

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

■ Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html

■ Keywords: Mikrobiologie, Krankenhaushygiene, Pathogenese, Genomik, Infektionsimmunologie, Mikrobiom, Infektion

Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labordiagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne. Am Institut bestehen zurzeit sechs wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbände der MHH eingebunden sind. Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Suerbaum ist die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion sowie das wirtsspezifische Erregerverhalten in *Campylobacter*-Infektionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien, deren Interaktion mit dem Immunsystem, Antibiotika mit einem neuen Wirkprinzip in Mausmodellen für Pneumonie sowie im Bereich des Komplementsystems die Immunbiologie der Anaphylatoxine und ihrer Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen. Die von Herrn Prof. Dr. Franz-Christoph Bange geleitete Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger sowie zu systematischen umfassenden Interventionen durch. Der Schwerpunkt von Prof. Dr. Dirk Hofreuters Forschungsarbeiten sind die Auswirkungen metabolischer Unterschiede bei *Campylobacter jejuni* und verwandten Spezies auf den Infektionsverlauf sowie die Persistenz in verschiedenen Wirtsorganismen. Prof. Dr. Guntram Graß hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Medizinische Mikrobiomforschung“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten sind Wirt-Pathogen-Mikrobiota Interaktionen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mathias Hornef arbeitete bis zum Umzug an das Universitätsklinikum der RWTH nach Aachen im Februar 2015 am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der MHH. Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind die Interaktion zwischen kommensalen und pathogenen Mikroorganismen und dem Darmepithel mit besonderem Fokus auf die Situation im angeborenen Wirt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Rolle von Glykosyltransferasen bei der Suszeptibilität gegenüber Salmonellen

Salmonellen gehören zu den wichtigsten Erregern von gastrointestinalen Infektionen. Es gibt mehr als 2600 verschiedene Serovare der Spezies *Salmonella enterica*. Die sogenannten nicht-typhoidalen Serovare (z.B. die Serovare *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* oder *S. Infantis*) verursachen meist lokale Darmentzündungen mit Durchfall und Erbrechen, wogegen die typhoidalen Serovare (*S. Typhi* und *S. Paratyphi*) systemische und oft lebensbedrohliche Erkrankungen wie Typhus hervorrufen. Während die Durchfallerreger weltweit verbreitet sind, bereiten Typhuserkrankungen vor allem in

Südamerika, Afrika und Südostasien die größten Probleme. Salmonellen werden mit kontaminierten Nahrungsmitteln aufgenommen, penetrieren im Darm die stark glykosylierte Mukusschicht und invadieren mit Hilfe von Adhesinen und Virulenzfaktoren in die Epithelzellen des Wirts. Infektionen mit Salmonellen sind meist selbstlimitierend, wobei manche Serovare allerdings auch chronisch persistierende Infektionen auslösen können. Die Zusammensetzung der kommensalen intestinalen Mikrobiota spielt eine herausragende Rolle bei der Suszeptibilität gegenüber Infektionen. Die kommensalen Mikroorganismen können dabei schützend sein oder aber eine Infektion begünstigen. Die Glykosylierungsmuster im Mukus und auf den Epithelzellen im Darm beeinflussen diese Zusammensetzung der kommensalen Bakterien und Glykane spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogen-Wirts-Interaktion. Die meisten Blutgruppen-verwandten Glykosyltransferasen werden nicht nur im Blutgefäßsystem sondern auch im Darm exprimiert. Die Expression der Glykosyltransferase β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (B4galnt2) ist gewebsspezifisch variabel in Wildmäusen, d.h. sie wird entweder im Blutgefäßsystem oder im Darm gebildet. B4galnt2 ist verantwortlich für die Bildung der Sd(a) und Cad Blutgruppenantigene, indem es einen terminalen N-Acetylgalaktosaminrest an Glykoproteine anhängt. Beim Menschen ist B4galnt2 bei Patienten mit Kolonkarzinom stark herunterreguliert, was mit einer verstärkten Metastasierung einhergeht. Bei Mäusen führt die Expression im Blutgefäßsystem zur Glykosylierung des von Willebrand Faktors, wodurch dieser schneller abgebaut wird. Dies hat zur Folge, dass die betroffenen Mäuse eine Bluterkrankheit ausbilden, was einen starken Selektionsnachteil bedeutet. Unsere Hypothese ist, dass durch unterschiedliche gewebsspezifische B4galnt2-Expression die Suszeptibilität gegenüber enteropathogenen Bakterien verändert wird. Um diese Frage zu beantworten, haben wir ein etabliertes Modell der *Salmonella enterica* serovar Typhimurium-induzierten Kolitis benutzt.

