



Universität Zürich

Akademischer Bericht 2008
Institut für Neuropathologie

Leitung in der Berichtsperiode:
Prof. Dr. Adriano Aguzzi

Schmelzbergstr. 12
8091 Zürich
044 255 28 69
E-Mail adriano.aguzzi@usz.ch

Zusammenfassung (Management Summary)

Das Institut für Neuropathologie beschäftigt sich mit der Diagnostik von Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems und der Skelettmuskulatur. Dies geschieht vor allem in Zusammenarbeit mit den klinisch tätigen Kollegen der neurologischen, neurochirurgischen und neuropädiatrischen Disziplinen. Darüber hinaus führen wir als Nationales Referenzzentrum für menschliche Prionenerkrankungen (NRPE) schweizweit die gesamte Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob'schen Erkrankungen durch. Zu den Aufgaben des Instituts gehören auch die Forschung auf den Gebieten der Neurodegeneration, der Krebsentstehung im Nervensystem sowie die Erforschung neuroimmunologischer Erkrankungen. Bekannt geworden ist das Institut vor allem durch die Aufklärung der Ausbreitungswege der Prionen (BSE-Erreger) von peripheren Organen in das zentrale Nervensystem.

1. Diagnostik

Im Vordergrund der neuropathologischen Tätigkeit steht die diagnostische Versorgung der Patienten mit Leiden des zentralen und peripheren Nervensystems und der Muskulatur. Hierzu gehört neben der autoptischen Befundung auch die bioptische Diagnostik. Zusätzlich zu den innerhalb des Universitäts-Spitals eingesandten Gewebeproben werden Biopsien und Autopsien von auswärtigen Spitälern zur Konsultation eingeschickt. Dabei handelt es sich häufig um ausgewählte, in der Regel diagnostisch schwierige Fälle.

Das diagnostische Spektrum umfasst sowohl die klassische Histologie, als auch enzym- und immunhistochemische Untersuchungen, Western blot sowie elektronenmikroskopische Diagnostik.

2. Forschungsschwerpunkte

Der zentrale Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen. Dabei widmen wir uns vorrangig den Prionenerkrankungen, welche als Paradigma für weitere neurodegenerative Erkrankungen angesehen werden können.

Im Oktober 2008 wurde Prof. Dr. Manuela Neumann auf die neugeschaffene Stavros Niarchos Assistenzprofessur für Experimentelle Neuropathologie berufen. Der wissenschaftliche Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe liegt in der Erforschung der zugrundeliegenden Pathomechanismen bei frontotemporalen Demenzen und der amyotrophen Lateralsklerose mit besonderem Augenmerk auf die Rolle des Proteins TDP-43.

Daneben werden am Institut auch andere wissenschaftliche Fragestellungen untersucht. Die Arbeitsgruppe von Dr. Mathias Heikenwälder, Prof. Max-Cloëtta fellow, beschäftigt sich mit den Mechanismen, die zu chronischer Entzündung führen, und deren Rolle in verschiedenen Krankheitsprozessen, wie der Zerstörung von gesundem Gewebe, der Krebsentstehung und der Metastasierung von Tumoren.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung der hirneigenen Tumoren, allen voran des Glioblastoms, dem bösartigsten Vertreter dieser Gruppe. Hierbei sollen vor allem Wege der Tumorentstehung sowie der Umwandlung von gut- in bösartigere Tumoren untersucht werden.

Im Vordergrund der neuropathologischen Tätigkeit steht die diagnostische Versorgung der Patienten mit Leiden des zentralen und peripheren Nervensystems und der Muskulatur. Hierzu gehört neben der autoptischen Befundung auch die bioptische Diagnostik. Zusätzlich zu den innerhalb des Universitäts-Spitals eingesandten Gewebeproben werden Biopsien und Autopsien von auswärtigen Spitälern zur Konsultation eingeschickt. Dabei handelt es sich häufig um ausgewählte, in der Regel diagnostisch schwierige Fälle.

Das diagnostische Spektrum umfasst sowohl die klassische Histologie, als auch enzym- und immunhistochemische Untersuchungen, Western blot sowie elektronenmikroskopische Diagnostik.

1 Allgemeine Einschätzung

1.1 Wo stehen wir heute: Standortbestimmung

Diagnostik:

In den letzten Jahren ist das Fach Neuropathologie zunehmend zu einer sehr lebendigen Schnittstelle zwischen den klinischen und den grundlagenwissenschaftlichen Sparten der neurologisch-neurowissenschaftlichen Disziplinen geworden. Die spezifische Expertise des Neuropathologen kommt bei den Fragestellungen besonders zum Tragen, deren Lösung kombinierte molekulare und morphologische Ansätze erfordern. Im diagnostischen Bereich lässt sich eine zunehmende Verzahnung der konventionellen und der immun-histochemischen Methoden mit verschiedenen Techniken der molekularen Pathologie feststellen, wie die *in situ*-Hybridisierung, die quantitative Analyse von RNA-Expression, die Western-Blot-Untersuchung und die molekulargenetische Untersuchung, die mittlerweile für die Diagnostik von Hirntumoren und neurovirologischen, neuromuskulären oder dementiellen Erkrankungen eine grundlegende Bedeutung erlangt hat.

Forschung:

Die Rinderwahnsinn-Epidemie in Grossbritannien und – in kleinerem Massstab – in der Schweiz hat in den letzten Jahren der Creutzfeldt-Jakob'schen Erkrankung zu einer traurigen Berühmtheit verholfen. Abgesehen von den Schlagzeilen und den tagespolitischen Ereignissen stellt die Existenz der sogenannten Prionen, dem Erreger dieser mysteriösen Erkrankung, ein faszinierendes biologisches Problem dar. Trotz intensivster Forschung ist nach wie vor noch nicht völlig klar woraus die Prionen bestehen. Die Vermutung, dass es sich hierbei um Erreger ohne Nukleinsäuren handelt, wurde bereits 1997 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Zum einen interessieren uns die menschlichen Prionen-Erkrankungen aus medizinisch-diagnostischer Sicht. In diesem Zusammenhang untersucht das im Institut für Neuropathologie angesiedelte nationale Referenzzentrum für menschliche Prionenerkrankungen (NRPE) sämtliche in der Schweiz auftretenden Fälle dieser Erkrankungen und erarbeitet in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit eine genaue Statistik der Erkrankung. Dies ist vor allem wichtig, um mögliche Veränderungen der Epidemiologie verschiedener Formen der Creutzfeldt-Jakob'schen Erkrankung, welche mitunter in Zusammenhang mit der Bovinen Spongiformen Encephalopathie (BSE) gebracht werden können, frühzeitig zu erkennen.

