr. Martin Janssen	Universität Zürich Institut für schweizerisches Bankwesen, Präsident der Ecofin-Gruppe	Mitglied des Stiftungsrates

*Mitglieder des Medizinischen Ausschusses

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen
der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta

Heft Nr. 1 (6. Auflage 2000):
Vorwort von Bundesrätin Ruth Dreifuss
Biographie von Professor Dr. Max Cloëtta
Biographie von Dr. Antoine Cloëtta
Übersicht über die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Ehrentafel der Preisträger
Organe der Stiftung

Heft Nr. 2:
Preisverleihung 1974
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Urs A. Meyer:
«Klinische Pharmakologie – eine Herausforderung für interdisziplinäre Zusammenarbeit»

Heft Nr. 3:
Preisverleihung 1975
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Hans Bürgi:
«Die Bekämpfung des Kropfes in der Schweiz. Ein Beispiel der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftern, Klinikern und Behörden»

Heft Nr. 4:
Cérémonie de remise du prix 1976
Exposé du Dr Rui C. de Sousa, sur le thème:
«La membrane cellulaire: une frontière entre deux mondes»

Heft Nr. 5:
Preisverleihung 1977
Festvortrag des Preisträgers Professor Dr. Franz Oesch:
«Chemisch ausgelöste Krebsentstehung»

Heft Nr. 6:
Preisverleihung 1978
Festvortrag des Preisträgers Dr. Susumu Tonegawa:
«Cloning of Immunoglobulin Genes»

Heft Nr. 7:
Preisverleihung 1979
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Theodor Koller:
«Die strukturelle Organisation des genetischen Apparates höherer Organismen»
Professor Dr. Jean-Pierre Kraehenbuehl:
«Hormonal Control of the Differentiation of the Mammary Gland»

Heft Nr. 8:
Preisverleihung 1980
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Edward W. Flückiger:
«Neue Aspekte der Mutterkorn-Pharmakologie»
PD Dr. Albert Burger:
«Ein Vierteljahrhundert nach Entdeckung des aktivsten Schilddrüsenhormons (Trijodothyronin)»

Heft Nr. 9:
Preisverleihung 1981
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Rolf Zinkernagel:
«"Selbst"-Erkennung in der Immunologie»
Professor Dr. Peter A. Cerutti:
«A role for active oxygen species in human carcinogenesis?»

Heft Nr. 10:
Preisverleihung 1982
Festvorträge der beiden Preisträger
PD Dr. Jürgen Zapf:
«Wachstum und Wachstumsstörungen: ein gemeinsames Forschungsziel der klinischen und experimentellen Endokrinologie»
PD Dr Jean-Michel Dayer:
«Le monocyte-macrophage: un pivot entre le système immun et le tissu conjonctif dans le processus inflammatoire de l'arthrite rhumatoïde»

Heft Nr. 11:
Preisverleihung 1983
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Peter Böhlen:
«Peptides and Proteins as messengers in the communication between cells and organs»
PD Dr. Claes B. Wollheim:
«Regulation of insulin release by intracellular calcium»

Heft Nr. 12:
Preisverleihung 1984
Festvorträge der beiden Preisträger
Frau Professor Dr. Heidi Diggelmann:
«Beiträge der Retroviren zur Aufklärung grundlegender biologischer Prozesse»
Professor Dr. Jean-François Borel:
«Entwicklung und Bedeutung des Ciclosporins»

Heft Nr. 13:
Preisverleihung 1985
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Hans Thoenen:
«Entwicklungsneurobiologie; von der deskriptiven Analyse zum molekularen Verständnis»
Dr. Roberto Montesano:
«Cell-Extracellular Matrix Interactions in Organogenesis»

Heft Nr. 14:
Preisverleihung 1986
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Ueli Schibler:
«Mechanismen der gewebespezifischen Regulation von Genen»
Professor Dr. Walter Schaffner:
«Enhancer-Sequenzen und die Regulation der Gen-Transkription»

Heft Nr. 15:
Preisverleihung 1987
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Jacques Louis:
«Rôle des lymphocytes T spécifiques sur l'évolution des lésions induites par leishmania major, un parasite vivant dans les macrophages de leur hôte»
Professor Dr. Joachim H. Seelig:
«Magnetische Resonanz – ein "magnetisches Auge" zur Untersuchung der Lebensvorgänge in vivo»

Heft Nr. 16:
Preisverleihung 1988
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Jean-Dominique Vassalli:
«Protéolyse et migrations cellulaires: Multiples facettes du contrôle d'une cascade enzymatique»
PD Dr. Hans Hengartner:
«Über die immunologische Toleranz»

Heft Nr. 17:
Preisverleihung 1989
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Heini Murer:
«Parathormon: Auf dem Weg zum Verständnis seiner Wirkung im proximalen Tubulus»
Dr. Hugh Robson MacDonald:
«Selection of the T Cell Antigen Receptor Repertoire during Development»