Zuerst stellten wir fest, dass Mucin-2, das Hauptmucin im Dickdarm, von B4galnt2 glykosyliert wird, die Dicke der Mukusschicht und die Barriereintegrität aber von der B4galnt2-Expression unabhängig ist.

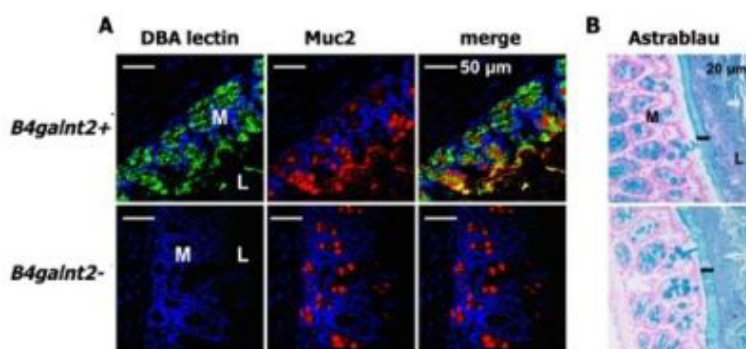


Abb. 1: Expression von B4galnt2 führt zur Glykosylierung von Mucin-2 im Darm. A. Immunfluoreszenzfärbung mit dem Lectin *Dolichus Biflorus* Agglutinin (färbt spezifisch GalNAc, grün), Muc-2 (Hauptbestandteil der Mukusschicht, rot) und Zellkernmarker DAPI (blau). Zu sehen ist eine teilweise Ko-lokalisierung von Muc-2 und DBA-lectin und die Abwesenheit der GalNAc Reste in den B4galnt2-defizienten Mäusen. B. Die B4galnt2-Expression hat keinen Einfluss auf die Mukusdicke. Astrablaufärbung des Mukus in Carnoy's-Lösung fixiertem Gewebe zeigt die Becherzellen in der Mukosa (M) und die innere Mukusschicht im Lumen (L). Aus Rausch, Steck et al., *PLoS Pathogens*, 2015

Des Weiteren fanden wir, dass Mäuse, die kein B4galnt2 im Darmepithel exprimieren, resistenter gegenüber einer Salmonelleninfektion sind als Mäuse, die B4galnt2 im Blutgefäßsystem oder gar nicht exprimieren. Die verminderte Entzündung im Darm der B4galnt2-defizienten Mäuse war auch begleitet von einer geringeren Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und einer schwächer ausgebildeten Einwanderung von Immunzellen in den infizierten Darm. Des Weiteren fanden wir heraus, dass sich die Zusammensetzung der Mikrobiota in Abhängigkeit der gewebsspezifischen Expression von B4galnt2 ändert. Hierbei zeigte sich, dass die Diversität der Bakteriengemeinschaft stark vom Genotyp der Tiere abhängt. Auch ist die Gemeinschaft in den B4galnt2-defizienten Mäusen stabiler (höhere „community resistance“) als in den Wildtyp-Mäusen, was mit einer niedrigeren Entzündung korreliert.