Zum anderen haben wir uns in den letzten mehreren Jahren mit dem Problem der „Wanderung“ des Erregers im Körper beschäftigt. Während in der Laborsituation die Prionen in der Regel direkt in, das Peritoneum oder das Gehirn empfänglicher Versuchstiere gespritzt werden, erfolgt die Infektionen mit Prionen auf natürlichen Wegen in der Regel über die Nahrungsaufnahme. Durch die engagierte Arbeit von über zwei Dutzend hochqualifizierter Wissenschaftler aus der ganzen Welt, die im Institut in den letzten Jahren tätig waren, und in enger Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Charles Weissmann (jetzt Imperial College, London; früher Universität Zürich), Prof. Lindquist (Whitehead Institute for Biomedical Research) und Prof. Rolf Zinkernagel (Dept. Pathologie Zürich) ist es uns gelungen, viele Eigenschaften der sogenannten „Neuroinvasion“ zu identifizieren.

Langfristiges Ziel auf diesem Gebiet ist für uns die Ausarbeitung prophylaktischer Strategien, welche den Ausbruch der Prionenerkrankung verhindern könnten. Diesbezüglich haben wir in Zusammenarbeit mit Prof. Charles Weissmann entdeckt, dass die Verabreichung von löslichem Lymphotoxin-beta Rezeptor (LTbR-Ig) zu einer Hemmung der Prionenausbreitung im Körper führen kann (Montrasio et al., 2000, *Science*). Zudem konnten wir in Zusammenarbeit mit Prof. Zinkernagel zeigen, dass Antikörper gegen das Prionprotein zu einem Schutz vor einer Prionenerkrankung führen (Heppner et al., 2001, *Science*). Vor wenigen Jahren gelang uns die Entdeckung eines neuen, potentiell effizienten Therapieansatzes: die Fusion von dimerischem Prionprotein an das Gerüst eines humanen Antikörpers führte zu einer deutlichen Verzögerung des Beginns der Prionenerkrankung in Mäusen (Meier et al., 2003, *Cell*).

Wir konnten zudem zeigen, dass Entzündungen in nicht-lymphatischen Organen (wie z.B.: Leber, Bauchspeicheldrüse, Milchdrüse und Niere) zu einer Prionenreplikation führen können (Heikenwalder et al., 2005, *Science*; Ligios, Sigurdson et al., 2005, *Nat. Med.*) und dass Prionen im Falle einer Entzündung der Niere (Nephritis) auch über den Urin ausgeschieden werden können (Seeger, Heikenwalder et al., 2005, *Science*).

Erst kürzlich konnten wir zeigen, dass auch Fibroblasten-ähnliche Zellen Prionen in granulomatösen Entzündungen vermehren können (Heikenwalder et al., 2008, *Immunity*).

Unsere Daten unterstreichen, dass Prionen unter entzündlichen Bedingungen in Organen vermehrt werden können, in denen sich sonst eigentlich keine Prionen finden lassen.

Ein gemeinsames Charakteristikum der meisten neurodegenerativen Erkrankungen ist die Ablagerung von falsch-gefalteten Proteinen im Gehirn. Im Falle der Prionkrankheiten handelt es sich dabei um das Prionprotein, bei frontotemporalen Demenzen (FTD) und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wissen wir erst seit kurzem, dass es hierbei zu pathologischer Ablagerung des Proteins TDP-43 in Nervenzellen und glialen Zellen kommt (Neumann et al. 2006, *Science*). Die Relevanz und Bedeutung von TDP-43 als Schlüsselprotein zur Aufklärung der zugrunde liegenden Pathomechanismen bei den meisten Formen der FTD und ALS, die mittlerweile als „TDP-43 Proteinopathien“ zusammengefasst werden, wurde sehr schnell in zahlreichen Folgearbeiten bestätigt und ausgeweitet. In zukünftigen Arbeiten müssen wir nun die genauen Ursachen, die zur Akkumulation von TDP-43 führen, und die entsprechenden Konsequenzen der TDP-43 Akkumulation im neurodegenerativen Prozess (loss-of-function vs. toxic-gain-of-function Mechanismen) bei TDP-43-Proteinopathien klären.

1.2 Wo wollen wir hin: Ziele in den nächsten Jahren

Die in den letzten 10 Jahren erwachsenen Kenntnisse, die ausgezeichnete Infrastruktur und die Vielfalt der verfügbaren Tiermodelle ermöglichen uns schnelle Fortschritte und eine internationale Konkurrenzfähigkeit in der Erforschung neurodegenerativer Krankheiten wie zum Beispiel der Prionenerkrankungen. Daher besteht kein Zweifel daran, dass der Schwerpunkt auch in Zukunft in der Erforschung der Pathogenese von Prionenerkrankungen liegen wird und welche zellulären Mechanismen die Fähigkeit der Prionenvermehrung vermitteln. Seit dem Beginn der BSE-Krise sind Prionenerkrankungen zur nationalen und internationalen Priorität geworden. Regierungsorganisationen und andere Drittmittelgeber wünschen verständlicherweise die Entwicklung von Diagnose- und Therapieverfahren.

Wir sind indes der Überzeugung, dass Fortschritte im grundlegenden Verständnis von Prionenerkrankungen nötig sind, um wirkliche Fortschritte auf dem Gebiet der Prionendiagnostik sowie -therapie zu erzielen. Trotz aller in den letzten Jahren erzielter Fortschritte bleiben zentrale Fragen der Prionenforschung immer noch unbeantwortet und sind weiterhin Gegenstand unserer Forschungsbemühungen.

1.3 Wie kommen wir dahin: Strategien, Massnahmen

In Zukunft werden wir auf der einen Seite die Forschung im Bereich Etablierung neuer Mausmodelle verstärken, um die molekularen Mechanismen, die zur Bildung von abnormen Proteinablagerungen und Neurodegeneration führen, besser zu verstehen. Darüber hinaus wurden und werden neue *in vitro* Verfahren entwickelt, in denen Gehirnschnitte bis zu 4 Monate *in vitro* gehalten und für Versuche verwendet werden können. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Etablierung neuer biochemischer Methoden, um mit hoher Spezifität und Sensitivität aggregierte Proteine bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z. B. Prionkrankheiten, frontotemporaler Demenz, Alzheimer-Krankheit, zu detektieren.

