

# INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

## LEHRSTUHL FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

KOMMISSARISCHER DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. KLAUS RITTER

### WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS

#### C3-PROFESSUR FÜR VIROLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. KLAUS RITTER

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 3,5

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 9- (DAVON 3,0 WISS.)

### 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken (Dr. M. van der Linden, Dr. M. Imöhl, Prof. Dr. R. Reinert (beurlaubt), Dipl.-Ing. Biotech. FH Christiane Heeg, Dipl.-Biol. FH N. Levina, Dipl.-Ing. Biotech. FH Nina Schade):

Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) dient medizinisch-mikrobiologischen Laboratorien und den Gesundheitsbehörden in Deutschland als zentrales Beratungs- und Speziallabor auf dem Gebiet von Infektionen durch Pneumokokken und alle anderen Streptokokken. Es werden bundesweit zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt. Bei Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) werden Surveillance Studien bei Kindern und Erwachsenen bezüglich der Auswirkung der Pneumokokken-Konjugatimpfung auf invasive Pneumokokken-Erkrankungen durchgeführt. Desweiteren werden auch die Effekte auf nicht-invasive Erkrankungen wie z.B. Otitis Media, und der Einfluss der Impfung auf die Trägerrate untersucht. Bei Gruppe A Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*) werden Isolate von invasiven Erkrankungen aus Deutschland gesammelt. In diesem Zusammenhang werden über das übliche hinausgehende Typisierungen (Serotypisierung, M-Typisierung) vorgenommen. Desweiteren werden verschiedene genotypische Marker untersucht (*emm*-Gen, *cps*-Gen, *ply*-Gen, *sic*-Gen, *vir*-Regulon), sowie Multi Locus Sequence Typing (MLST) durchgeführt. Die Beobachtung der Resistenzrate gehört sowohl bei *S. pneumoniae* als auch bei *S. pyogenes* zu den Schwerpunkten des NRZs. Hierzu werden standardisiert die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bestimmt, und phenotypische und genotypische Resistenzmarker (*erm*-Gen, *mef*-Gen) nachgewiesen. Das NRZ wird vom Bundesministerium für Gesundheit (Robert Koch-Institut) unterstützt. Im Rahmen eines EU-finanzierten Projektes (CAREPNEUMO) werden Untersuchungen zur Resistenzrate von *S. pneumoniae*-Isolaten aus Deutschland durchgeführt. Das NRZ unterstützt externe Institutionen im Rahmen von Projekten bei der Serotypisierungen von Pneumokokken.

Epidemiologie von invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) (Dr. M. van der Linden, Dr. M. Imöhl):

Im Rahmen zweier Studien wird der Effekt der Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern unter zwei Jahren auf IPE bei Kindern und Erwachsenen (Herdenimmunität) untersucht. Nach der allgemeinen Einführung der Impfung von Kindern bis zum Alter von zwei Jahren mit dem 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in Deutschland werden die Inzidenzen invasiver Pneumokokken-Infektionen bei Kindern und Erwachsenen gezielt ermittelt.

Molekulare Epidemiologie von Streptokokkeninfektionen (Dr. M. van der Linden, Dr. M. Imöhl)

Im Rahmen verschiedener Studien wird die molekulare Epidemiologie bei Pneumokokken- und *Streptococcus pyogenes*-Infektionen in Deutschland untersucht. Dabei wird neben der Epidemiologie auch die Antibiotikaresistenz untersucht.

Antibiotika-Resistenz bei Streptokokken (Dr. M. van der Linden, Dr. M. Imöhl):

Epidemiologische Untersuchungen zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen, insbesondere bei Pneumokokken und *S. pyogenes*, in Deutschland.