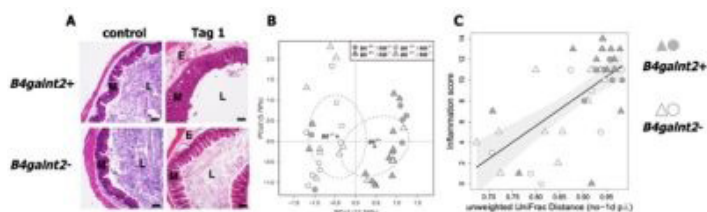


Abb. 2: Die veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota in B4galnt2-defizienten Mäusen führt zu einer gesteigerten Resistenz gegenüber Infektionen mit *Salmonella Typhimurium*. A. H&E Färbung eines Darmschnitts an Tag 1 nach Infektion zeigt eine starke Entzündung in Wildtyp-Mäusen (B4galnt2+), die gekennzeichnet ist durch die Gegenwart von nekrotischen Epithelzellen im Lumen (L), einer teilweisen Zerstörung der Kryptenarchitektur und Einwanderung von Makrophagen und Neutrophilen in die Mukosa (M) sowie Ödembildung in der Submukosa (E). B. Die Beta-Diversität der Bakteriengemeinschaften ist abhängig vom B4galnt2 Genotyp. Principle Coordinate Analysis (unweighted UniFrac) der Mikrobiota von Wildtyp and B4galnt2-defizienten Geschwistertieren. C. Die „community resistance“ vom Zeitpunkt bevor Infektion zum Tag 1 nach Infektion ist stärker in B4galnt2-defizienten Mäusen (d.h. kleineres Δ unweighted UniFrac). Außerdem korreliert die niedrige „community resistance“ in Wildtyp Mäusen stark mit erhöhter Entzündung. Aus Rausch, Steck et al., PLoS Pathogens, 2015

Um zu zeigen, ob die veränderte Glykosylierung alleine oder aber die veränderte Mikrobiotakomposition für die erhöhte Resistenz in B4galnt2-defizienten Tieren verantwortlich war, führten wir Fäkaltransplantationen durch. Dazu wurden frische Kotproben von Wildtyp und B4galnt2-defizienten Tieren entnommen und das Homogenisat in keimfreie C57Bl/6 Mäuse gegeben. Dabei siedelt sich die unterschiedliche Mikrobiota in den Tieren mit gleichem Glykosylierungshintergrund an. Nach drei Wochen bildet sich eine normale Mukusschicht, die in den keimfreien Mäusen nur unvollständig ausgebildet ist, und eine stabile Mikrobiota. Infektion der transplantierten Tiere mit *Salmonella* zeigte, dass die glykosylierungsabhängige Zusammensetzung der Mikrobiota ausschlaggebend für die erhöhte Resistenz der B4galnt2-defizienten Tiere ist.

Unsere Ergebnisse zeigen, welche herausragende Rolle spezifische Glykane für die Zusammensetzung der Mikrobiota und für die Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Infektionen spielen.

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baines, John (Prof. Dr. rer. nat.), CAU Kiel und Max-Planck Institut für Evolutionsbiologie, Plön; Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Vallance, Bruce (Prof. Dr. rer. nat.), University of British Columbia, Vancouver; Johnsen, Jill (Prof. Dr. rer. nat.), Puget Sound Blood Center, Seattle; Förderung: DFG SPP 1656 Gr 2666/5-1

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Mycobacterial adaptation to environmental changes during chronic infection

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A7

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 02.802 Preclinical test station: using in vitro and in vivo models for advancing anti-TB therapy

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Rolf (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Saarbrücken; Herrmann, Jennifer (Dr. rer. nat.), HZI, Saarbrücken; Stadler, Marc (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Hölcher, Christopher (Prof. Dr. rer. nat.), FZ Borstel; Richter, Elvira (PD Dr. rer. nat.), FZ Borstel; Förderung: BMBF, HZI

Identifizierung und Charakterisierung von mykobakteriellen Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kliniken der MHH; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e.V.

VerhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie (PSYGIENE) im Rahmen der Ressortforschung "Antibiotika-resistenz, Hygiene und Nosokomiale Infektionen"

■ Projektleitung: Chaberny, Iris (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.), Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH; Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH; Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

The role of blood-group related glycosyltransferases in shaping diversity of the intestinal microbiota and susceptibility to inflammation

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baines, John (Prof. Dr. rer. nat.), CAU Kiel und Max-Planck Institut für Evolutionsbiologie, Plön; Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Vallance, Bruce (Prof. Dr. rer. nat.) University of British Columbia, Vancouver; Johnsen, Jill (Prof. Dr. rer. nat.), Puget Sound Blood Center, Seattle; Förderung: DFG SPP 1656 Gr 2666/5-1

Molecular and cellular characterization of Salmonella enterica serovar infantis pathogenicity

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gal-Mor, Ohad (Dr. rer. nat.), Sheba Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel; Förderung: German Israeli Foundation for Scientific Research and Development

The role of peptide catabolism on the colonization and growth dynamics of Campylobacter jejuni

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik, TU Braunschweig; Tegge, Werner (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Bertram, Ralph (Dr. rer. nat.), Abteilung für Mikrobielle Genetik, Universität Tübingen; Sharma, Cynthia (Dr. rer. nat.), Zentrum für Infektionsforschung, Universität Würzburg; Eisenreich, Wolfgang (PD Dr. rer. nat.), Fakultät für Chemie, TU München; Valentin- Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG NV

Interferon mediated intestinal epithelial gene expression under homeostatic and inducible conditions

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE; Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, IRTG 1273/3 Auslauffinanzierung

Host modulatory factors of Helicobacter sp.

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH; Masucci, Maria (Prof., M.D., Ph.D.), Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; Terradot, Laurent (Ph.D.), IBCP Université Lyon; Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Strukturbiochemie, MHH; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt B6

Developing novel inhibitory approaches against colonization and virulence factors of pathogenic epsilonproteobacteria (Campylobacter ssp., Helicobacter pylori), and addressing novel factors of host interaction of H. pylori

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, IRTG 1273/3 Auslauffinanzierung

Characterization of energy tactic abilities of *Helicobacter pylori* and their role in host colonization and gene regulation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Johnson, Mark (Prof., Ph.D.), Watts, Kylie (Prof., Ph.D.), Loma Linda University, USA; McMurry, Jonathan (Prof., Ph.D.), Kennesaw University, USA; Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Mikrobiologie, MHH; Förderung: DFG NV

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.801 Identification of novel inhibitors targeting colonization and virulence of gastrointestinal pathogens

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bilitewski, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Brönstrup, Mark (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Med. Mikrobiologie; Förderung: BMBF, DZIF

Die Rolle von humanen, porcinen und aviären Mustererkennungsrezeptoren in der *Campylobacter*-Infektion

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tedin, Karsten (Dr. rer. nat.), Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Fakultät, LMU München; Rautenschlein, Silke (Prof. Dr. med. vet.), Geflügelklinik, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: Land Niedersachsen MWK, EWI-Zoo Graduiertenprogramm

Entwicklung einer neuen Klasse wirtsgerichteter antimikrobieller Medikamente auf der Grundlage vorliegender RNA-Interferenz-Hochdurchsatzdaten

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Meyer, Michael (Dr. rer. nat.), Rother, Marion (Dr. rer. nat.), Steinbeis Innovation gGmbH, Stuttgart, sowie MPI-IB Berlin; Klebl, Bert (Dr. rer. nat.), Lead Discovery Center GmbH, Dortmund; Förderung: BMWI

Konsiliarlabor Mukoviszidose

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmann, Jörg (Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie, Essen; Schwarz, Carsten (Dr. med.), Christiane Herzog-Zentrum/ Mukoviszidose, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Berlin; Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie, MHH; Müller, Carsten (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie, CF Ambulanz, MHH; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Konsiliarlabor für Mukoviszidose-Bakteriologie im Rahmen des Netzwerkes Mykosen