2 Forschung

2.1 Überblickstext

Das vergangene Jahr war wiederum spannend und erfolgreich. Erfreulicherweise konnte 2008 wie schon in den vergangenen Jahren wieder eine grosse Summe an Forschungsbeiträgen von verschiedenen nationalen und internationalen Behörden, Firmen und Stiftungen gewonnen werden, welche bei den hohen personellen und laufenden Kosten unseres Instituts natürlich hochwillkommen sind. Wichtige Sponsoren sind das Bundesamt für Gesundheit (2 Projekte, CHF 180'000 über 18 Monate bzw. CHF 60'000/Jahr über 2 Jahre), der Schweizerische Nationalfonds (2 Projekte, CHF 278'000/Jahr über 3 Jahre bzw. CHF 130'000/Jahr seit 2001), die Stambach-Stiftung (CHF 126'000/Jahr über 5 Jahre), die Europäische Union (zwei dreijährige Projekte im Forschungs-Rahmenprogramm 6, eins davon als Koordinator; EUR 119'076/Jahr über 3 Jahre), sowie das Department for Environment, Food and Rural Affairs (UK), welches zur Zeit drei Forschungsprojekte finanziert (insgesamt rund GBP 181'600/Jahr). Mehrere Projekte

von jungen NachwuchsforscherInnen werden für 1-2 Jahre mit einem Forschungskredit der Universität Zürich oder von Stiftungen (MS-Stiftung, Oncosuisse, Bonizzi-Theler-Stiftung, Roche Research Foundation) unterstützt.

Weitere Forschungsmittel wurden akquiriert durch die Zusammenarbeit mit interessierten Firmen.

2.2 Wissenschaftliche Vorträge vor externem Publikum

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Prion Disorders

10th International Neuroscience Winter Conference, Sölden/Österreich, 07.04.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Molecular Mechanisms of Prion Pathogenesis

20 Years IMP Conference Celebration, Wien/Österreich, 16.05.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Prion Diseases

24. Ernst Klenk Symposium 2008 "Protein Aggregation and Brain Disease", Köln/Deutschland, 15.09.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Epidemiology and Biology of Prion Diseases

AMC Ruysch Lecture, Amsterdam/Holland, 22.01.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Prion Diseases

AMC Ruysch Lecture, Amsterdam/Holland, 22.01.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Mammalian Prions

Cologne Spring Meeting, Institute of Physics, Köln/Deutschland, 13.03.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Prions and Degenerative Disorders

Days of Molecular Medicine "Cognitive Dysfunction in Disease: Mechanisms and Therapies", Stockholm/Schweden, 19.04.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Mammalian Prion Diseases

Faculty-wide seminar series: FNS Frontiers in Genetics program, Genf/Schweiz, 02.10.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

New Developments in Prion Research

First Baltic Sea Meeting on Neuronal Protein Turnover, Travemünde/Deutschland, 24.10.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Prion Biology and Disease

Human and Animal TSE, Grado/Italien, 26.06.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Prion Diseases

III Young European Scientist Meeting, Porto/Portugal, 26.09.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Pathogenesis Epidemiology of prion infection

International Summer School on Pathogen-Host Interplay, Potsdam/Deutschland, 21.07.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

The cell biology of prion infection

International Summer School on Pathogen-Host Interplay, Potsdam/Deutschland, 22.07.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Biology of Mammalian Prions
 Karolinska Research Lectures at Nobel Forum, Stockholm/Schweden, 13.11.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Current Issues in Prion Research
 Lecture at the Department of Biotechnology, National Institute of Chemistry, Ljubljana/Slowenien, 19.09.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Molecular systems biology of prions
 Meeting "Experimental Neuroscience - Molecules, Networks, and Diseases", Göttingen/Deutschland, 30.05.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Molecular Biology of Mammalian Prion Diseases
 Seminar at Institute of Human Virology, Univ of Maryland, Baltimore/USA, 03.06.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Molecular systems biology of prions
 Seminar at Linköping University, Linköping/Schweden, 22.05.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Biology of Prion Diseases
 SSN meeting, St. Moritz/Schweiz, 25.04.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Biology of Prion Diseases
 St. Moritz Meeting "Growth and Death in the Nervous System", St. Moritz/Schweiz, 28.03.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 The Biology of Mammalian Prion Diseases
 Talk at EPFL, Lausanne/Schweiz, 10.07.2008

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Molecular mechanisms of prion pathogenesis
 Wissenschaftlichen Kolloquiums der Graduate School for Molecular Neuroscience, Tübingen/Deutschland, 29.05.2008

Bremer, Juliane, Doktorandin
 Coexistence of myofibrillar and nemaline myopathy changes - primary or secondary alterations?
 "Neuromuskuläre Rätselstücke", Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen/Deutschland, 29.11.08

Haybäck, Johannes, Doktorand
 Liver specific expression of lymphotoxin causes chronic hepatitis induced hepatocellular carcinoma
 8th International Conference of Anticancer Research, Kos/Griechenland, 17.-22.10.2008

Haybäck, Johannes, Doktorand
 Ein klinisch und morphologisch interessanter Züricher Fall
 Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuropathologie (ÖGNP) und der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), Innsbruck/Österreich 06.02.2008

Haybäck, Johannes, Doktorand
 Ein seltener Hirntumor nach der neuen WHO-Klassifikation
 Herbsttagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuropathologie (ÖGNP), St. Pölten/Österreich, 21.11.2008

Haybäck, Johannes, Doktorand
 Efficient prion transmission via the intranasal and aerosolic route in mice
 The 7th Day of Clinical Research, Universitätsspital Zürich/Schweiz, 27.03.2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
Lymphotoxin dependent prion replication in granulomas
24. Ernst Klenk Symposium 2008 "Protein Aggregation and Brain Disease", Köln/Deutschland, 15.09.2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
The role of the immune system in peripheral prion pathogenesis
Cold Spring Harbor course, The Sanger Center, Hinxton/England, Juli 2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
The role of the immune system in peripheral prion pathogenesis
Cours d' immunologique approfondie, Pasteur Institute, Paris/Frankreich, Dezember 2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
The role of Lymphotoxin signaling in peripheral prion pathogenesis
FASEB conference on the neural-immune interactions, Carefree/Arizona/USA, August 2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
The role of the immune system in peripheral prion pathogenesis
Fortbildungsvorlesung, Universitatsspital Basel/Schweiz, Juni 2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
Chronic inflammation induced liver cancer: Lymphotoxin expression by hepatocytes induces chronic inflammation and HCC
Lecture Series in Immunology, Pasteur Institute, Paris/Frankreich, April 2008

Heikenwälder, Mathias, Professor Dr. Max Cloetta Fellow
Chronic inflammation induced liver cancer: Lymphotoxin expression by hepatocytes induces chronic inflammation and HCC
The 7th Day of Clinical Research, Universitatsspital Zürich/Schweiz, 27.03.2008

Iglesias-Rozas, José Rafael, Oberarzt
Artificial Intelligence in the Oncology
Symposium „Nuevos avances en la Biologia de los tumores cerebrales“, Universidad del Pais Vasco, Bilbao/Spanien, 7.-10.05.2008

Manuela Neumann, Assistenzprofessorin
Pathological spectrum of frontotemporal lobar degeneration
2nd International Conference: Human Brain Tissue Research, München/Deutschland, 10.-12.12.2008

Mittelbronn, Michel, Oberarzt
Modulation of TGF- β activation in human malignant glioma cells by latent TGF- β binding protein
1. EANO Conference, Barcelona/Spanien, 12.-14.09.2008

Mittelbronn, Michel, Oberarzt
Expression of SPARC decreases with malignancy in human astrocytomas and is negatively correlated with proliferation.
53. Annual Meeting of the German Society of Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN), Würzburg/Deutschland, 09.-11.10.2008

Mittelbronn, Michel, Oberarzt
Erythropoietin receptor is expressed in meningiomas and downregulated in tumor recurrences.
53. Annual Meeting of the German Society of Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN), Würzburg/Deutschland, 09.-11.10.2008

Mittelbronn, Michel, Oberarzt
Expressionsverlust des Tumorsuppressors p53 im hepatozellularen Karzinom.
92. Annual meeting of the German Society of Pathologists, Berlin/Deutschland, 15.-18.05.2008

Mittelbronn, Michel, Oberarzt
Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) – an uncommon cause of fronto-temporal

dementia.