Heft Nr. 18:
Preisverleihung 1990
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Martin E. Schwab:
«Entwicklung, Stabilisierung und Regeneration von Faserverbindungen in Gehirn und Rückenmark: Die Rolle von Nervenwachstums-Hemmstoffen»
Professor Dr. Denis Monard:
«Protéases et inhibiteurs extracellulaires dans le système nerveux»

Heft Nr. 19:
Preisverleihung 1991
Festvorträge der beiden Preisträger
PD Dr. Peter J. Meier-Abt:
«Die Ausscheidungsfunktionen der Leber: Rolle von Membrantransport-Systemen»
PD Dr. Jacques Philippe:
«Structure and pancreatic expression of the insulin and glucagon genes»

Heft Nr. 20:
Preisverleihung 1992
Festvorträge der beiden Preisträger
PD Dr. Leena Kaarina Bruckner-Tuderman:
«Molecular Pathology of the Epidermal-Dermal Interface in Skin»
Professor Dr. Jürg Tschopp:
«Das Phänomen der von Lymphozyten vermittelten Zellyse»

Heft Nr. 21:
Preisverleihung 1993
Festvorträge der drei Preisträger
Dr. Paolo Meda:
«Cell-to-cell Communication and Pancreas Secretion»
Professor Dr. Adriano Fontana:
«Transforming Growth Factor Beta 2, ein von Tumorzellen gebildetes Zytokin mit immunparalysierender Wirkung»
Professor Dr. Michel Aguet:
«Neue Erkenntnisse zur Biologie und Molekularbiologie der Interferone»

Heft Nr. 22:
Preisverleihung 1994
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. rer. nat. Hans Rudolf Brenner:
«Die Regulation der Expression synaptischer Transmitter-Rezeptoren während der Synapsenbildung»
Daniel Pablo Lew, Professeur ordinaire de médecine:
«Signal Transduction and Ion Channels Involved in the Activation of Human Neutrophils»

Heft Nr. 23:
Preisverleihung 1995
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Jürg Reichen:
«Die sinusoidale Endothelzelle und Leberfunktion»
Dr. George Thomas jr.:
«The $p70^{s6k}$ Signal Transduction Pathway, S6, Phosphorylation and Translational Control»

Heft Nr. 24:
Preisverleihung 1996
Festvorträge der beiden Preisträger
Dr. Lukas C. Kühn:
«Molekulare Mechanismen zur Steuerung des Eisenstoffwechsels»
Professor Dr. Peter Sonderegger:
«Wegweiser- und Sensormoleküle beim gezielten Wachstum der Nervenzellausläufer»

Heft Nr. 25:
Preisverleihung 1997
Festvorträge der beiden Preisträger
Dr. Gérard Waeber:
«Métabolisme moléculaire de la cellule insulino-sécrétrice»
Professor Dr. Denis Duboule:
«Genetic control of limb morphogenesis and evolution»

Heft Nr. 26:
Preisverleihung 1998
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Adriano Aguzzi:
«Pathophysiologie der Prionen-Krankheiten»
Professor Dr. Primus E. Mullis:
«Short stature: from the growth hormone axis
to the Development of the pituitary gland»

Heft Nr. 27:
Preisverleihung 1999
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Clemens A. Dahinden:
«Pathophysiologie der allergischen Entzündung»
Professor Dr. Antonio Lanzavecchia:
«Deciphering the signals that regulate T cell
mediated immunity»

Heft Nr. 28:
Preisverleihung 2000
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Giuseppe Pantaleo:
«Mechanisms of human immunodeficiency virus (HIV) escape
from the immune response»
Dr. Brian A. Hemmings:
«Protein kinase B (PBK/Akt) – a common element in multiple
signaling pathways involved in insulin signaling, cell survival
and cancer»

Heft Nr. 29:
Preisverleihung 2001
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Isabel Roditi:
«The surface coat of african trypanosomes»
Dr. Thierry Calandra:
«Innate immune responses to bacterial infections: a paradigm for exploring the pathogenesis of septic shock»

Heft Nr. 30:
Preisverleihung 2002
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Bernard Thorens:
«Impaired Glucose Sensing as Initiator of Metabolic Dysfunctions»
Professor Dr. Andrea Superti-Furga:
«Molecular Pathology of Skeletal Development»

Heft Nr. 31:
Preisverleihung 2003
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Michael Nip Hall:
«TOR Signalling: from bench to bedside»
PD Dr. Bernhard Moser:
«Chemokines: role in immune cell traffic»

Heft Nr. 32:
Preisverleihung 2004
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Amalio Telenti:
«Adaption, co-evolution, and human susceptibility to HIV-1 infection»
Professor Dr. Radek C. Skoda:
«The control of normal and aberrant megakaryopoiesis by thrombopoietin and its receptor, c-MPL»