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tintelnot, Kathrin (Dr. med.), Robert Koch-Institut Berlin; Hamprecht, Axel (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Köln; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Genome and population dynamics during chronic infection with *Helicobacter pylori*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Malfertheiner, Peter (Prof. Dr. med.), Universität Magdeburg; Didelot, Xavier (DPhil.), Imperial College, London; Overmann, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), DSMZ, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A1

Central facility for high-throughput sequencing and bioinformatics

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 900, Zentrales Projekt Z1

Intestinal Microbiota - a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation, Teilprojekt Mutual interactions between the pathobiont *Helicobacter hepaticus* and the mouse intestinal microbiota. Ecology, mechanisms and relevance to the induction of IBD

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof. DVM PhD.), MIT, Cambridge, MA; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: DFG, SPP 1656

Mechanisms of host adaptation during chronic infection with *Helicobacter pylori*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile* (CDIFF), TP 12 Genomic adaptations of *C. difficile*

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)/Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: NMWK über TU Braunschweig (Niedersächsisches Vorab)

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung AD 01.003 Standortkoordination

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.701 CEGIMIR

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stecher, Bärbel (Prof. Dr. rer. nat.), Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians Universität München; Frick, Julia-Stefanie (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.802 Clinical phase I trial for a new vaccine against *Helicobacter pylori*: Batch release and clinical monitoring

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gerhard, Markus (Prof. Dr. med.), TU München; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.803 Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections, WP 1: Multicenter prospective study

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.), Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.001 TTU Koordination

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.803.8.3, Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections, WP3 Gastric microbiota and the risk of gastric cancer in *H. pylori* infected individuals

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.702 Associate professorship Medical Microbiomics

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZ

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.703 Clinical Young Investigator Group

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Azolresistenz von *Aspergillus fumigatus* bei CF-Patienten

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmann, Jörg (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie Universität Essen; Hamprecht, Axel (Dr. med.) - Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Köln

Systematische Analyse von nosokomialen Ausbrüchen

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité Berlin

Originalpublikationen

Bothe M, Dutow P, Pich A, Genth H, Klos A. DXD motif-dependent and -independent effects of the chlamydia trachomatis cytotoxin CT166. *Toxins (Basel)* 2015;7(2):621-637

Boyle EC, Dombrowsky H, Sarau J, Braun J, Aepfelbacher M, Lautenschläger I, Grassl GA. Ex vivo perfusion of the isolated rat small intestine as a novel model of Salmonella enteritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310(2):G55-G63

Dutow P, Wask L, Bothe M, Fehlhaber B, Laudeley R, Rheinheimer C, Yang Z, Zhong G, Glage S, Klos A. An optimized, fast-to-perform mouse lung infection model with the human pathogen Chlamydia trachomatis for in vivo screening of antibiotics, vaccine candidates and modified host-pathogen interactions. *Pathog Dis* 2015;DOI: 10.1093/femspd/ftv120

Eichhorn I, Heidemanns K, Semmler T, Kinnemann B, Mellmann A, Harmsen D, Anjum MF, Schmidt H, Fruth A, Valentin-Weigand P, Heesemann J, Suerbaum S, Karch H, Wieler LH. Highly Virulent Non-O157 Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) Serotypes Reflect Similar Phylogenetic Lineages, Providing New Insights into the Evolution of EHEC. *Appl Environ Microbiol* 2015;81(20):7041-7047

Erchsen TJ, Vonberg RP, Lenzen H, Negm AA, Helfritz FA, Emmanouilidis N, Manns MP, Wedemeyer J, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological Analysis of Fluids in Postsurgical Gastroesophageal Intrathoracic Leaks Obtained by Endoscopy: A New Way to Optimize Antibiotic Therapy. *Digestion* 2015;91(3):202-207

Faber E, Gripp E, Maurischat S, Kaspers B, Tedin K, Menz S, Zuraw A, Kershaw O, Yang I, Rautenschlein S, Josenhans C. Novel Immunomodulatory Flagellin-Like Protein FlaC in Campylobacter jejuni and Other Campylobacteriales. *mSphere* 2015;1(1):e00028