Annual Meeting of the Swiss Society of Neurology, Basel/Schweiz, 30.10.-01.11.2008

Mittelbronn, Michel, Oberarzt

Lamins A/C maintain the myofiber integrity at the myotendinous junction of LMNA null mice.

Joint Meeting Referenzzentrum für Neuromuskuläre Krankheiten b. d. Dt. Ges. f. Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) und BMBF-Muskeldystrophie-Netzwerk MD-NET, Aachen/Deutschland, 11.–13.04.2008

Sonati, Tiziana, Doktorandin

Models of PrP induced neurodegeneration

TSEUR-Meeting, Piran/Slowenien, 20.09.2008

2.3 Forschungsdatenbank

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: Germinal center B cells are dispensable in prion transport and neuroinvasion

Finanzquelle: Nachwuchsförderungskredit der Universität Zürich; Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies); Foundation

01.01.2007-31.12.2008

<http://www.research-projects.uzh.ch/p9706.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: Investigation of the role of the cysteine protease inhibitor Cystatin F in neurodegenerative diseases and assessment of its use as a predictive marker for patient screening in body fluids

Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)

01.06.2005-31.05.2008

<http://www.research-projects.uzh.ch/p8244.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: Application of the Transient Scrapie Cell Assay (TraSCA) for in vitro detection of ovine and bovine prions

Finanzquelle: Others; DEFRA, UK

01.09.2005-31.08.2008

<http://www.research-projects.uzh.ch/p8251.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: Characterisation of the prion strains present in Swiss Creutzfeldt-Jakob Disease patients

Finanzquelle: Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies); BAG (Federal Office of Public Health)

01.05.2008-30.04.2010

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11807.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: Application of the transient Scrapie cell assay (TRASCA) for in vitro detection of ovine and bovine prions

Finanzquelle: Others; DEFRA (UK)

01.09.2005-31.12.2008

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11810.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitle: Assessment of candidate secreted surrogate biomarkers for early diagnosis of prion disease in farm animals
Finanzquelle: Others; DEFRA (UK)
01.09.2005-31.12.2008
<http://www.research-projects.uzh.ch/p11809.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: Strains, Species and Immunology in Prion Diseases
Finanzquelle: EU
01.06.2006-31.05.2009
<http://www.research-projects.uzh.ch/p8243.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: Understanding peripheral prion pathogenesis
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)
01.06.2006-31.05.2009
<http://www.research-projects.uzh.ch/p8247.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: An integrated immunological and cellular strategy for sensitive TSE diagnosis and strain discrimination
Finanzquelle: EU
01.01.2006-31.12.2008
<http://www.research-projects.uzh.ch/p8241.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: Investigating the neuroimmunology of Alzheimer's and prion diseases in a humanized mouse model
Finanzquelle: Foundation
01.07.2003-30.06.2011
<http://www.research-projects.uzh.ch/p8230.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: Functional genomics approach to identify general molecular pathogenetic mechanisms underlying neurodegenerative disorders
Finanzquelle: Foundation
01.03.2005-29.02.2008
<http://www.research-projects.uzh.ch/p8232.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: Analysis of the physiological and pathological role of prion protein by proteomic approach in vivo
Finanzquelle: Foundation
01.01.2006-31.12.2008
<http://www.research-projects.uzh.ch/p9777.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano
Projekttitle: Efficient prion transmission via the intranasal and aerosolic route
Finanzquelle: Nachwuchsförderungskredit der Universität Zürich; Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies); Foundation

01.01.2007-31.12.2008

<http://www.research-projects.uzh.ch/p9708.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Bremer, Juliane

Projekttitle: Physiological function of the prion protein in myelin maintenance

Finanzquelle: Forschungskredit der Universität Zürich

01.08.2008-31.08.2010

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11801.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Calella, Anna Maria

Projekttitle: Analysis of the physiological and pathological role of prion protein by proteomic approach in vivo

Finanzquelle: Foundation; Roche Research Foundation

01.01.2008-31.01.2009

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11808.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Heikenwälder, Mathias

Projekttitle: Molecular and cellular dissection of hepatocellular carcinogenesis in mice with chronic hepatitis

Finanzquelle: Foundation; Roche Research Foundation

01.04.2008-30.09.2009

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11806.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Heikenwälder, Mathias

Projekttitle: Dissection of mechanisms in the development of chronic hepatitis induced hepatocellular carcinoma

Finanzquelle: Forschungskredit der Universität Zürich

01.09.2008-30.09.2010

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11804.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Heikenwälder, Mathias

Projekttitle: Understanding human prions strains by humanizing the immune system of mice

Finanzquelle: Foundation; Bonizzi-Theiler-Stiftung

01.07.2006-30.06.2008

<http://www.research-projects.uzh.ch/p8246.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Heikenwälder, Mathias

Projekttitle: Molecular dissection of hepatocellular carcinogenesis in mice with chronic hepatitis, a mouse model of hepatitis associated human hepatocellular carcinoma

Finanzquelle: Foundation; Oncosuisse

01.02.2008-28.02.2011

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11805.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Neumann, Manuela

Projekttitle: TDP-43 as disease protein in FTLD-U and ALS: Transgenic models for TDP-43 proteinopathies and physiologic function of TDP-43 in the brain.