Pneumokokken-Pathogenese (Dr. M. van der Linden, Dipl.-Ing. C. Heeg)

Im Rahmen von zwei Genom-Projekten über *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pseudopneumoniae* wird mittels Vergleich beider Genome die Bedeutung neuer Pathogenitätsmechanismen untersucht. Die Untersuchung von *Streptococcus pseudopneumoniae* im Maus-Modell erfolgt in Zusammenarbeit mit Tim Mitchell (UK).

Akute Otitis Media (AOM) bei Kindern (Dr. M. van der Linden, Dr. M. Imöhl)

Im Rahmen einer Studie zur Ätiologie der akuten Otitis media (AOM) bei Kindern werden Serotypisierungs- und Antibiotikaresistenzanalysen von Mittelohrerguss-Isolaten durchgeführt. Gleichzeitig wird der Pneumokokkenträgerstatus bestimmt.

Pneumokokkenträgerstatus bei gesunden Kindern in Deutschland (Dr. M. van der Linden, Dr. M. Imöhl)

Im Rahmen dieser Studie wird der Trägerstatus bezüglich Pneumokokken bei gesunden Kindern über einen Zeitraum von fünf Jahren hinweg untersucht.

Optimierung der mikrobiologischen Diagnostik bei Mukoviszidose-Patienten (Prof. Dr. G. Haase):

Optimierung der mikrobiologischen Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Pilze. Stammhaltung und Charakterisierung der bei diesen Patienten isolierten Mikroorganismen.

Analyse von schwarzen Biofilmen in Trinkwasserassoziierten Habitaten (Dipl.-Biol. G. Heinrichs, Prof. Dr. G. Haase):

Im Rahmen dieses Projektes soll die Zusammensetzung von schwarzen Biofilmen und deren potentielle Bekämpfung untersucht werden. Schwerpunkt der Analyse liegt bei den Schwärzepilzen und deren ggf. vorhandenen gesundheitlichen Gefährdungspotential.

Candida albicans-Adhärenz (PD Dr. H. Peltroche-Llacsahuanga):

Untersuchung des Wachstumsverhaltens von *C. albicans*-Mutanten in Adhärenz- und Biofilm-Assays (in Kooperation mit Prof. Dr. J. Ernst und Dipl.-Biol. S. Prill, Univ. Düsseldorf).

Parodontale Bakterien (Bereich Orale Mikrobiologie und Immunologie, Prof. Dr. G. Conrads, Prof. Dr. F. Lampert, Dr. H.-P. Horz):

In dem mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und der Klinik f. Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde verbundenen Lehr- und Forschungsgebiet werden die Beteiligung oraler Bakterien an Parodontitis und Karies, deren taxonomische Einordnung und deren Diagnose mit molekularbiologischen Methoden bearbeitet. (Siehe gesonderten Bericht der Professur f. Orale Mikrobiologie und Immunologie.)

Aufklärung der Funktion EBV-kodierter Gene (Prof. Dr. K. Ritter, Dipl.-Biol. Janine Mühe):

Mit Hilfe eines selbst entwickelten Mutagenesesystems auf der Basis von Transposonmutagenese wird eine Kollektion von Mutanten geschaffen. Diese Mutanten werden zur Aufklärung der Funktion der bisher hauptsächlich unbekanntenen EBV-Gene genutzt. Der Schwerpunkt liegt auf der Funktion des membranständigen Proteinkomplexes BDLF2/BMRF2.

Endozytose des Epstein-Barr Virus und seines Rezeptors (Prof. Dr. K. Ritter, PD Dr. A. Krüttgen)

Die Aufnahme des Epstein-Barr Virus in die Wirtszelle erfolgt nach Bindung an den Komplementrezeptor 2 (CR2, CD21) durch Endozytose. Mit Hilfe biochemischer und zellbiologischer Methoden wird der Vorgang der Internalisierung untersucht; Ziel: Blockade der Virusaufnahme.

