



**Universität
Zürich** ^{UZH}

Institut für Neuropathologie

Akademischer Bericht 2010

**Leitung in der Berichtsperiode:
Prof. Dr. Adriano Aguzzi**

Schmelzbergstrasse 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 (NR-PE) schweizweit die gesamte Diagnostik und Statistik 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 und 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.

Seit Oktober 2008 ist Prof. Dr. Manuela Neumann Inhaberin der neu geschaffenen Stavros-Niarchos-Assistenzprofessur für Experimentelle Neuropathologie. Der wissenschaftliche Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe liegt in der Erforschung der zugrundeliegenden Pathomechanismen bei frontotemporalen Demenzen und amyotropher Lateralsklerose mit besonderem Augenmerk auf die Rolle von DNA/RNA bindenden Proteinen, wie TDP-43 und FUS.

Daneben werden am Institut auch andere wissenschaftliche Fragestellungen untersucht. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mathias Heikenwälder, Inhaber einer Hofschneider Stiftungsprofessur, beschäftigt sich mit den Mechanismen, die zu einer chronischer Entzündung führen (z.B. durch Pathogene verursacht), und deren Rolle in verschiedenen Krankheitsprozessen, wie der Zerstörung von gesundem

Gewebe, der Krebsentstehung und der Metastasierung von Tumoren. Auch beschäftigt sich diese Arbeitsgruppe mit der Generierung von Tiermodellen, die chronische Entzündungsvorgänge im Muskel und im Gehirn und deren Pathologien widerspiegeln sollen.

1 Allgemeine Einschätzung

1.1 Wo stehen wir heute: Standortbestimmung

Das Fach Neuropathologie ist eine lebendige Schnittstelle zwischen den klinischen und den grundlagenwissenschaftlichen Sparten der neurowissenschaftlichen Disziplinen. Die Expertise des Neuropathologen kommt besonders bei Fragestellungen zum Tragen, deren Lösung kombinierte molekulare und morphologische Ansätze erfordern.

Wir verzahnen konventionelle und immunhistochemische Methoden mit Techniken der molekularen Pathologie. Dazu zählen in-situ-Hybridisierung, quantitative Analyse von RNA-Expression, Western-Blot-Untersuchung, Durchfluss-Zellanalyse, vergleichende genomische Analyse, sowie molekulargenetische Untersuchungen zur Diagnostik von Hirntumoren und neurovirologischen, neuromuskulären oder demenziellen Erkrankungen.

Zum einen interessieren uns die menschlichen Prion-Erkrankungen aus medizinisch-diagnostischer Sicht. Das im Institut für Neuropathologie angesiedelte Nationale Referenzzentrum für menschliche Prion-Erkrankungen (NRPE) untersucht alle in der Schweiz auftretenden Fälle dieser Erkrankungen in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit. Dies dient der frühzeitigen Erkennung von Veränderungen der Epidemiologie im Zusammenhang mit der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE).

Zum anderen haben wir uns in den letzten Jahren mit dem Problem der Wanderung des Erregers im Körper beschäftigt. Wir haben versucht, die Mechanismen zu beschreiben, welche es dem Erreger ermöglichen, sich auch in anderen Organen des Körpers zu vermehren. Während in der Laborsituation die Prionen in der Regel direkt ins Peritoneum oder ins 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 hochqualifizierten Wissenschaftlern aus der ganzen Welt und in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Charles Weissmann (Scripps Florida), Prof. Lindquist (Whitehead Institute for Biomedical Research), und Prof. Lothar Stitz (Friedrich-Loeffler-Institut Tübingen) ist es uns gelungen, viele Eigenschaften der sogenannten „Neuroinvasion“ zu identifizieren und die Mechanismen der peripheren Prioneninfektion zu untersuchen und zu beschreiben.

Langfristiges Ziel auf diesem Gebiet ist die Ausarbeitung prophylaktischer Strategien, welche den Ausbruch der Prionenerkrankung verhindern könnten.

Kürzlich konnten wir nachweisen, dass auch Fibroblasten-ähnliche Zellen Prionen in granulomatösen Entzündungen vermehren können, und dass dazu Lymphotoxin Signalling nötig ist (Heikenwalder et al., 2008, Immunity).

Dieses Jahr publizierten wir eine - von der Öffentlichkeit viel beachtete - Studie, welche aufzeigt, dass Prionen überraschenderweise auch über Aerosole übertragen werden können, auch in der Abwesenheit eines funktionellen Immunsystems (Haybaeck, Heikenwalder et al., 2011, PLOS Pathogens). Diese Daten deuten darauf hin, dass Sicherheitsmassnahmen in Bereichen verbessert werden müssen, wo mit potentiell hoch infektiösem Risikomaterial gearbeitet wird (Klinik, Forschung, Landwirtschaft).

In der jüngsten Zeit haben wir uns mit den zellulären und molekularen Mechanismen beschäftigt, die eine wichtige Rolle in der Prionenvermehrung im ZNS spielen (Falsig et al., 2008, Nat. Neuroscience; Falsig et al., 2008; Nat. Protocols), sowie mit den Mechanismen, die das Überleben und das Sterben von Neuronen im Zuge der Prionenvermehrung beeinflussen (Kranich et al., 2010, J Exp. Med.).

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass wir im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeiten bestrebt waren, neue Methoden zu generieren, die uns auch in der Zukunft dabei helfen werden, die Mechanismen der peripheren Prionenreplikation sowie die Neurodegeneration bei Prionenerkrankung noch detaillierter und genauer zu untersuchen.