Finanzquelle: Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies); Deutsche Forschungsgemeinschaft SFB596 (Uebergangsfinanzierung)

01.07.2008-31.10.2009

<http://www.research-projects.uzh.ch/p11817.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Neumann, Manuela
Projekttitel: Functional consequences of mutations in the TARDBP gene associated with amyotrophic lateral sclerosis
Finanzquelle: Foundation; Synapsis Foundation
01.12.2008-31.12.2011
<http://www.research-projects.uzh.ch/p11815.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Sigurdson, Christina
Projekttitel: Investigation of sheep scrapie transmission via milk from the inflamed mammary gland
Finanzquelle: Others; DEFRA, UK
01.09.2005-31.08.2008
<http://www.research-projects.uzh.ch/p8250.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Sigurdson, Christina
Projekttitel: Investigations of Immunization Strategies against Chronic Wasting Disease in Deer and Elk
Finanzquelle: Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies)
01.07.2003-31.07.2008
<http://www.research-projects.uzh.ch/p3989.htm>

3 Lehre

3.1 Innovative Lehrveranstaltungskonzepte

Das Institut für Neuropathologie veranstaltet Pflichtvorlesungen für Medizinstudenten im 3., 4., und im 6. Studienjahr, wie dem Vorlesungsverzeichnis zu entnehmen ist. Darüber hinaus werden Doktorandenseminare (1x wöchentlich) sowie Fortbildungen für technisches Assistenzpersonal durchgeführt. Die wissenschaftliche Ausbildung erfolgt durch die tägliche Betreuung von Laborarbeiten. Es ist ein wichtiges Anliegen der Institutsleitung, die wissenschaftliche und die klinische Ausbildung bei den Assistenzärzten und bei den medizinischen Postdoktoranden zu verbinden.

3.2 Qualitätssicherung in der Lehre

An den Vorlesungen der Institutsangehörigen werden Evaluationsblätter verteilt, welche anschliessend von der Evaluationsstelle ausgewertet werden.

4 Weiterbildung/Fortbildung

Fortbildungsaufgaben werden mit Kolloquien und Falldemonstrationen wahrgenommen, welche gemeinsam mit der Neurologischen, Neurochirurgischen sowie der Radio-Onkologischen Klinik veranstaltet werden. Darüber hinaus absolvieren Ärzte, die eine neurochirurgische oder neurologische Fachausbildung anstreben, häufig ein Fremdjahr in der Neuropathologie.

5 Nachwuchsförderung

5.1 Standortbestimmung

Die Hälfte der Doktoranden und Postdoktoranden sind Frauen. Daneben ist es unser Bestreben, Nachwuchs allgemein für die Neuropathologie in der Schweiz zu fördern.

Der Schwerpunkt der Förderung besteht einerseits im Erlernen experimenteller Neuropathologie, andererseits in der Mitarbeit bei der Lehre im Ausbilden von Diplomanden, Doktoranden und Postdoktoranden, im Engagement in der studentischen Lehre, anfangs vor allem im Literaturkolloquien und Laborkursen, und im Aussenden an Kongresse in Europa und weltweit.

5.2 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte am Institut

Barros de Oliveira Martins, José, Doktorand

-

Stipendium Portugal, 01.01.2005-31.08.2008

Bridel, Claire, MD-PhD-Doktorandin

MD-PhD-Programm

SNF, 01.10.2005-30.09.2008

Calella, Anna Maria, Postdoktorandin

Analysis of the physiological and pathological role of prion protein by proteomic approach in vivo

Roche Research Foundation, 01.01.2008-31.12.2008

Falsig Pedersen, Jeppe, Postdoktorand

Prions in organotypic slice cultures

DEFRA, 01.08.2005-31.08.2008

Haybäck, Johannes, MD-PhD-Doktorand

Analysis of prion transport at the "neuro-immunological synapse"

EU FP6, 01.06.2006-31.05.2009

Heikenwälder, Mathias, Postdoktorand

Forschungsstelle der Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta

Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta, 01.06.2007-31.05.2012

Kana, Veronika, MD-PhD-Doktorandin

MD-PhD-Programm

SNF, 01.12.2008-30.11.2011

Kohler, Ingrid, Postdoktorandin

Characterization of prion strains present in Swiss Creutzfeld-Jakob disease victims

BAG, 01.05.2008-31.03.2010

Kranich, Jan, Doktorand/Postdoktorand

The role of Mfge8 in prion pathogenesis

SNF, 01.06.2006-31.05.2009

Kräutler, Nike, Doktorandin

Function and toxicity of full-length and truncated prion proteins

DEFRA, 01.09.2006-31.12.2008

Margalith, Ilan, Doktorand

-

EU FP6, 01.01.2006-31.12.2008

Nuvolone, Mario, Postdoktorand

-

Specialization School of Internal Medicine, Universität Pavia, 01.10.2007-30.09.2009

Seleznik, Gitta, Doktorandin

Molecular dissection of hepatocellular carcinogenesis in mice with chronic hepatitis

Oncosuisse, 01.07.2008-31.01.2011

Sonati, Tiziana, Doktorandin
ImmunoPrion
EU FP6, 01.01.2008-31.05.2009

Trancikova, Alzbeta, Postdoktorandin
TSEUR
EU FP6, 01.01.2008-31.12.2008

Wolf, Monika, Doktorandin
-
Roche Research Foundation, 01.01.2008-31.12.2009

5.3 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte im Ausland

5.4 Durch Forschungskredit der Universität Zürich geförderte Nachwuchskräfte

Bremer, Juliane, MD-PhD-Doktorandin
Physiological function of the prion protein in myelin maintenance
01.08.2008-31.07.2010

Heikenwälder, Mathias, Postdoktorand
Dissection of mechanisms in the development of chronic hepatitis induced hepatocellular carcinoma
01.09.2008-31.08.2010

6 Gleichstellung der Geschlechter

Zu den insgesamt 43 akademischen Mitarbeitern, die 2008 im Institut tätig waren, zählen 19 Frauen.

7 Dienstleistungen

Dienstleistungen zu Gunsten der Öffentlichkeit:

Das nationale Referenzzentrum für menschliche Prionenerkrankungen hat im Jahr 2008 in insgesamt 21 Verdachtsfällen der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen eine neuropathologische Abklärung, einschliesslich Western-Blot und genetischen Untersuchungen durchgeführt. Weiterhin wurden 73 Liquorproben auf das Vorhandensein von Veränderungen untersucht, welche typisch sind für die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Klinische Dienstleistungen:

Bearbeitung und Begutachtung von Biopsien und Autopsien aus dem Bereich des Zentralnervensystems, der peripheren Nerven, und der Skelettmuskulatur (siehe Jahresbericht 2008 des Universitätsspitals). Konsiliarische Referenzbegutachtung von Hirntumoren aus verschiedenen universitären und nicht-universitären Einrichtungen. Konsiliarische Durchführung von Hirnsektionen für verschiedene intra- und extrakantonale Spitäler.

Im Auftrag des Eidgenössischen Bundesamtes für Gesundheitswesen: Leitung eines Nationalen Referenzzentrums für übertragbare spongiforme Enzephalopathien.

8 Aussenbeziehungen

8.1 Erasmus

8.2 Regelmässige Zusammenarbeit

University of Alberta, Edmonton, Kanada, Nordamerika

Collaboration on a project aimed at cloning single chain antibody fragments from a series of hybridomas.