Neolactogangliosid LM1-induzierte Beendigung der viralen Latenz in Epstein-Barr Virus-infizierten Tumorzellen (Prof. Dr. K. Ritter)

Das Gangliosid LM1 übt im Gegensatz zum viralen Zta-Protein eine anhaltende Arretierung des Zellzyklus in der G1/G0 aus. Als Folge resultiert eine lytische Virusvermehrung. Jede Zelle eines NPC ist latent mit EBV infiziert. Mit LM1 kann die virale Latenz beendet und die lytische Virusvermehrung aktiviert werden mit dem Resultat einer Tumorerstörung.

**2. DRITTMITTEL****2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel****Medizinische Mikrobiologie****P 1: Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
Förderer: Wyeth Pharma, Münster  
Bewilligungszeitraum: 01.01.2008 – 30.06.2014  
FSP der Fakultät: kein FSP

**P 2: Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei Erwachsenen**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
Förderer: Wyeth Pharma, Münster  
Bewilligungszeitraum: 01.01.2004 - 31.01.2015  
FSP der Fakultät: kein FSP

**P 3: AOM Studie**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
Förderer: Wyeth Pharma, Münster  
Bewilligungszeitraum: 27.10.2008 - 31.12.2011  
FSP der Fakultät: kein FSP

**P 4: Carriage Studie**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
Förderer: Wyeth Pharma, Münster  
Bewilligungszeitraum: 16.12.2008 - 31.12.2013  
FSP der Fakultät: kein FSP

**P 5: CAREPNEUMO EU Projekt**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
Förderer: 7th Framework Program European Union  
Bewilligungszeitraum: 01.03.2009 - 28.02.2012  
FSP der Fakultät: kein FSP

**P 6: Mykologische Analyse von schwarzen Biofilmen im Bereich von Trinkwasseranlagen**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Haase  
Förderer: Rhein Energie AG, Köln  
Bewilligungszeitraum: 15.09.2008 - 4.09.2011  
Kooperationen: Frau Dr. Hübner, Wasserlabor Rhein Energie AG, Köln; AG Prof. Dr. de Hoog, CBS, Utrecht, NL  
FSP der Fakultät: kein FSP

**P 7: Antibiotika**

Projektleiter: PD Dr. H. Peltroche  
 Förderer: Industrie  
 Bewilligungszeitraum: 05.09.2001 – 31.12.2009  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 8: NRZ-Streptokokken**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
 Förderer: Robert Koch-Institut  
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2011 – 31.12.2011  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 9: NRZ-Streptokokken**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
 Förderer: Robert Koch-Institut  
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2011 – 31.12.2011  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 10: Pneumokokken**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
 Förderer: SanofiPasteurMSD  
 Bewilligungszeitraum: 07.03.2011 – 31.12.2012  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 11: Pneumokokken**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
 Förderer: Glaxo Smith Kline GmbH  
 Bewilligungszeitraum: 14.10.2008 – 31.12.2010  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 12: Pneumokokken-HNO**

Projektleiter: Dr. van der Linden  
 Förderer: Wyeth Pharma, Münster  
 Bewilligungszeitraum: 09.05.2007 – 31.12.2008  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**3. PUBLIKATIONEN****3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline**