Ein gemeinsames Charakteristikum der meisten neurodegenerativen Erkrankungen ist die Ablagerung von falsch gefalteten Proteinen im Gehirn. Bei frontotemporalen Demenzen (FTD), der zweithäufigsten Demenzform bei Patienten <65 Jahren und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), der häufigsten neuromuskulären Erkrankung, war die Identität der abgelagerten Proteine bis vor kurzem noch unklar. Ein entscheidender Durchbruch gelang uns 2006 mit der Identifizierung von TDP-43, einem DNA/RNA bindenden Protein, als krankmachendes Protein bei den meisten FTD und ALS-Fällen (Neumann et al. 2006, Science).

Basierend auf diesen Daten, wurde 2009 FUS, ein weiteres DNA/RNA-bindendes Protein, als krankmachendes Protein bei TDP-43 negativen ALS-Formen identifiziert. Wir konnten in der Folge zeigen, dass FUS-Pathologie auch bei speziellen Formen der FTD vorkommt (Neumann et al. 2009, Brain, Neumann et al. 2009, Acta Neuropathol). Somit wurde bestätigt, dass ALS und FTD ein klinisch-pathologisches Spektrum von Erkrankungen darstellen.

Mit der Identifizierung der erwähnten zwei krankheitsrelevanten Schlüsselproteine hat sich in den letzten Jahren unser Verständnis der diesen Erkrankungen zugrundeliegenden Pathomechanismen dramatisch verändert. Dies hat bereits zu einem Nomenklaturwandel dieser Erkrankungen geführt (Mackenzie et al. 2010 Lancet Neurol) und eröffnet komplett neue Wege zu deren Erforschung.

Weiter hat das Institut auch viel Neues darüber erfahren können, wie chronische Entzündungen das Fortschreiten von Gewebeschaden und Krebsentstehung beeinflussen können (Haybaeck et al., 2009, Cancer CELL; Wolf et al., 2010, Oncogene). Als Folge dieser Erkenntnisse konnte auch in Zusammenarbeit mit dem klinischen Trial Center Zürich (CTC) und der Firma Biogen IDEC ein klinischer Versuch 14 Patienten geplant werden. Dieser Versuch soll ergründen, ob die Behandlung mit Baminercept - einem

Inhibitor des Lymphotoxin Signalweges - die Hepatitis-C-Pathogenese beeinflusst, den Entzündungsgrad reduziert und die Ansprache auf konventionelle Therapien verbessert - auch im Hinblick auf die Tatsache, dass eine chronische Hepatitis-C- Infektion zu Leberkrebs führen kann.

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 und der Frage, welche zellulären Mechanismen die Fähigkeit der Prionenvermehrung vermitteln, liegen wird. Weiters wird auch ein Hauptfokus darin bestehen, zu verstehen welche Mechanismen an der Neurodegeneration und Neurotoxizität im Zuge der Prionenvermehrung beteiligt sind. Es ist heute anerkannt, dass ähnliche Mechanismen auch an der Neurotoxizität in anderen neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt sind (z.B. Alzheimer Erkrankung). Wir erhoffen uns aus unseren Erkenntnissen auch Aufschlüsse für diese anderen Erkrankungen zu bekommen.

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.

Frontotemporale Demenzen und Amyotrophe Lateralsklerose (Prof. Neumann):

Ziel unserer Forschung ist es die Ursachen, die zur Akkumulation von TDP-43 und FUS führen, und die entsprechenden Mechanismen des TDP bzw. FUS-vermittelten Zelltods (loss-of-function vs. toxic-gain-of-function Mechanismen) mittels neuer *in vitro* und *in vivo* Modelle zu klären.

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 Spezität und Sensitivität aggregierte Proteine bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z. B. Prionkrankheiten, frontotemporaler Demenz oder Alzheimer-Krankheit, zu detektieren.

2 Forschung

2.1 Überblickstext

Das vergangene Jahr war wiederum spannend und erfolgreich. Erfreulicherweise konnte 2010 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. Besonders zu erwähnen ist die Zusprache eines ERC Advanced Investigators Grant (EUR 2'500'000 über 5 Jahre) an Prof. Adriano Aguzzi. Weitere wichtige Sponsoren sind das Bundesamt für Gesundheit (2 Projekte, CHF 180'000 über 18 Monate bzw. CHF 120'000 über 2 Jahre), der Schweizerische Nationalfonds (3 Projekte: 310'000/Jahr über 3 Jahre, sowie ein Sinergia- und ein R'Equip-Projekt über CHF 800'000 bzw. CHF 350'000), die Stambach-Stiftung (CHF 126'000/Jahr über 5 Jahre), die Europäische Union (zwei Projekte im Forschungs-Rahmenprogramm 7, je über EUR 400'000).

Prof. Manuela Neumann wird unter anderem von der Alzheimer's Drug Discovery Foundation, von der Synapsis Foundation und vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt.

Dr. Mathias Heikenwälder war von 2007 bis Juli 2010 Inhaber einer Forschungsstelle der Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta. Seine Forschungsgruppe wird daneben von Oncosuisse und dem Schweizerischen Nationalfonds unterstützt. Im August 2010 trat Dr. Heikenwälder eine ordentliche W2-Professur an der Technischen Universität München an.

Auch weitere junge Forschende haben ebenfalls eigene Drittmittel eingeworben (Forschungskredit UZH, Fellowships von FEBS und SNF).

Weitere Forschungsmittel wurden akquiriert durch die Zusammenarbeit mit interessierten Firmen.

2.2 Wissenschaftliche Vorträge vor externem Publikum

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
New Developments in Prion Biology
13th Annual Armenise-Harvard Foundation Symposium, Frascati/Italy, June 6, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
Recent advances in prion research
2. Europäischer Biotest-Hämophilie-Forum Oxford/England, September 10, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
Neues über Prionen und Blut
3. Symposium des BFSH Berlin, Berlin/Germany, January 23, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
Prion Biology: Lessons learned
6th Winter Brain Symposium, Sils Maria/Switzerland, March 1, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Prions and beyond

Abschiedssymposium für Herrn ter Meulen Präsident der Leopoldina / 'Nationale Akademie der Wissenschaften', Halle/Germany, October 27, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Immunology of Prion Diseases

Annual Congress SGAI-SSAI (Swiss Society of Allergology and Immunology), St. Gallen/Switzerland, April 16, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of mammalian prions

Bogazici University, Istanbul/Turkey, November 12, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

The Biology of Prion Disease

Chancellor's Award Lecture in Neurosciences at the LSU Health Sciences Center, Neuroscience Center of Excellence, New Orleans/USA, May 10, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Prion Disease

From Synapsis to Neurodegeneration at European Brain Research Institute (EBRI), DZNE and Cell Death & Disease, Rome/Italy, July 13, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Mouse models of neurotoxicity: the prion paradigm

Global Arthritis Network (GARN), Zurich/Switzerland, October 10, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Prion Diseases

GRK 1459 Symposium 2010: Protein Trafficking in Health and Disease, Hamburg/Germany, May 28, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Strain Phenomena in Prions and other Neurological Diseases

Herrenhausen Symposium on Neurodegeneration, Seeon/Germany, May 26, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Beyond the Prion Principle

KNDD & DZNE Intl. Congress, Berlin/Germany, March 16, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor

Biology of Prion Diseases

Lectureship series in honor of Dr. Maud L. Menten, Pittsburgh/USA, May 12, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Mammalian Prion Biology
 Life Science Meeting, Igls bei Innsbruck/Austria, September 24, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Function and dysfunction of the prion protein
 Memorial Lecture Severo Ochoa at CBMSO, Madrid/Spain, November 5, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 New Developments in Prion Science
 Methusalem Neurobiology and Angiogenesis Seminar, Leuven/Brussel/Belgium, March 24, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Mechanisms of prion-related neurotoxicity
 Neuroscience Ireland Conference on Neurodegeneration, Dublin/Ireland, September 2, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Prion Diseases
 Open Seminar at the Institute of Oral Biology, Zurich/Switzerland, October 18, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 PrPC, myelin, and A?: facts vs urban myths
 Prion-like Diseases Industry Forum, Fontenay-aux-Roses/France, March 22, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Interesting projects around the Aguzzi Lab
 PRIORITY second meeting, Zurich/Switzerland, November 1, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Fundamentals of Prion Science
 Summer School "From Pluripotency to Senescence: Molecular Mechanisms of Development, Disease and Ageing", Spetses/Greece, August 23, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Recent results from the Aguzzi Lab
 Summer School "From Pluripotency to Senescence: Molecular Mechanisms of Development, Disease and Ageing", Spetses/Greece, August 25, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Biology of human prions
 Virology Symposium Zürich, Zurich/Switzerland, September 17, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 Can we stop nvCJD - From blood, nodes, to brain?
 XIIIth Annual London Meeting, London/England, January 11, 2010

Aguzzi, Adriano, Institutsdirektor
 New Developments in Prion Biology
 XXIIIrd St.Moritz International Winter Meeting of the Swiss Society of Neuropathology, St. Moritz/Switzerland,
 March 19, 2010

De Girolami, Umberto, Oberarzt
 Diagnostic Aspects of Brain Tumors
 Istituto Cantonale di Patologia, Locarno/Switzerland, September 18, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 TDP-43 and FUS - new insights into pathomechanisms of frontotemporal dementia and amyotrophic
 lateral sclerosis
 10th Eibsee meeting on Cellular Mechanisms of Neurodegeneration, Eibsee/Germany, October 27-30,
 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 TDP-43 in FTD and ALS
 17th International Congress of Neuropathology (ICN 2010), Salzburg/Austria, September 11-15, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 Molekulare Grundlagen der ALS
 2. Neuromuskuläres Symposium, Zurich/Switzerland, November 11, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 Molecular neuropathology of TDP-43 and FUS-opathies
 23rd International Winter Meeting of the Swiss Society of Neuropathology, St. Moritz/Switzerland,
 March 18-21, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 TDP-43 and FUS in frontotemporal dementias and amyotrophic lateral sclerosis
 6th Winter Brain Symposium 2010, Sils Maria/Switzerland, February 28-March 4, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 Atypical FTLD-U
 7th International Conference on Frontotemporal Dementias, Indianapolis/USA, October 6-8, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 Charakterisierung des klinisch-pathologischen und genetischen Spektrums von FUS-Erkrankungen
 Neurologie Dual 2010: Demenz und Multiple Sklerose, Magdeburg/Germany, October 2, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin
 TDP-43 and FUS - New Insights into Pathomechanisms of Frontotemporal Dementia and Amyotrophic
 Lateral Sclerosis
 Neurology Seminar, Oxford/England, August 3, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin

Molecular classification of frontotemporal dementias and amyotrophic lateral sclerosis

Ringberg Symposium on neurodegeneration in zebrafish. Rottach-Egern/Germany, February 21-24, 2010

Neumann, Manuela, Assistenzprofessorin

Neurodegenerative Erkrankungen: Bedeutung der Neuropathologie für Klinik und Forschung

Vortragsreihe der Medizinischen Fakultät, Tübingen/Germany, July 12, 2010

Saban, Dino, Assistenzarzt

Prion diseases, models and potential therapies

Neurochirurgische Fortbildung, Universitätsklinikum Essen, Essen/Germany, January 26, 2010

2.3 Forschungsdatenbank

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: Characterization of the N-terminal domain of PrPC

Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)

01.06.2009-31.05.2012

<http://www.research-projects.uzh.ch/p15030.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Aguzzi, Adriano

Projekttitel: 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

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)