Ferreira RB, Valdez Y, Coombes BK, Sad S, Gouw JW, Brown EM, Li Y, Grassl GA, Antunes LC, Gill N, Truong M, Scholz R, Reynolds LA, Krishnan L, Zafer AA, Sal-Man N, Lowden MJ, Auweter SD, Foster LJ, Finlay BB. A Highly Effective Component Vaccine against Nontyphoidal Salmonella enterica Infections. *MBio* 2015;6(5):e01421-e01415

Fischer S, Klockgether J, Losada PM, Chouvarine P, Cramer N, Davenport CF, Dethlefsen S, Dorda M, Goesmann A, Hilker R, Mielke S, Schönfelder T, Suerbaum S, Türk O, Woltemate S, Wiehlmann L, Tümmler B. Intracloacal genome diversity of the major Pseudomonas aeruginosa clones C and PA14. *Environ Microbiol Rep* 2015;DOI: 10.1111/1758-2229.12372

Ginzel M, Yu Y, Klemann C, Feng X, von Wasielewski R, Park JK, Hornef MW, Torow N, Vieten G, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. The viral dsRNA analogue poly (I:C) induces necrotizing enterocolitis

in neonatal mice. *Pediatr Res* 2015;DOI: 10.1038/pr.2015.261

Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger ER, Salzberger B, Salzer HJF, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z Gastroenterol* 2015;53(5):418-459

Hampel A, Huber C, Geffers R, Spona-Friedl M, Eisenreich W, Bange FC. Mycobacterium tuberculosis Is a Natural Ornithine Aminotransferase (rocD) Mutant and Depends on Rv2323c for Growth on Arginine. *PLoS One* 2015;10(9):e0136914

Hernandez PP, Mahlakoiv T, Yang I, Schwierzeck V, Nguyen N, Guendel F, Gronke K, Ryffel B, Hölscher C, Dumoutier L, Renaud JC, Suerbaum S, Staeheli P, Diefenbach A. Interferon-lambda and interleukin 22 act synergistically for the induction of interferon-stimulated genes and control of rotavirus infection. *Nat Immunol* 2015;16(7):698-707

Horst SA, Itzek A, Klos A, Beineke A, Medina E. Differential Contributions of the Complement Anaphylotoxin Receptors C5aR1 and C5aR2 to the Early Innate Immune Response against Staphylococcus aureus Infection. *Pathogens* 2015;4(4):722-738

Janik K, Bode J, Dutow P, Laudeley R, Geffers R, Sommer K, Glage S, Klos A. Temperature and host cell-dependent changes in virulence of Chlamydia pneumoniae CWL029 in an optimized mouse infection model. *Pathog Dis* 2015;73(1):1-8

Kashani E, Fohse L, Raha S, Sandrock I, Oberdorfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I. A clonotypic Vgamma4Jgamma1/Vdelta5Ddelta2Jdelta1 innate gammadelta T-cell population restricted to the CCR6(+)/CD27(-) subset. *Nat Commun* 2015;6:6477

Lindner C, Thomsen I, Wahl B, Ugur M, Sethi MK, Friedrichsen M, Smoczek A, Ott S, Baumann U, Suerbaum S, Schreiber S, Bleich A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Hazanov H, Mehr R, Boysen P, Rosenstiel P, Pabst O. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015;16(8):880-888

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Intensive care physicians' and nurses' perception that hand hygiene prevents pathogen transmission: Belief strength and associations with other cognitive factors. *J Health Psychol* 2015;DOI: 10.1177/1359105315595123

Montano V, Didelot X, Foll M, Linz B, Reinhardt R, Suerbaum S, Moodley Y, Jensen JD. Worldwide Population Structure, Long Term Demography, and Local Adaptation of Helicobacter pylori. *Genetics* 2015;200(3):947-963