8.3 Fachkooperationen

8.4 Memorandum of Understanding

8.5 Netzwerke

Koordinator	Partneruniversitäten	SM IN	SM OUT	DM	Forschung
INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale, Paris, Frankreich, Europa	CNRS Centre National de la Recherche Scientifique, Paris cedex 16, Frankreich, Europa, TecKnowMetrix SARL, Voiron, Frankreich, Europa, The Netherland Cancer Institute (NKI/AvL), Amsterdam CX, Niederlande, Europa, University of Oxford, Oxford, Grossbritannien, Europa, Université de Liège, Liège, Belgien, Europa				Ja
Universität Zürich, Zürich, Schweiz, Europa	Cytos Biotechnology AG, Schlieren, Schweiz, Europa, Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Sardegna, Sassari, Italien, Europa, National Institute of Chemistry Slovenia, Ljubljana, Slowenien, Europa, Prion Diagnostica s.r.l., Rho (Milano), Italien, Europa, Roboscreen GmbH, Leipzig, Deutschland, Europa, Technische Universität München, München, Deutschland, Europa				Ja

SM=Studierendenmobilität, DM=Dozierendenmobilität

8.6 Forschungsaufenthalte von Institutsangehörigen an anderen Forschungsinstitutionen

Bremer, Juliane, Doktorandin

Universität Göttingen

MPI für experimentelle Medizin, 07.04.2008-18.04.2008

Margalith, Ilan, PhD Student

University of Warwick

Investigation of sheep scrapie transmission via milk from the inflamed mammary gland (DEFRA), 02.09.2008-04.09.2008

Sonati, Tiziana, Doktorandin

IFM, Department of Chemistry, Linköping University

LCPs synthesis, 06.02.2008-29.02.2008

Sonati, Tiziana, Doktorandin

IFM, Department of Chemistry, Linköping University

LCPs synthesis, 19.10.2008-01.11.2008

8.7 Forschungsaufenthalte von Angehörigen anderer Forschungsinstitute am Institut

8.8 Gastvorträge von Angehörigen anderer Forschungsinstitutionen am Institut

Carnaud, Claude, Dr.

Institute national de la santé et de la recherche, Paris/Frankreich

What does PrPc do in the immune system and what can we do for improving anti-TSE immunotherapy?

Kahn, Steven, Dr.

Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Seattle VA Puget Sound Health Care System, Seattle/USA

Islet Amyloid in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes

Klein, Thorsten, Dr.

Postnova Analytics GmbH, Landsberg/Deutschland

Field-Flow Fractionation - Separation and Characterization of Protein, Aggregates and Nanoparticles

Knowles, Tuomas, Dr.

University of Cambridge/England

Physical approach to amyloid aggregation: towards molecular dynamics of panzerherz?

Miletic, Hrvoje, Dr.

Department of Biomedicine, University of Bergen/Norwegen

Perspectives in experimental therapies of human glioblastoma

Sponarova, Jana, Dr.

Department of Cell Biology, Linköping University, Linköping/Schweden

Secondary systemic amyloidosis, mouse and C.elegans models

8.9 Doppeldoktorate

9 Wissens- und Technologietransfer

9.1 Patentanmeldungen

9.2 Neue Lizenzverträge oder Abtretungsvereinbarungen

Alicon AG, Schlieren

Antikörper

24.07.2008

Amorfix Life Sciences Inc., Toronto, Kanada

Antikörper

06.05.2008

9.3 Firmengründungen

10 Akademische Selbstverwaltung

Prof. Aguzzi amtierte als Mitglied verschiedener Berufungskommissionen sowie als Präsident der inter-fakultären MD-PhD-Kommission und des Götz-Preis Komitees.

11 Publikationen

11.1 Monografien

11.2 Herausgeberschaft wissenschaftlicher Werke

11.3 Dissertationen

Falsig Pedersen, J (2008): Prion Disease in Brain Slice Cultures

Referent/in: Aguzzi, A; Schwab, M E; Hengartner, M O

University of Zurich, Faculty of Science

Harrer, M D (2008): Organotypic CNS Slice Cultures as an in vitro Model for Damage and Repair in Multiple Sclerosis

Referent/in: Aguzzi, A; Goebels, N; Becher, B; Müller, A

University of Zurich, Faculty of Science

Hutter, G (2008): Establishing a Humanized Mouse Model to Study Prions

Referent/in: Aguzzi, A; Becher, B; Sommer, L; Zimmermann, R; Speck, R F

University of Zurich, Faculty of Science

Kranich, J (2008): Prion Replication, Phagocytosis, and the Function of Follicular Dendritic Cells

Referent/in: Aguzzi, A; Oxenius, A; Kopf, M

University of Zurich, Faculty of Science

Martinez Gomez, J M (2008): Novel treatments in allergen-specific immunotherapy

Referent/in: Aguzzi, A; Kündig, T M; Gander, B

University of Zurich, Faculty of Science

Sumara, G (2008): The MAPK p38delta regulate glucose homeostasis by suppressing insulin secretion from pancreatic beta cells

Referent/in: Aguzzi, A; Stoffel, M; Ricci, R; Eriksson, U

University of Zurich, Faculty of Science

11.4 Habilitationen

11.5 Lehrbücher, Schulbücher

11.6 Originalarbeiten (referiert)

Brunhuber, T; Haybaeck, J; Schäfer, G; Mikuz, G; Langhoff, E; Saeland, S; Lebecque, S; Romani, N; Obrist, P (2008): Immunohistochemical tracking of an immune response in mammary Paget's disease.

In: Cancer Letters 272(2), 206-220

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2008.07.028>

Chen, D; Steele, A D; Hutter, G; Bruno, J; Govindarajan, A; Easlou, E; Lin, S J; Aguzzi, A; Lindquist, S; Guarente, L (2008): The role of calorie restriction and SIRT1 in prion-mediated neurodegeneration. In: Experimental Gerontology 43(12), 1086-1093

<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2008.08.050>

Debatin, L; Streffer, J; Geissen, M; Matschke, J; Aguzzi, A; Glatzel, M (2008): Association between deposition of beta-amyloid and pathological prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Neurodegenerative Diseases 5(6), 347-354

<http://dx.doi.org/10.1159/000121389>

- Falsig, J; Julius, C; Margalith, I; Schwarz, P; Heppner, F L; Aguzzi, A (2008): A versatile prion replication assay in organotypic brain slices. In: *Nature Neuroscience* 11(1), 109-117
<http://dx.doi.org/10.1038/nn2028>
- Gavín, R; Ureña, J M; Rangel, A; Pastrana, M A; Requena, J R; Soriano, E; Aguzzi, A; Del Río, J A (2008): Fibrillar prion peptide PrP(106-126) treatment induces Dab1 phosphorylation and impairs APP processing and A beta production in cortical neurons. In: *Neurobiology of Disease* 30(2), 243-254
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2008.02.001>
- Genoud, N; Ott, D; Braun, N; Prinz, M; Schwarz, P; Suter, U; Trono, D; Aguzzi, A (2008): Antiprion prophylaxis by gene transfer of a soluble prion antagonist. In: *American Journal of Pathology* 172(5), 1287-1296
<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2008.070836>
- Haybaeck, J; Silye, R; Soffer, D (2008): Dural arachnoid granulations and "giant" arachnoid granulations. In: *Surgical and Radiologic Anatomy* 30(5), 417-421
<http://dx.doi.org/10.1007/s00276-008-0345-2>
- Heikenwalder, M; Kurrer, M O; Margalith, I; Kranich, J; Zeller, N; Haybaeck, J; Polymenidou, M; Matter, M; Bremer, J; Jackson, W S; Lindquist, S; Sigurdson, C J; Aguzzi, A (2008): Lymphotoxin-dependent prion replication in inflammatory stromal cells of granulomas. In: *Immunity* 29(6), 998-1008
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.10.014>
- Heikenwalder, M; Prinz, M; Zeller, N; Lang, K S; Junt, T; Rossi, S; Tumanov, A ; Schmidt, H; Priller, J; Flatz, L; Rüllicke, T; Macpherson, A J ; Holländer, G A; Nedospasov, S A; Aguzzi, A (2008): Overexpression of lymphotoxin in T cells induces fulminant thymic involution. In: *American Journal of Pathology* 172(6), 1555-1570
<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2008.070572>
- Ingold, B; Wild, P J; Nocito, A; Amin, M B; Storz, M; Heppner, F L; Moch, H (2008): Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. In: *Histopathology* 52(6), 674-681
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03003.x>
- Julius, C; Heikenwalder, M; Schwarz, P; Marcel, A; Karin, M; Prinz, M; Pasparakis, M; Aguzzi, A (2008): Prion propagation in mice lacking central nervous system NF-kappaB signalling. In: *Journal of General Virology* 89(6), 1545-1550
<http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.83622-0>
- Julius, C; Hutter, G; Wagner, U; Seeger, H; Kana, V; Kranich, J; Klöhn, P C; Weissmann, C; Miele, G; Aguzzi, A (2008): Transcriptional stability of cultured cells upon prion infection. In: *Journal of Molecular Biology* 375(5), 1222-1233
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2007.11.003>
- Kranich, J; Krautler, N J; Heinen, E; Polymenidou, M; Bridel, C; Schildknecht, A; Huber, C; Kosco-Vilbois, M H; Zinkernagel, R; Miele, G; Aguzzi, A (2008): Follicular dendritic cells control engulfment of apoptotic bodies by secreting Mfge8. In: *Journal of Experimental Medicine* 205(6), 1293-1302
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20071019>
- Le Pichon, C E; Valley, M T; Polymenidou, M; Chesler, A T; Sagdullaev, B T; Aguzzi, A; Firestein, S (2008): Olfactory behavior and physiology are disrupted in prion protein knockout mice. In: *Nature Neuroscience* 12(1), 60-69
<http://dx.doi.org/10.1038/nn.2238>
- Miele, G; Seeger, H; Marino, D; Eberhard, R; Heikenwalder, M; Stoeck, K; Basagni, M; Knight, R; Green, Alison; Chianini, F; Wüthrich, R P; Hock, C; Zerr, I; Aguzzi, A (2008): Urinary alpha1-antichymotrypsin: a biomarker of prion infection. In: *PLoS ONE* 3(12), e3870
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003870>

Mittelbronn, M; Capper, D; Bader, B; Schittenhelm, J; Haybaeck, J; Weber, P; Meyermann, R; Kretzschmar, H A; Wietholter, H (2008): Severe hypoxia and multiple infarctions resembling Creutzfeldt-Jakob disease. In: *Folia Neuropathologica* 46(2), 149-153

Ott, D; Taraborrelli, C; Aguzzi, A (2008): Novel dominant-negative prion protein mutants identified from a randomized library. In: *Protein Engineering Design and Selection : PEDS* 21(10), 623-629
<http://dx.doi.org/10.1093/protein/gzn042>

Polymenidou, M; Moos, R; Scott, M; Sigurdson, C; Shi, Y Z; Yajima, B; Hafner-Bratkovic, I; Jerala, R; Hornemann, S; Wüthrich, K; Bellon, A; Vey, M; Garen, G; James, M N G; Kav, N; Aguzzi, A (2008): The POM monoclonals: a comprehensive set of antibodies to non-overlapping prion protein epitopes. In: *PLoS ONE* 3(12), e3872
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003872>

Polymenidou, M; Trusheim, H; Stallmach, L; Moos, R; Julius, C; Miele, G; Lenz-Bauer, C; Aguzzi, A (2008): Canine MDCK cell lines are refractory to infection with human and mouse prions. In: *Vaccine* 26(21), 2601-2614
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.vaccine.2008.03.035>

Seeger, H; Julius, C; Cozzari, C; Calella, A M; Dattilo, M; Aguzzi, A (2008): Prion depletion and preservation of biological activity by preparative chaotrope ultracentrifugation. In: *Biologicals* 36(6), 403-411
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.biologicals.2008.07.004>

Sigurdson, C J; Heikenwalder, M; Manco, G; Barthel, M; Schwarz, P; Stecher, B; Krautler, N J; Hardt, W D; Seifert, B; MacPherson, A J S; Corthesy, I; Aguzzi, A (2008): Bacterial Colitis Increases Susceptibility to Oral Prion Disease. In: *Journal of Infectious Diseases* 199(2), 243-252
<http://dx.doi.org/10.1086/595791>

Sigurdson, C J; Nilsson, K P R; Hornemann, S; Heikenwalder, M; Manco, G; Schwarz, P; Ott, D; Rülcke, T; Liberski, P P; Julius, C; Falsig, J; Stitz, L; Wüthrich, K; Aguzzi, A (2008): De novo generation of a transmissible spongiform encephalopathy by mouse transgenesis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(1), 304-309
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0810680105>

Steele, A D; Hutter, G; Jackson, W S; Heppner, F L; Borkowski, A W; King, O D; Raymond, G J; Aguzzi, A; Lindquist, S (2008): Heat shock factor 1 regulates lifespan as distinct from disease onset in prion disease. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(36), 13626-13631
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0806319105>

Stoeck, K; Hess, K; Amsler, L; Eckert, T; Zimmermann, D R; Aguzzi, A; Glatzel, M (2008): Heightened incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is associated with a shift in clinicopathological profiles. In: *Journal of Neurology* 255(10), 1464-1472
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0900-0>

von Poser-Klein, C; Flechsig, E; Hoffmann, T; Schwarz, P; Harms, H; Bujdoso, R; Aguzzi, A; Klein, M A (2008): Alteration of B-cell subsets enhances neuroinvasion in mouse scrapie infection. In: *Journal of Virology* 82(7), 3791-3795
<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02036-07>