Heft Nr. 33:
Preisverleihung 2005
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Urs Emanuel Albrecht:
«The circadian clock: orchestrating gene expression and physiology»
Professor Dr. Dominique Muller:
«Functional and structural plasticity of synaptic networks»

Heft Nr. 34:
Preisverleihung 2006
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Adrian Merlo:
«Pas de mythe de Sisyphe: Glioma research on the move»
Professor Dr. Michael O. Hengartner:
«Roads to ruin: apoptotic pathways in the nematode Caenorhabditis elegans»

Heft Nr. 35:
Preisverleihung 2007
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. François Mach:
«Inflammation is a Crucial Feature of Atherosclerosis and a Potential Target to Reduce Cadriovascular Events»
Professor Dr. Nouria Hernandez:
«Mechanisms of RNA Polymerase III Transcriptions in Human Cells»

Heft Nr. 36:
Preisverleihung 2008
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Darius Moradpour:
«Hepatitis C: Molecular Virology and Antiviral Targets»
Professor Dr. Sabine Werner:
«Molecular and cellular mechanisms of tissue repair»

Heft Nr. 37:
Preisverleihung 2009
Festbeiträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Margot Thome-Miazza:
«Molecular mechanisms controlling lymphocyte proliferation and survival»
Professor Dr. Walter Reith:
«Regulation of antigen presentation in the immune system»

EHRENTAFEL
DER PREISTRÄGER

1974 Dr. Urs A. Meyer

1975 PD Dr. Hans Bürgi

1976 Dr. Rui de Sousa

1977 Prof. Dr. Franz Oesch

1978 Dr. Susumu Tonegawa

1979 Prof. Dr. Theodor Koller
Prof. Dr. Jean-Pierre Kraehenbuehl

1980 Prof. Dr. Edward W. Flückiger
PD Dr. Albert Burger

1981 Prof. Dr. Rolf M. Zinkernagel
Prof. Dr. Peter A. Cerutti

1982 PD Dr. Jürgen Zapf
PD Dr. Jean-Michel Dayer

1983 Prof. Dr. Peter Böhlen
PD Dr. Claes B. Wollheim

1984 Prof. Dr. Heidi Diggelmann
Prof. Dr. Jean-François Borel

1985 Prof. Dr. Hans Thoenen
Dr. Roberto Montesano

1986 Prof. Dr. Walter Schaffner
Prof. Dr. Ueli Schibler

1987 Prof. Dr. Jacques Louis
Prof. Dr. Joachim H. Seelig

1988 Prof. Dr. Jean-Dominique Vassalli
PD Dr. Hans Hengartner

1989 Prof. Dr. Heini Murer
Dr. Hugh Robson MacDonald

EHRENTAFEL
DER PREISTRÄGER

1990 Prof. Dr. Martin E. Schwab
Prof. Dr. Denis Monard

1991 PD Dr. Peter J. Meier-Abt
PD Dr. Jacques Philippe

1992 PD Dr. Leena Kaarina Bruckner-Tuderman
Prof. Dr. Jürg Tschopp

1993 Dr. Paolo Meda
Prof. Dr. Adriano Fontana } Jubiläumsjahr
Prof. Dr. Michel Aguet }

1994 Prof. Dr. Hans Rudolf Brenner
Prof. Dr. Daniel Pablo Lew

1995 Prof. Dr. Jürg Reichen
Dr. George Thomas jr.

1996 Dr. Lukas C. Kühn
Prof. Dr. Peter Sonderegger

1997 Dr. Gérard Waeber
Prof. Dr. Denis Duboule

1998 Prof. Dr. Adriano Aguzzi
Prof. Dr. Primus E. Mullis

1999 Prof. Dr. Clemens A. Dahinden
Prof. Dr. Antonio Lanzavecchia

2000 Prof. Dr. Giuseppe Pantaleo
Dr. Brian A. Hemmings

2001 Prof. Dr. Isabel Roditi
Dr. Thierry Calandra

2002 Prof. Dr. Bernard Thorens
Prof. Dr. Andrea Superti-Furga

EHRENTAFEL
DER PREISTRÄGER

2003 Prof. Dr. Michael Nip Hall
PD Dr. Bernhard Moser

2004 Prof. Dr. Amalio Telenti
Prof. Dr. Radek C. Skoda

2005 Prof. Dr. Urs Emanuel Albrecht
Prof. Dr. Dominique Muller

2006 Prof. Dr. Adrian Merlo
Prof. Dr. Michael O. Hengartner

2007 Prof. Dr. François Mach
Prof. Dr. Nouria Hernandez

2008 Prof. Dr. Darius Moradpour
Prof. Dr. Sabine Werner

2009 Prof. Dr. Margot Thome-Miazza
Prof. Dr. Walter Reith

2010 Prof. Dr. Christian Lüscher
Prof. Dr. Burkhard Becher