Müller F-M, Bend J, Huttegger I, Möller A, Schwarz C, Abele-Horn M, Ballmann M, Bargon J, Baumann I, Bremer W, Bruns R, Brunsmann F, Fischer R, Geidel C, Hebestreit H, Hirche TO, Hogardt M, Illing S, Koitschev A, Kohlhäufel M, Mahlberg R, Mainz JG, Pfeiffer-Auler S, Puderbach M, Riedler J, Schulte-Hubbert B, Sedlacek L, Sitter H, Smaczny C, Staab D, Tümmler B, Vonberg R-P, Wagner TOF, Zerlik J, Rietschel E. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(6):590-599

Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000

Pilloux L, Casson N, Sommer K, Klos A, Stehle JC, Pusztaszeri M, Greub G. Severe pneumonia due to *Parachlamydia acanthamoebae* following intranasal inoculation: A mice model. *Microbes Infect* 2015;17(11-12):755-760

Rausch P, Steck N, Suwandi A, Seidel JA, Künzel S, Bhullar K, Basic M, Bleich A, Johnsen JM, Vallance BA, Baines JF, Grassl GA. Expression of the Blood-Group-Related Gene B4galnt2 Alters Susceptibility to Salmonella Infection. *PLoS Pathog* 2015;11(7):e1005008

Rücker N, Billig S, Bückler R, Jahn D, Wittmann C, Bange FC. Acetate Dissimilation and Assimilation in *Mycobacterium tuberculosis* Depend on Carbon Availability. *J Bacteriol* 2015;197(19):3182-3190

Schaubeck M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, Bergen MV, Bleich A, Haller D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut* 2016;65(2):225-237

Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, Albert F, Peter S, Wurstl B, Wagner S, Klotz M, Becker A, Haase G, Laniado G, Kahl B, Suerbaum S, Seibold M, Tintelnot K. Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cyst Fibros* 2015;14(2):237-241

Selle J, Asare Y, Köhncke J, Alampour-Rajabi S, Shagdarsuren G, Klos A, Weber C, Jankowski J, Shagdarsuren E. Atheroprotective role of C5ar2 deficiency in apolipoprotein E-deficient mice. *Thromb Haemost* 2015;114(4):848-858

Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+) TCRalpha-beta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725

Voigtlander T, Leuchs E, Vonberg RP, Solbach P, Manns MP, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect* 2015;70(5):483-490

von Lengerke T, Lutze B, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, Chaberny IF. Psychosocial determinants of self-reported hand hygiene behaviour: a survey comparing physicians

and nurses in intensive care units. *J Hosp Infect* 2015;91(1):59-67

Vorwerk H, Huber C, Mohr J, Bunk B, Bhuju S, Wensel O, Spröer C, Fruth A, Flieger A, Schmidt-Hohagen K, Schomburg D, Eisenreich W, Hofreuter D. A transferable plasticity region in *Campylobacter coli* allows isolates of an otherwise non-glycolytic food-borne pathogen to catabolize glucose. *Mol Microbiol* 2015;98(5):809-830

Yang BH, Hagemann S, Mamareli P, Lauer U, Hoffmann U, Beckstette M, Föhse L, Prinz I, Pezoldt J, Suerbaum S, Sparwasser T, Hamann A, Floess S, Huehn J, Lochner M. Foxp3+ T cells expressing RORgamma represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.74

Übersichtsarbeiten

Zhang K, Hornef MW, Dupont A. The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. *Cell Microbiol* 2015;17(11):1561-1569

Abstracts

2015 wurden 64 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bindseil, Alexander Christian (Dr. med. dent.): Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* Punkt-Prävalenzstudie in einem deutschen Universitätsklinikum.

Köster, Eike Christian (Dr. med.): Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* Epidemiologie nosokomialer Transmissionen und Epidemiestamm-assoziiierter Infektionen an einem Universitätskrankenhaus mit Hilfe der spa-Typisierung.

Mohr, Juliane (Dr. rer. nat.): Characterizing the metabolism of *Campylobacter* and its influence on host interaction.

Schulke, Claudia Theresia (Dr. rer. biol. hum.): Effekte der Implementierung einer gesteuerten antibakteriellen Therapie (Antibiotic Stewardship) auf die Versorgung von Patienten einer chirurgischen Intensivstation eine retrospektive Fall-Kontrollstudie.

Torow, Natalia (Dr.rer.nat.): Active suppression of intestinal CD4+TCR α β + T lymphocyte maturation during the postnatal period.

Vorwerk, Hanne (Dr. rer. nat.): Analysis of the nutritional and metabolic requirements that contribute to the proliferation of the food-borne pathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*.

Weiner, Viktoria (Dr. med.): Aspergillose-Surveillance und Erfassung antimykotischer Substanzen an einem Universitätsklinikum.

Master

Fazel Modares, Nastaran (M.Sc.): The response of the neonatal epithelium to bacterial challenge.

Wissenschaftspreise

Solbach, Philipp (Dr. med.): 2. Preis bei der Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie e.V. mit der Kasuistik „Gutes Aussehen“ - Nicht um jeden Preis.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim MHH-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Sommersemester 2015 für das 3. Studienjahr.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim AStA-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Sommersemester 2015 für das 3. Studienjahr.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften; Mitglied der Academia Europaea; Mitglied des Wiss. Beirats des Robert Koch-Instituts; Sprecher des IRTG 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“ der MHH und des Karolinska-Instituts, Stockholm; Mitglied des Wiss. Beirats des Zentrums für Infektionsforschung der Universität Würzburg (ZINF); Mitglied des Wiss. Beirats der BMBF-Fördermaßnahme Medizinische Infektionsgenomik; Mitglied des Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomforschung; Sprecher des Standorts "Hannover-Braunschweig" im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Ringversuchsleiter INSTAND e.V.; Editor-in-Chief des International Journal of Medical Microbiology; Editorial Board Member Scientific Reports (Nature Publishing Group).

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.): Mitglied im „Netzwerk Zukunft Hygiene“; Mitglied im „MRSA Plus Netzwerk“, Region Hannover; Benannter Prüfer für die „Kurse zum technischen Sterilisationsassistenten für Fachkunde I + II, Endoskopie, Ärztliche Praxis sowie Zahnärztliche Praxis“ am Braunschweiger Studieninstitut für Gesundheitspflege.

Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.): Vorstandsmitglied der Fachgruppe 'Microbiota, Probiota und Wirt' der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Editorial Board Mitglied von Frontiers in Molecular Innate Immunity.

Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gutachter für die A. von Humboldt Foundation; Gutachter für das BMBF im ERANet InfectERA (EU-Verbund); Gutachter für das Institut Pasteur, Frankreich; Gutachter Agence Nationale de Recherche (ANR, Frankreich); Mitglied im Vorstand des Graduiertenprogramms ZIB (Zentrum für Infektionsbiologie) der Hannover Biomedical Research School (im Exzellenzcluster HBRS-MHH); Mitglied im Vorstand des Graduiertenkollegs (DFG) IRTG 1273; Koordinatorin des Moduls Mikrobiologie II (für Naturwissenschaftler) im Bachelorstudiengang "Biologie" des ZEB Hannover; Koordinatorin des Moduls Medizinische Mikrobiologie (für Naturwissenschaftler) im Masterstudiengang "Biomedizin" der HBRS/MHH; Editorial Board Mitglied von PeerJ (Academic Editor).

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Solbach, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Perioperative Prophylaxe“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Associate Editor für BMC Infectious Diseases.

Ziesing, Stefan (Dr. med.): Stellvertretender Leiter Ringversuch Bakteriologie INSTAND e.V.; Mitglied der RiliBÄK-Kommission bei der Bundesärztekammer zu den Teilen B3 und D3; Mitglied der Lenkungsgruppe des Nationalen Antibiotika-Sensivitätstest-Komitees (NAK).