- [1] Bley C, van der Linden M, Reinert RR (2011) *mef(A)* is the predominant macrolide resistance determinant in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in Germany. *Int J Antimicrob Agents*.37:425-31 (IF 4,128)
- [2] Croucher NJ, Harris SR, Fraser C, Quail MA, Burton J, van der Linden M, McGee L, von Gottberg A, Song JH, Ko KS, Pichon B, Baker S, Parry CM, Lambertsen LM, Shahinas D, Pillai DR, Mitchell TJ, Dougan G, Tomasz A, Klugman KP, Parkhill J, Hanage WP, Bentley SD (2011) Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science*.331:430-4 (IF 31,201)
- [3] Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P, van der Linden M, Marques A, Salleras L, Samson SI (2011) Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines*.10:1143-67 (IF 4,251)
- [4] Imöhl M, van der Linden M, Reinert RR, Ritter K (2011) Invasive group A streptococcal disease and association with varicella in Germany, 1996-2009. *FEMS Immunol Med Microbiol*.62:101-9 (IF 2,441)
- [5] Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M (2011) Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.30:1561-9 (IF 2,859)
- [6] Kraus S, Kleines M, Albers J, Blohm L, Piechotta G, Püttmann C, Barth S, Nährung J, Nebling E (2011) Quantitative measurement of human anti-HCV Core immunoglobulins on an electrical biochip platform. *Biosens Bioelectron*.26:1895-901 (IF 5,602)
- [7] Krüttgen A, Razavi S, Imöhl M, Ritter K (2011) Real-time PCR assay and a synthetic positive control for the rapid and sensitive detection of the emerging resistance gene New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase-1 (*bla(NDM-1)*). *Med Microbiol Immunol (Berl)*.200:137-41 (IF 3,833)
- [8] Krüttgen A, Scheithauer S, Häusler M, Kleines M (2011) First report of an autochthonous Hepatitis E virus genotype 3 infection in a 5 month old female child in Germany. *J Clin Virol*.50:175-176 (IF 3,969)
- [9] Pletz MW, van der Linden M, von Baum H, Duesberg CB, Klugman KP, Welte T, CAPNETZ study group, Kunitz F, Schmidt-Ioanas M, Lode H, Bauer T, Kuhnke A, Schlosser B, Rohde G, Pletz M, Dalhoff K, Pischke S, Schuebel N, Huntemann I, Lorenz J, Klante T, Schaberg T, Voigt K, Krueger S, Schumann C, Jany B, Ziegler U (2011) Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistance precursor strains in *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage. *Int J Med Microbiol*.301:53-7 (IF 4,173)
- [10] Rudolf D, Michaylov N, van der Linden M, Hoy L, Klugman KP, Welte T, Pletz MW, CAPNETZ Study Group, Krüger S, Stolz D, Suttorp N, Schütte H, Tessmer A, Martus P, Bauer T, Hecht J, Pankow W, Lies A, Thiemig D, Hauptmeier B, Wede D, Suermann M, Ewig S, Prediger M, Zobel K, Rademacher J, Barten G, Gosman L, Kröner W, Bals R, Dalhoff K, Heyer P, Rohde GG, Petermann W, Buschmann H, Kröning R, Aydın Y, Schaberg T, Hering I, Marre R, Schumann C, von Baum H, Illmann T, Wallner M, Burghuber O, Rainer G (2011) International pneumococcal clones match or exceed the fitness of other strains despite the accumulation of antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*.55:4915-7 (IF 4,841)

- [11] Rückinger S, van der Linden M, Siedler A, von Kries R (2011) Potential benefits from currently available three pneumococcal vaccines for children--population-based evaluation. *Klin Padiatr.*223:61-4 (IF 1,772)
- [12] Skoczyska A, Sadowy E, Bojarska K, Strzelecki J, Kuch A, Golebiewska A, Wasko I, Forys M, van der Linden M, Hryniewicz W, Participants of laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet) (2011) The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine.*29:2199-205 (IF 3,766)
- [13] Tappe D, Schulze MH, van der Linden M, Ziegler U, Müller A, Stich A (2011) Travel-related Streptococcal toxic shock syndrome caused by emm type 78 *Streptococcus pyogenes*. *J Clin Microbiol.*49:3094-5 (IF 4,153)
- [14] Uciechowski P, Imhoff H, Lange C, Meyer CG, Browne EN, Kirsten DK, Schröder AK, Schaaf B, Al-Lahham A, Reinert RR, Reiling N, Haase H, Hatzmann A, Fleischer D, Heussen N, Kleines M, Rink L (2011) Susceptibility to tuberculosis is associated with TLR1 polymorphisms resulting in a lack of TLR1 cell surface expression. *J Leukoc Biol.*90:377-88 (IF 4,992)
- [15] Witznath M, Pache F, Lorenz D, Koppe U, Gutbier B, Tabeling C, Reppe K, Meixenberger K, Dorhoi A, Ma JT, Holmes A, Trendelenburg G, Heimesaat MM, Bereswill S, van der Linden M, Tschopp J, Mitchell TJ, Suttorp N, Opitz B (2011) The NLRP3 Inflammasome Is Differentially Activated by Pneumolysin Variants and Contributes to Host Defense in Pneumococcal Pneumonia *J Immunol.*187:434-440 (IF 5,788)