Weis, S; Haybaeck, J; Dulay, J R; Llenos, I C (2008): Expression of cellular prion protein (PrP(c)) in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. In: *Journal of Neural Transmission* 115(5), 761-771
<http://dx.doi.org/10.1007/s00702-007-0013-4>

11.7 Originalarbeiten (nicht referiert)

11.8 Weitere Beiträge (referiert)

Aguzzi, A (2008): Staining, straining and restraining prions. In: Nature Neuroscience 11(11), 1239-1240
<http://dx.doi.org/10.1038/nn1108-1239>

Aguzzi, A; Baumann, F; Bremer, J (2008): The prion's elusive reason for being. In: Annual Review of Neuroscience 31, 439-477
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125620>

Falsig, J; Aguzzi, A (2008): The prion organotypic slice culture assay-POSCA. In: Nature Protocols 3(4), 555-562
<http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2008.13>

Falsig, J; Nilsson, K P R; Knowles, T P J; Aguzzi, A (2008): Chemical and biophysical insights into the propagation of prion strains. In: HFSP Journal 2(6), 332-341
<http://dx.doi.org/10.2976/1.2990786>

11.9 Weitere Beiträge (nicht referiert)

Aguzzi, A (2008): Unraveling prion strains with cell biology and organic chemistry. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 105(1), 11-12
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0710824105>

Aguzzi, A; Sigurdson, C; Heikenwaelder, M (2008): Molecular mechanisms of prion pathogenesis. In: Annual Review of Pathology 3, 11-40
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154326>

11.10 Beiträge in Tages- und Wochenzeitungen

12 Besondere Aufgaben und Probleme

13 Drittmittel

13.1 SNF-Projektförderung (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
44310602	Investigation of the role of the cysteine protease inhibitor Cystatin F in neurodegenerative diseases and assessment of its use as a predictive marker for patient screening in body fluids	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Schweizerischer Nationalfonds, Bern	01.05.2005	30.04.2008	15'625.60	23'805.31
44310604	Understanding peripheral prion pathogenesis	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Schweizerischer Nationalfonds, Bern	01.06.2006	31.05.2009	255'650.63	116'318.54
Total							271'276.23	140'123.85

13.2 EU-Rahmenprogramm (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
34310625	NeuroPrion: Prevention, control and Management of prion diseases	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Staatssekretariat für Bildung und Forschung (SBF)	01.07.2004	31.12.2009	93'585.21	7'941.34
34310641	An integrated immunological and cellular strategy for sensitive TSE diagnosis and strain discrimination	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Unterkonto von 74310601	01.01.2006	31.12.2008	0.00	68'194.87
34310642	Strains, Species and Immunology in Prion Diseases	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Unterkonto von 74310602	01.06.2006	30.06.2009	0.00	21'183.90
74310601	An integrated immunological and cellular strategy for sensitive TSE diagnosis and strain discrimination	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Commission of the European Communities	01.01.2006	31.12.2008	232'523.98	80'013.78

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
74310602	Strains, Species and Immunology in Prion Diseases	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Commission of the European Communities	01.06.2006	30.06.2009	213'959.22	10'533.08
Total							540'068.41	187'866.97

13.3 NCCR (CHF)

13.4 Forschungskredit UZH, kompetitiver Teil (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
54310606	Multimodale Funktion von Netrin-1 in der Entstehung und Progression von humanen Astrozytomen sowie mögliche Bedeutung für Prognose und therapeutische Ansätze	Dr. Michel Mittelbronn	Dr. Michel Mittelbronn	Forschung und Nachwuchsförderung der Universität Zürich	01.11.2007	31.10.2009	0.00	18'743.66
54310607	Dissection of mechanisms in the development of chronic hepatitis induced hepatocellular carcinoma	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Forschung und Nachwuchsförderung der Universität Zürich	01.09.2008	31.08.2010	0.00	3'879.02
54310608	Physiological function of the prion protein in myelin maintenance	Juliane Bremer	Juliane Bremer	Forschung und Nachwuchsförderung der Universität Zürich	01.08.2008	31.07.2010	32'284.43	2'390.89
Total							32'284.43	25'013.57

13.5 Übrige Drittmittel mit Peer-Review (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
34310629	Functional genomics approach to indentify general molecular patholgenetic mechanims unerlying neurodegenerative disorders	Dr. Gino Miele	Dr. Gino Miele	Synapsis Foundation	01.02.2005	29.02.2008	0.00	812.50
34310633	Assessment of candidate secreted surrogate biomarkers for early diagnosis of prion disease in farm animals	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	DEFRA Department for Environment Food and Rural Affairs	01.09.2005	31.08.2008	75'144.20	65'476.80
34310634	Application of the transient Scrapie cell assay (TRAS-CA) for in vitro detection of ovine and bovine prions	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	DEFRA Department for Environment Food and Rural Affairs	01.09.2005	31.12.2008	130'766.01	77'142.01
34310635	Investigation of sheep scrapie transmission via milk from the inflamed mammary gland	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Dr. Christina Sigurdson	DEFRA Department for Environment, Food and Rural Affairs	01.09.2005	31.08.2008	98'139.59	80'831.24
34310636	Understanding human prion strains by humanizing the immune system of mice	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Bonizzi-Theler Stiftung	01.07.2006	30.06.2009	91'384.14	0.00
34310640	Establishment of a humanized mouse model of multiple sclerosis	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft	01.04.2007	30.09.2008	1'100.00	25'304.31
34310644	Forschungsstelle der Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta	01.07.2007	30.06.2012	122'219.16	0.00
34310645	Analysis of the physiological and pathological role of prion protein by proteomic approach in vivo	Dr. Anna Maria Calella	Dr. Anna Maria Calella	Roche Research Foundation	01.01.2008	31.12.2008	54'438.03	3'105.95
34310648	Molecular dissection of hepatocellular carcinogenesis in mice with chronic hepatitis, a mouse model assoicated with human hepatocellular carcinoma	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Oncosuisse	01.02.2008	28.02.2011	25'908.65	8'659.47
34310649	Molecular and cellular dissection of hepatocellular carcinogenesis in mice with chronic hepatitis	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Roche Research Foundation	01.04.2008	30.09.2009	29'225.05	1'591.90
Total							628'324.83	262'924.18

13.6 Drittmittel ohne Peer-Review (CHF)

Anzahl Projekte/Konten	Personalaufwand total	Sachaufwand total
13	199'859.22	321'893.87

Bemerkungen

Organigramm

Institut für Neuropathologie