01.05.2008-31.12.2010

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

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Bremer, Juliane

Projekttitel: 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: 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: 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: Kana, Veronika
Projekttitle: Detection of ordered protein aggregates using luminescent conjugated polymers
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)
01.10.2009-30.09.2012
<http://www.research-projects.uzh.ch/p13079.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Neumann, Manuela
Projekttitle: FTL-D-U: Molecular mechanisms and target identification
Finanzquelle: Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies); German Federal Ministry of Education and Research (KNDD 01GI0704)
01.01.2008-31.12.2013
<http://www.research-projects.uzh.ch/p14080.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Neumann, Manuela
Projekttitle: Large-scale RNAi screen to identify kinases modulating TDP-43 phosphorylation state
Finanzquelle: Foundation; Alzheimer Drug Discovery Foundation
01.09.2009-30.11.2010
<http://www.research-projects.uzh.ch/p14079.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano
Projektleiter/in: Neumann, Manuela
Projekttitle: 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: Neumann, Manuela

Projekttitel: FUS as disease protein in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Transgenic mouse models and pathomechanisms

Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)

01.10.2010-30.09.2013

<http://www.research-projects.uzh.ch/p14078.htm>

Professur/Forschungsbereich: Aguzzi, Adriano

Projektleiter/in: Sponarova, Jana

Projekttitel: Investigation of the role of innate and acquired immune mechanisms in generation or natural clearance of AA amyloid

Finanzquelle: Others; FEBS Federation of the Societies of Biochemistry and Molecular Biology

01.01.2010-31.12.2011

<http://www.research-projects.uzh.ch/p12875.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 Weiterbildungs- und Fortbildungsangebote

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.

Seit dem 1. April 2006 ist Prof. Dr. Hans-Hilmar Goebel von der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz im Rahmen einer konsiliarischen Lehr- und Beratungstätigkeit alle 1-2 Monate während einiger Tage in unserem Institut tätig. Im August/September 2010 weilte zudem Prof. Umberto De Girolami (Brigham and Women's Hospital, Boston) als Gastprofessor bei uns.

5 Nachwuchsförderung

5.1 Standortbestimmung

Die Hälfte der Doktorierenden und Postdoktorierenden 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 Bachelor- und Master-Studierenden, Doktorierenden und Postdoktorierenden, 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

5.3 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte im Ausland

5.4 Durch Forschungskredit der Universität Zürich geförderte Nachwuchskräfte

6 Gleichstellung der Geschlechter

Zu den insgesamt 48 akademischen Mitarbeitern, die 2010 im Institut tätig waren, zählen 21 Frauen.

7 Dienstleistungen

Dienstleistungen zu Gunsten der Öffentlichkeit:

Im Auftrag des Eidgenössischen Bundesamtes für Gesundheitswesen: Leitung eines Nationalen Referenzentrums für menschliche Prionenerkrankungen (NRPE).

Dienstleistungen zu Gunsten der Öffentlichkeit: Dienstleistungen zu Gunsten der Öffentlichkeit:

Im Auftrag des Eidgenössischen Bundesamtes für Gesundheitswesen: Leitung eines Nationalen Referenzentrums für menschliche Prionenerkrankungen (NRPE).

Das NRPE hat im Jahr 2010 in insgesamt 17 Verdachtsfällen der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen eine neuropathologische Abklärung (Autopsie), einschliesslich Western-Blot und genetischen Untersuchungen durchgeführt. Weiterhin wurden 154 Liquorproben auf das Vorhandensein von Veränderungen untersucht, welche typisch sind für die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; davon waren 21 positiv.

Klinische Dienstleistungen:

Bearbeitung und Begutachtung von Biopsien und Autopsien aus dem Bereich des Zentralnervensystems, der peripheren Nerven, und der Skelettmuskulatur (siehe Jahresbericht 2010 des Universitätsospitals). Konsiliarische Referenzbegutachtung von Hirntumoren aus verschiedenen universitären und

nichtuniversitären Einrichtungen. Konsiliarische Durchführung von Hirnsektionen für verschiedene intra-und extrakantonale Spitäler.

8 Aussenbeziehungen

8.1 Erasmus

Studierendenmobilität

Dozierendenmobilität

8.2 Regelmässige Zusammenarbeit

Biogen IDEC, Cambridge, MA, USA, Nordamerika
 Forschungszusammenarbeit im Bereich Lymphotoxinsignalling.

University of Alberta, Edmonton, Kanada, Nordamerika
 Collaboration on a project aimed at cloning single chain antibody fragments from a series of hybridomas.

Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland, Europa
 Forschungszusammenarbeit im Bereich Leberentzündung und Krebs.

Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau , Deutschland, Europa
 Forschungszusammenarbeit im Bereich Humanes Material HCV, HBV und Lymphotoxin.

Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau , Deutschland, Europa
 Forschungszusammenarbeit im Bereich Entzündungserkrankungen und Makrophagen.

8.3 Fachkooperationen

Partnerinstitution	SM IN	SM OUT	DM	Forschung
Baxter Innovations GmbH, Wien, Österreich, Europa				Ja
Novartis Vaccines & Diagnostics Inc., Emeryville CA, USA, Nordamerika				Ja

SM=Studierendenmobilität, DM=Dozierendenmobilität

8.4 Memorandum of Understanding

8.5 Netzwerke

Koordinator: INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale, Paris, Frankreich, Europa

Partnerinstitutionen: CNRS Centre National de la Recherche Scientifique, Paris , Frankreich, Europa,

TecKnowMetrix SARL, Voiron, Frankreich, Europa, The Netherland Cancer Institute (NKI/AvL), Amsterdam, Niederlande, Europa, University of Oxford, Oxford, Grossbritannien, Europa, Université de Liège, Liège, Belgien, Europa

Koordinator: Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland, Europa
 Partnerinstitutionen: Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland, Europa, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland, Europa, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland, Europa, Max-Planck-Arbeitsgruppen für Strukturelle Molekularbiologie, Hamburg, Deutschland, Europa, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen, Deutschland, Europa, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Deutschland, Europa, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, Deutschland, Europa, Technische Universität München, München, Deutschland, Europa, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland, Europa

Koordinator: The University of Linköping, Linköping, Schweden, Europa
 Partnerinstitutionen: Applied Spectral Imaging ASI, Migdal Haemek, Israel, Naher Osten, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, Europa, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland, Europa, Genovis AB, Lund, Schweden, Europa, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norwegen, Europa, Université Claude Bernard, Villeurbanne Cedex, Frankreich, Europa

Koordinator: Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spanien, Europa
 Partnerinstitutionen: Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland, Europa, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, Europa, Institut Pasteur, Paris, Frankreich, Europa, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden, Europa, Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA), Trieste, Italien, Europa, The Hebrew University, Jerusalem, Israel, Naher Osten, The Netherland Cancer Institute (NKI/AvL), Amsterdam, Niederlande, Europa, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spanien, Europa, University of Edinburgh, Edinburgh, Grossbritannien, Europa

8.6 Forschungsaufenthalte von Institutsangehörigen an anderen Forschungsinstitutionen

8.7 Forschungsaufenthalte von Angehörigen anderer Forschungsinstitute am Institut

8.8 Gastvorträge von Angehörigen anderer Forschungsinstitutionen am Institut

Armulik, Annika, Doktorandin
 Dept. of Medical Biochemistry and Biophysics Karolinska Institute, Schweden
 Pericytes regulate the blood-brain barrier

Delalle, Ivana, Assistant Professor
 Pathology and Laboratory Medicine, Boston University, Massachusetts, USA
 The role of actin capping protein b2 (Capzb2) in neurodevelopment and neurodegeneration

Ernst, Aurélie, Doktorandin

Dept. of Cell and Molecular Biology, Stockholm, Schweden

Characterizing human cell turnover and lineages in healthy adult brain and in glioma

Hammarstrom, Per, Professor

Institute of Chemical Biology, Linköping University, Schweden

LUPAS - Luminescent polymers for in vivo imaging of amyloid signatures

Johansson, Jan, Doktorandin

Dept. Of Anatomy, Physiology and Biochemistry SLU, Uppsala, Schweden

The Brichos domain and amyloid formation

Linden, Rafael, Professor

Institute of Biophysics at Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasilien

The prion protein beyond neurodegeneration

Meyer, Kathrin, Postdoktorandin

Cell Biology, University of Berne, Schweiz

U7 snRNP-based splicing correction as a potential therapy for Spinal Muscular Atrophy

Nilsson, Peter, Assistant Professor

Bioorganic Chemistry, Linköping University, Schweden

Oligothiophenes as multimodal tools for Molecular Imaging, Diagnostics and Therapy of protein aggregation diseases

Polymenidou, Magdalini, Postdoktorandin

Department of Cellular and Molecular Medicine, University of California at San Diego, USA

RNA targets for TDP-43: identifying the basis for neuronal vulnerability in ALS

Radzio, Jessica, Doktorandin

Department of Infectious Disease and Microbiology, University of Pittsburgh, USA

HIV-1 Reverse Transcriptase and Template/Primer Interactions: The Value of the Hybrid

Sakato, Daiji, Assistant Professor

National Institute of Infectious Diseases, Kyoto University, Japan

The roles of Prostaglandin E2 in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis

Sala Frigerio, Carlo, Postdoktorand

Conway Institute of Biomolecular Biomedical Research, University College Dublin, Irland

Processing of the amyloid precursor protein family

Sorce, Silvia, Postdoktorandin

Department of Pathology and Immunology, University of Geneva, Schweiz

Inflammatory Mediators in the Central Nervous System: focus on Chemokine Receptor CCR5 and NOX2 enzyme

Valori, Chiara, Postdoktorandin
Department of Neuroscience, University of Sheffield, Grossbritannien
Therapeutic approaches targeting neuromuscular disorders

Zibae, Shahin, Postdoktorand
Cambridge University, Grossbritannien
Amyloidogenic propensity of synucleins

8.9 Doppeldoktorate

9 Wissens- und Technologietransfer

9.1 Patentanmeldungen

Prof. Adriano Aguzzi
Prof. Adriano Aguzzi, Dr. Tracy O'Connor
Therapeutic aminoterminal prion protein modulators
17.06.2010

9.2 Neue Lizenzverträge oder Abtretungsvereinbarungen

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

Kräutler, N (2010): The origin of follicular dendritic cells
Referent/in: Aguzzi, A; Münz, C; Oxenius, A; Pelkmans, L
University of Zurich, Faculty of Science

11.4 Habilitationen

11.5 Lehrbücher, Schulbücher

11.6 Originalarbeiten (referiert)

Bettermann, K; Vucur, M; Haybaeck, J; Koppe, C; Janssen, J; Heymann, F; Weber, A; Weiskirchen, R; Liedtke, C; Gassler, N; Müller, M; de Vos, R; Wolf, M J; Boege, Y; Seleznik, G M; Zeller, N; Erny, D; Fuchs, T; Zoller, S; Cairo, S; Buendia, M A; Prinz, M; Akira, S; Tacke, F; Heikenwalder, M; Trautwein, C; Luedde, T (2010). TAK1 suppresses a NEMO-dependent but NF-kappaB-independent pathway to liver cancer. In: *Cancer Cell* 17(5), 481-496

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2010.03.021>

Bremer, J; Baumann, F; Tiberi, C; Wessig, C; Fischer, H; Schwarz, P; Steele, A D; Toyka, K V; Nave, K A; Weis, J; Aguzzi, A (2010). Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance. In: *Nature Neuroscience* 13(3), 310-318

<http://dx.doi.org/10.1038/nn.2483>

Bremer, J; O'Connor, T; Tiberi, C; Rehrauer, H; Weissenberger, J; Aguzzi, A (2010). Ablation of Dicer from murine Schwann cells increases their proliferation while blocking myelination. In: *PLoS ONE* 5(8), e12450

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012450>

Calella, A M; Farinelli, M; Nuvolone, M; Mirante, O; Moos, R; Falsig, J; Mansuy, I M; Aguzzi, A (2010). Prion protein and Abeta-related synaptic toxicity impairment. In: *EMBO Molecular Medicine* 2(8), 306-314

<http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000082>

Custer, S K; Neumann, M; Lu, H; Wright, A C; Taylor, J P (2010). Transgenic mice expressing mutant forms VCP/p97 recapitulate the full spectrum of IBMPFD including degeneration in muscle, brain and bone. In: *Human Molecular Genetics* 19(9), 1741-1755

<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq050>

Dormann, D; Rodde, R; Edbauer, D; Bentmann, E; Fischer, I; Hruscha, A; Than, M E; Mackenzie, I R A; Capell, A; Schmid, B; Neumann, M; Haass, C (2010). ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt Transportin-mediated nuclear import. In: *The EMBO Journal* 29(16), 2841-2857

<http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2010.143>

Eisele, Y S; Obermüller, U; Heilbronner, G; Baumann, F; Kaeser, S A; Wolburg, H; Walker, L C; Staufenbiel, M; Heikenwalder, M; Jucker, M (2010). Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. In: *Science* 330(6006), 980-982

<http://dx.doi.org/10.1126/science.1194516>

Endt, K; Stecher, B; Chaffron, S; Slack, E; Tchitchek, N; Benecke, A; Van Maele, L; Sirard, J-C; Mueller, A J; Heikenwalder, M; Macpherson, A J; Strugnell, R; von Mering, C; Hardt, W-D (2010). The microbiota mediates pathogen clearance from the gut lumen after non-typhoidal Salmonella diarrhea. In: PLoS Pathogens 6(9), e1001097

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1001097>

Fiesel, F C; Voigt, A; Weber, S S; Van den Haute, C; Waldenmaier, A; Görner, K; Walter, M; Anderson, M L; Kern, J V; Rasse, T M; Schmidt, T; Springer, W; Kirchner, R; Bonin, M; Neumann, M; Baekelandt, V; Alunni-Fabbroni, M; Schulz, J B; Kahle, P J (2010). Knockdown of transactive response DNA-binding protein (TDP-43) downregulates histone deacetylase 6. In: The EMBO Journal 29(1), 209-221

<http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2009.324>

Garbern, J Y; Neumann, M; Trojanowski, J Q; Lee, V M Y; Feldman, G; Norris, J W; Friez, M J; Schwartz, C E; Stevenson, R; Sima, A A F (2010). A mutation affecting the sodium/proton exchanger, SLC9A6, causes mental retardation with tau deposition. In: Brain : a Journal of Neurology 133(Pt 5), 1391-1402

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq071>

Hapfelmeier, S; Lawson, M A E; Slack, E; Kirundi, J K; Stoel, M; Heikenwalder, M; Cahenzli, J; Velykoredko, Y; Balmer, M L; Endt, K; Geuking, M B; Curtiss, R; McCoy, K D; Macpherson, A J (2010). Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. In: Science 328(5986), 1705-1709

<http://dx.doi.org/10.1126/science.1188454>

Hesske, L; Vincenzetti, C; Heikenwalder, M; Prinz, M; Reith, W; Fontana, A; Suter, T (2010). Induction of inhibitory central nervous system-derived and stimulatory blood-derived dendritic cells suggests a dual role for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in central nervous system inflammation. In: Brain : a Journal of Neurology 133(6), 1637-1654

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq081>

Kobayashi, A; Sakuma, N; Matsuura, Y; Mohri, S; Aguzzi, A; Kitamoto, T (2010). Experimental verification of a traceback phenomenon in prion infection. In: Journal of Virology 84(7), 3230-3238

<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02387-09>

Kranich, J; Krautler, N J; Falsig, J; Ballmer, B; Li, S; Hutter, G; Schwarz, P; Moos, R; Julius, C; Miele, G; Aguzzi, A (2010). Engulfment of cerebral apoptotic bodies controls the course of prion disease in a mouse strain-dependent manner. In: Journal of Experimental Medicine 207(10), 2271-2281

<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20092401>

Krasemann, S; Neumann, M E; Geissen, M; Bodemer, W; Kaup, F J; Schulz-Schaeffer, W; Morel, N; Aguzzi, A; Glatzel, M (2010). Preclinical deposition of pathological prion protein in muscle of experimentally infected primates. In: PLoS ONE 5(11), e13906

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013906>

Mackenzie, I R A; Neumann, M; Bigio, E H; Cairns, N J; Alafuzoff, I; Kril, J; Kovacs, G G; Ghetti, B; Halliday, G; Holm, I E; Ince, P G; Kamphorst, W; Revesz, T; Rozemuller, A J M; Kumar-Singh, S; Akiyama, H; Baborie, A; Spina, S; Dickson, D W; Trojanowski, J Q; Mann, D M A (2010). Nomenclature and

nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. In: *Acta Neuropathologica* 119(1), 1-4

<http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>

Mirrione, M M; Konomos, D K; Gravanis, I; Dewey, S L; Aguzzi, A; Heppner, F L; Tsirka, S E (2010). Microglial ablation and lipopolysaccharide preconditioning affects pilocarpine-induced seizures in mice. In: *Neurobiology of Disease* 39(1), 85-97

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2010.04.001>

Oliveira-Martins, J B; Yusa, S I; Calella, A M; Bridel, C; Baumann, F; Dametto, P; Aguzzi, A (2010). Unexpected tolerance of alpha-cleavage of the prion protein to sequence variations. In: *PLoS ONE* 5(2), e9107

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009107>

Peters, R; Wolf, M J; van den Broek, M; Nuvolone, M; Dannenmann, S; Stieger, B; Rapold, R A; Konrad, D; Rubin, A; Bertino, J R; Aguzzi, A; Heikenwalder, M; Knuth, A K (2010). Efficient generation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood in stroma-free liquid culture. In: *PLoS ONE* 5(12), e15689

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015689>

Ritson, G P; Custer, S K; Freibaum, B D; Guinto, J B; Geffel, D; Moore, J; Tang, W; Winton, M J; Neumann, M; Trojanowski, J Q; Lee, V M Y; Forman, M S; Taylor, J P (2010). TDP-43 mediates degeneration in a novel *Drosophila* model of disease caused by mutations in VCP/p97. In: *Journal of Neuroscience* 30(22), 7729-7739

<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5894-09.2010>

Sigurdson, C J; Nilsson, K P R; Hornemann, S; Manco, G; Fernández-Borges, N; Schwarz, P; Castilla, J; Wüthrich, K; Aguzzi, A (2010). A molecular switch controls interspecies prion disease transmission in mice. In: *Journal of Clinical Investigation* 120(7), 2590-2599

<http://dx.doi.org/10.1172/JCI42051>

Sutter, R; Shakhova, O; Bhagat, H; Behesti, H; Sutter, C; Penkar, S; Santuccione, A; Bernays, R L; Heppner, F L; Schüller, U; Grotzer, M; Moch, H; Schrami, P; Marino, S (2010). Cerebellar stem cells act as medulloblastoma-initiating cells in a mouse model and a neural stem cell signature characterizes a subset of human medulloblastomas. In: *Oncogene* 29(12), 1845-1856

<http://dx.doi.org/10.1038/onc.2009.472>

Urwin, H; Josephs, K A; Rohrer, J D; Mackenzie, I R A; Neumann, M; Authier, A; Seelaar, H; Van Swieten, J C; Brown, J M; Johannsen, P; Nielsen, J E; Holm, I E; Dickson, D W; Rademakers, R; Graff-Radford, N R; Parisi, J E; Petersen, R C; Hatanpaa, K J; White, C L; Weiner, M F; Geser, F; Van Deerlin, V M; Trojanowski, J Q; Miller, B L; Seeley, W W; van der Zee, J; Kumar-Singh, S; Engelborghs, S; De Deyn, P P; Van Broeckhoven, C; Bigio, E H; Deng, H X; Halliday, G M; Kril, J J; Munoz, D G; Mann, D M; Pickering-Brown, S M; Doodeman, V; Adamson, G; Ghazi-Noori, S; Fisher, E M C; Holton, J L; Revesz, T; Rossor, M N; Collinge, J; Mead, S; Isaacs, A M (2010). FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. In: *Acta Neuropathologica* 120(1), 33-41

<http://dx.doi.org/10.1007/s00401-010-0698-6>

Van Deerlin, V M; Sleiman, P M A; Martinez-Lage, M; Chen-Plotkin, A; Wang, L S; Graff-Radford, N R; Dickson, D W; Rademakers, R; Boeve, B F; Grossman, M; Arnold, S E; Mann, D M A; Pickering-Brown, S M; Seelaar, H; Heutink, P; van Swieten, J C; Murrell, J R; Ghetti, B; Spina, S; Grafman, J; Hodges, J; Spillantini, M G; Gilman, S; Lieberman, A P; Kaye, J A; Woltjer, R L; Bigio, E H; Mesulam, M; Al-Sarraj, S; Troakes, C; Rosenberg, R N; White, C L; Ferrer, I; Lladó, A; Neumann, M; Kretschmar, H A; Hulette, C M; Welsh-Bohmer, K A; Miller, B L; Alzualde, A; Lopez de Munain, A; McKee, A C; Gearing, M; Levey, A I; Lah, J J; Hardy, J; Rohrer, J D; Lashley, T; Mackenzie, I R A; Feldman, H H; Hamilton, R L; Dekosky, S T; van der Zee, J; Kumar-Singh, S; Van Broeckhoven, C; Mayeux, R; Vonsattel, J P G; Troncoso, J C; Kril, J J; Kwok, J B J; Halliday, G M; Bird, T D; Ince, P G; Shaw, P J; Cairns, N J; Morris, J C; McLean, C A; DeCarli, C; Ellis, W G; Freeman, S H; Frosch, M P; Growdon, J H; Perl, D P; Sano, M; Bennett, D A; Schneider, J A; Beach, T G; Reiman, E M; Woodruff, B K; Cummings, J; Vinters, H V; Miller, C A; Chui, H C; Alafuzoff, I; Hartikainen, P; Seilhean, D; Galasko, D; Masliah, E; Cotman, C W; Tuñón, M T; Martínez, M C C; Munoz, D G; Carroll, S L; Marson, D; Riederer, P F; Bogdanovic, N; Schellenberg, G D; Hakonarson, H; Trojanowski, J Q; Lee, V M Y (2010). Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. In: *Nature Genetics* 42(3), 234-239

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.536>

Waibel, S; Neumann, M; Rabe, M; Meyer, T; Ludolph, A C (2010). Novel missense and truncating mutations in FUS/TLS in familial ALS. In: *Neurology* 75(9), 815-817

<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f07e26>

Weber, A; Boger, R; Vick, B; Urbanik, T; Haybaeck, J; Zoller, S; Teufel, A; Krammer, P H; Opferman, J T; Galle, P R; Schuchmann, M; Heikenwalder, M; Schulze-Bergkamen, H (2010). Hepatocyte-specific deletion of the antiapoptotic protein myeloid cell leukemia-1 triggers proliferation and hepatocarcinogenesis in mice. In: *Hepatology* 51(4), 1226-1236

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23479>

Yu, C E; Bird, T D; Bekris, L M; Montine, T J; Leverenz, J B; Steinbart, E; Galloway, N M; Feldman, H; Woltjer, R; Miller, C A; Wood, E; Grossman, M; McCluskey, L; Clark, C M; Neumann, M; Danek, A; Galasko, D R; Arnold, S E; Chen-Plotkin, A; Karydas, A; Miller, B L; Trojanowski, J Q; Lee, V M Y; Schellenberg, G D; Van Deerlin, V M (2010). The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. In: *Archives of Neurology* 67(2), 161-170

<http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.328>

11.7 Originalarbeiten (nicht referiert)

11.8 Weitere Beiträge (referiert)

Aguzzi, A; Krautler, N J (2010). Characterizing follicular dendritic cells: A progress report. In: European Journal of Immunology 40(8), 2134-2138

<http://dx.doi.org/10.1002/eji.201040765>

Aguzzi, A; O'Connor, T (2010). Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. In: Nature Reviews Drug Discovery 9(3), 237-248

<http://dx.doi.org/10.1038/nrd3050>

Mackenzie, I R A; Rademakers, R; Neumann, M (2010). TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. In: Lancet Neurology 9(10), 995-1007

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70195-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70195-2)

Wolf, M J; Seleznik, G M; Zeller, N; Heikenwalder, M (2010). The unexpected role of lymphotoxin beta receptor signaling in carcinogenesis: from lymphoid tissue formation to liver and prostate cancer development. In: Oncogene 29(36), 5006-1508

<http://dx.doi.org/10.1038/onc.2010.260>

11.9 Weitere Beiträge (nicht referiert)

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
44310607	Dissecting the interplay between immune cells and their stromal niches with innovative transgenic methods	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Schweizerischer Nationalfonds	01.05.2009	30.04.2012	122'388.40	41'220.80
44310608	Understanding peripheral prion pathogenesis	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Schweizerischer Nationalfonds	01.06.2009	31.05.2012	183'195.96	39'643.76
44310609	New biophysical approaches and innovative bioimaging tools for the study of protein misfolding and aggregation diseases	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Schweizerischer Nationalfonds	01.01.2009	31.12.2010	0.00	350'000.00
44310610	Zelluläre und genetische Mechanismen der Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen bei chronischer Hepatitis	PD Dr. Mathias Heikenwälder	PD Dr. Mathias Heikenwälder	Schweizerischer Nationalfonds	01.04.2010	31.03.2013	81'191.64	51'498.37
44313001	FUS as disease protein in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Transgenic mouse models and pathomechanisms	Prof. Dr. Manuela Neumann	Prof. Dr. Manuela Neumann	Schweizerischer Nationalfonds	01.10.2010	30.09.2013	0.00	0.00
Total							386'776.00	482'362.93

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	30.06.2010	0.00	0.00
34310642	Strains, Species and Immunology in Prion Diseases	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Unterkonto von 74310602	01.06.2006	31.12.2009	0.00	0.00

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
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	0.00	0.00
74310602	Strains, Species and Immunology in Prion Diseases	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Commission of the European Communities	01.06.2006	30.11.2009	0.00	0.00
74310603	Protecting the food chain from prions: shaping European priorities through basic and applied research	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Commission of the European Communities	01.10.2009	30.09.2013	161'637.95	37'453.69
74310604	Luminescent polymers for in vivo imaging of amyloid signatures	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Commission of the European Communities	01.11.2009	31.10.2012	207'863.53	87'608.55
74310606	The prion protein in health and disease	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Prof. Dr. Adriano Aguzzi	Commission of the European Communities	01.05.2010	30.04.2015	169'325.52	27'369.51
Total							538'827.00	152'431.75

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
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	32'667.19	0.00
54310609	The molecular mechanism of prion toxicity	Dr. Jeppe Pedersen	Dr. Jeppe Pedersen	Forschung und Nachwuchsförderung der Universität Zürich	01.07.2010	30.04.2011	55'154.76	0.00

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
54313001	Effect of hWT-TDP43 overexpression in transgenic mice: towards a model for FTLD and ALS	Dr. Zoë van Helmond	Dr. Zoë van Helmond	Forschung und Nachwuchsförderung der Universität Zürich	01.07.2010	30.06.2011	18'195.68	10'069.29
Total							106'017.63	10'069.29

13.5 Übrige Drittmittel mit Peer-Review (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
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	74'983.53	0.00
34310648	Molecular dissection of hepatocellular carcinogenesis in mice with chronic hepatitis, a mouse model associated with human hepatocellular carcinoma	Dr. Mathias Heikenwälder	Dr. Mathias Heikenwälder	Oncosuisse	01.02.2008	31.05.2011	109'373.60	14'605.08
34310654	FEBS Long-Term Fellowship Jana Sponarova	Dr. Jana Sponarova	Dr. Jana Sponarova	FEBS Federation of European Biochemical Societies, London, UK	01.01.2010	31.12.2011	62'280.09	0.00
34313002	Functional consequences of mutations in the TARDBP gene associated with amyotrophic lateral sclerosis	Prof. Dr. Manuela Neumann	Prof. Dr. Manuela Neumann	Synopsis Foundation (ZKB -Einzahler ?)	01.10.2008	31.10.2011	48'566.55	562.25
34313003	Large-scale RNAi screen to identify kinases modulating TDP-43 phosphorylation state	Prof. Dr. Manuela Neumann	Prof. Dr. Manuela Neumann	Alzheimer's Drug Discovery Foundation	01.09.2009	31.01.2011	18'141.75	108'242.84
34313004	Charakterisierung pathologischer Modifikationen von TDP-43 und Analyse von transgenen Mausmodellen	Prof. Dr. Manuela Neumann	Prof. Dr. Manuela Neumann	Ludwig-Maximilians-Universität München	01.10.2009	31.07.2011	84'648.70	42'897.29
Total							397'994.22	166'307.46

13.6 Drittmittel ohne Peer-Review (CHF)

Anzahl Projekte/Konten	Personalaufwand total	Sachaufwand total
10	763'820.10	225'141.10

Bemerkungen

Organigramm