### **3.2 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**

#### **Diplomarbeiten / Masterarbeiten:**

- [1] Esther Christin Groth: Untersuchungen zur Funktion von Proteinen, die durch das humane Bocavirus kodiert werden; Masterarbeit Biologie RWTH Aachen; Februar 2011
- [2] Stephanie Meyer-Roxlau: Untersuchungen zur Pathogenese von MHV-68 Infektionen; Masterarbeit Biologie RWTH Aachen; April 2011
- [3] Manuel Franke: Modulation der Infektion mit dem murinen Herpesvirus MHV-68 durch pharmakologische Wirkstoffe; Diplomarbeit Biologie RWTH Aachen; Mai 2011
- [4] Sharon Amelie Künzel, Identifizierung und molekulare Charakterisierung von *Streptococcus pneumoniae* Serotyp 6D, Bachelorarbeit Biologie RWTH Aachen; Dezember 2011

#### **Dissertationen:**

- [1] Julia Caren Brühning: Neolactogangliosid LM1-induzierte phänotypische und molekulare Veränderungen Epstein-Barr Virus-infizierte Non-Hodgkin-Zellen; Dissertation Medizin; Universitätsklinikum RWTH Aachen; Juli 2011

- [2] Christine Bley, Mef(A) is the predominant macrolide resistance determinant in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in Germany, Dissertation Medizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen; Dezember 2011

## **4. SONSTIGES**

### **4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Prof. Dr. G. Haase*

- Fachgutachter für Medizinische Mikrobiologie bei der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkKS)
- Mitglied der „Scientific Advisory Group on Anti-infectives“ d. „Committee for Medicinal Products for Human Use“ bei der European Medicines Agency (EMA)
- Mitglied der Kommission „Infektionsepidemiologie“ am Robert-Koch-Institut (RKI)
- Mitglied im Sektorkomitee V (Medizinische Laboratorien) der ZLG

*Prof. Dr. R. Reinert (beurlaubt)*

- Senior Microbiology Expert für die Europäische Union (European Agency for Reconstruction)

### **4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Prof. G. Haase*

- Medical Mycology
- Mycoses
- J. Med. Microbiol.

*Prof. Lemmen*

- Infection
- Internat. J. Hyg. Environm Med.
- Am. J. Infect. Control

*Prof. Reinert (beurlaubt)*

- Antimicrob. Agents Chemother.
- Clin. Infect. Dis.
- Clin. Microbiol. Infect.
- Lancet Infect. Dis.
- FEMS Microbiology Letters

*Dr. M. van der Linden*

- BMC Infectious Diseases
- European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
- Journal of Antimicrobial Chemotherapy
- Microbiology
- Human Vaccines
- PLoS ONE

*Dr. M. Imöhl*

- Clinical Microbiology and Infection

*Prof. Dr. K. Ritter*

- J. Clin. Virol.
- Med. Microbiol. Immununol.

### **4.3 wissenschaftliche Ämter**

*Prof. G. Haase*

- Mitglied in der Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Ringversuchsleiter u. Fachberater bei Instand e.V. für den RV 490 (Hefen und Hyphomyzeten)
- Vorstandsmitglied (treasurer) der International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)

*Prof. Dr. Reinert (beurlaubt)*

- Mitglied des wissenschaftl. Beirats der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases