

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

LEHRSTUHL FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. MATHIAS HORNEF

WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS

C3-PROFESSUR FÜR VIROLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. KLAUS RITTER

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 6

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 10,0 (DAVONS 5,0 WISS.)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken (Dr. M. van der Linden, PD Dr. M. Imöhl, Dipl.-Biol. FH N. Levina, Julia Schmitz M.Sc. Biol., Stephanie Perniciaro M.Sc.):

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 allen 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 ein 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. Das NRZ unterstützt externe Institutionen im Rahmen von Projekten bei der Serotypisierungen von Pneumokokken.

Epidemiologie von invasiven Pneumokokkenerkrankungen (IPE) (Dr. M. van der Linden, Priv.-Doz. Dr. M. Imöhl, Stephanie Perniciaro M.Sc.):

Im Rahmen zweier Studien wird der Effekt der Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern unter zwei Jahren auf IPE bei Kindern und Erwachsenen (Herdenschutz) untersucht. Nach der allgemeinen Einführung (**in 2006**) der Impfung von Kindern bis zum Alter von zwei Jahren mit dem 7-valenten **und ab 2009 mit 10-valenten und 13-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, Priv.-Doz. 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, Priv.-Doz. Dr. M. Imöhl, Julia Schmitz M.Sc. Biol.):

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, Priv.-Doz. 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 gesunder Kinder in Deutschland (Dr. M. van der Linden, Priv.-Doz. Dr. M. Imöhl)

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

Molekularbiologische Analyse von nicht-typisierbaren (NT) Pneumokokken (Dr. M. van der Linden).

Es werden alle vom NRZ gesammelten NT-Pneumokokken mit den zur Verfügung stehenden Methoden analysiert. Ziel ist die Ursachen der serologischen Nichttypisierbarkeit aufzudecken.

Weitere Projekte unter der Leitung von Dr. van der Linden:

Pneumokokken-Impfstatus bei Kindern unter zwei Jahren in Deutschland

Internationale Studie ambulant erworbener Pneumonien (CAP)

Serotypisierung von Pneumokokkenisolaten aus Togo

Charakterisierung von Pneumokokkenisolaten aus Saudi Arabien bei Hajj Pilger

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.)

Barcode-Amplikon (Pyro-) Sequenzierung des Glucosyltransferase Gens (gtf) von Streptococcus sanguinis als Marker für die Koevolution von Mensch und Mikrobe (PD Dr. H.-P. Horz, Dr. K. Henne)

In Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie in Leipzig (Prof. M. Stoneking) wird die genetische Vielfalt bakterieller Stämme im menschlichen Speichel anhand des Modellorganismus *S. sanguinis* analysiert. Das Projekt umfasst je zehn Individuen aus zwölf verschiedenen geographischen Regionen weltweit, welche unterschiedliche ethnische Gruppen repräsentieren. Ziel ist es bakterielle DNA-Marker mit einer geographischen Signatur zu identifizieren, die mit Hilfe populationsgenetischer Analyse-Methoden (AMOVA, UniFrac) neben epidemiologischen Einblicken bislang ungelöste Fragen über historische Migrationen humaner Populationen (in Ergänzung zu humaner DNA) beantworten können.

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.

Viren gegen Bakterien – neue Wege der Bekämpfung multiresistenter Infektionserreger mittels Bakteriophagen (PD Dr. H.-P. Horz, Prof. K. Ritter)

Multiresistente Infektionserreger, speziell *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter species* (gemeinschaftlich als ESKAPE bezeichnet) stellen eine zunehmende Bedrohung für die Gesundheit dar und die größte Gefahr lauert dort, wo Hilfe und Heilung erwartet wird – im Krankenhaus. Es kündigt sich ein Szenario an, bei dem alle derzeit verfügbaren Antibiotika nicht mehr wirksam sind. In dieser Phase können die natürlichen Gegner der Bakterien, die Bakteriophagen (Bakterienviren) die Rettung bringen. Unser Forschungsansatz hat folgende Ziele: a) Isolierung neuer Phagen und Analyse ihres therapeutischen Potentials, b) Phagen-vermittelte Umkehrung von Antibiotika-Resistenzen in Problemkeimen zur Wiederherstellung der Wirksamkeit herkömmlicher Antibiotika, c) Untersuchungen zum synergistischen Effekt der gemeinschaftlichen Gabe von Phagen und Antibiotika auf multi-resistente Erreger.

Bedeutung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems bei der Infektion des Gastrointestinaltraktes (Prof. Dr. med. Mathias Hornef, Dr. Aline Dupont, Dr. Natalia Torow, Dr. Kaiyi Zhang, Dr. Ambre Riba, Niels van Best)

Rezeptoren des angeborenen Immunsystems ermöglichen die Erkennung von konservierten molekularen Strukturen von Bakterien, Pilzen, Viren und Parasiten. Eine Stimulation der Rezeptoren induziert die rasche Aktivierung des Immunsystems z.B. durch die Sekretion von Chemokinen und Zytokinen und damit die Rekrutierung von professionellen Phagozyten. Im Fall einer lokalen Infektion kann dies zur frühzeitigen Elimination des Erregers führen und ein weiteres Fortschreiten der Erregerausbreitung im Wirt verhindern. Eine überschießende unkontrollierte Stimulation des angeborenen Immunsystems oder eine Aktivierung in der Abwesenheit eines Infektionserregers kann, auf der anderen Seite, zu chronischen Entzündung und damit zur Krankheitsentstehung beitragen. Epithelzellen bilden die oberste Zellschicht der Darmschleimhaut, die beim erwachsenen Wirtsorganismus durch eine dichte und vielfältige bakterielle Flora (Mikrobiota) besiedelt ist. Die anatomische Lokalisation der Epithelzellen an der Grenzfläche zwischen sterilem Wirtsgewebe und dem bakteriell besiedeltem und mit Nahrungsbestandteilen exponiertem Darmlumen erfordert eine strikte Kontrolle der Stimulation von Immunrezeptoren, um eine ungewollte, gewebezerstörende Reaktion des Immunsystems zu verhindern. Auf der anderen Seite ist der Darm das Ziel vieler pathogener Mikroorganismen; eine frühzeitige Erkennung und Elimination kann deshalb zur Vermeidung von Infektionen beitragen. Ziel der Arbeiten ist die Charakterisierung der Expression und funktionellen Bedeutung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems bei der antimikrobiellen Immunabwehr sowie der Pathogenese von entzündlichen Erkrankungen.

Enterische antimikrobielle Peptide als Faktoren der epithelialen Immunabwehr: (Prof. Dr. med. Mathias Hornef, Dr. Aline Dupont, Dr. Natalia Torow, Dr. Kaiyi Zhang, Dr. Ambre Riba, Niels van Best)

Die Schwerpunkte dieser Arbeiten liegen auf der Analyse der intestinalen epithelialen Wirtsabwehr, v.a. der Produktion und Regulation enterischer antimikrobieller Peptide. Paneth-Zellen am Grund intestinaler Krypten produzieren und sekretieren eine große Menge und Vielfalt enterischer antimikrobieller Peptide wie α -Defensine und cryptdin related sequence (CRS)-Peptide. Diese vom Körper selbst hergestellten Antibiotika-ähnlichen Substanzen scheinen eine wichtige Rolle bei der mukosalen Wirtsabwehr, aber auch bei der Regulation der enterischen Mikrobiota zu spielen. In weiteren Arbeiten konnten wir zeigen, dass CRS Peptide sich aus Peptid-Homo- oder Heterodimeren zusammensetzen. Dieser Mechanismus erhöht die Variabilität des Peptid-Repertoires und könnte wichtig sein, um gegen alle potentiell gefährlichen Bakterien eine wirksame Abwehr bilden zu können. Die Sekretion von antimikrobiellen Peptiden durch Paneth Zellen wird durch neuronale Stimuli (Parasympatiko- mimetika) und mikrobielle Stimuli (MDP) induziert. Neuere Arbeiten an isolierten Darmkrypten identifizierten kürzlich auch endogene Mediatoren wie IL-4 und IL-13 als Stimuli für die Degranulation von Paneth Zellen und die Freisetzung von enterischen antimikrobiellen Peptiden. Die Bildung von Paneth Zellen unterliegt homöostatischen Signalen des angeborenen Immunsystems. So konnten wir zeigen, dass TLR3 und TRIF unter homöostatischen Bedingungen zur Bildung von Paneth Zellen und damit zur Produktion von antimikrobiellen Peptiden beitragen. Nach Sekretion finden sich antimikrobielle Peptide angereichert in der Mukusschicht wieder. Sie bilden dort eine physico-chemische Barriere, die die Penetration von Bakterien hemmt. Darüber hinaus inhibieren sie auch die Stimulation durch mikrobielle Liganden und ermöglichen so die Elimination von Bakterien in der Abwesenheit einer Immunstimulation und tragen zur mukosalen epithelialen Homöostase bei. In einer systematischen Studie zur Expression verschiedener antimikrobieller Peptide während der postnatalen Entwicklung konnten wir zeigen, dass die bekannten enterischen Peptide, alpha-Defensine und CRS Peptide erst zwei Wochen nach Geburt in signifikanten Mengen produziert werden. Während der ersten zwei Lebenswochen schützt ein Peptid einer anderen Familie, das cathelicidin-related antimicrobial peptide (CRAMP) das neugeborene Darmepithel. Dieser Wechsel des Peptid-Repertoires könnte wichtig sein, um die Etablierung der Darmflora beim neugeborenen Wirt zu ermöglichen. Ziel dieser Arbeiten ist ein besseres Verständnis der Bedeutung von endogenen antimikrobiellen Peptiden und eine Evaluation eines möglichen Einsatzes von Peptiden oder Peptid-induzierenden Substanzen als neue Strategie der anti-infektiösen Therapie.

Die besondere Empfindlichkeit des Neugeborenen gegenüber Infektionen des Magen-Darmtraktes (Prof. Dr. med. Mathias Hornef, Dr. Aline Dupont, Dr. Natalia Torow, Dr. Kaiyi Zhang, Dr. Ambre Riba, Niels van Best)

Mit der Geburt beginnt die bakterielle Besiedlung des Darmes die beim Menschen nach einigen Monaten bis Jahren zur Etablierung einer komplexen und dynamischen enterischen Mikrobiota aber auch einer homöostatischen Wirts-Bakterien Interaktion führt. Darmepithelzellen exprimieren Rezeptoren des angeborenen Immunsystems und sind in der Lage, auf die Exposition mit mikrobiellen Stimuli, eine entzündliche Reaktion hervorzurufen. Warum diese während der frühen Phase der Besiedlung nicht (über)reagieren ist nur unvollständig verstanden. Eigene Arbeiten zeigen, dass sowohl adaptive als auch entwicklungsbiologisch regulierte Mechanismen eine überschießende Reaktion des mukosalen angeborenen Immunsystems im Darm nach Geburt verhindern. So konnten wir zeigen, dass Darmepithelzellen kurz nach Geburt einen adaptiven Prozess durchlaufen, der die Aktivierung von TLR4 während der ersten Tage nach Geburt hemmt und damit eine ungewollte Stimulation und epitheliale Apoptose während der postnatalen bakteriellen Kolonisierung der Darmmukosa verhindert. Eine microRNA-vermittelte Translationsinhibition sowie die proteosomale Degradation des Signalmoleküls interleukin 1 receptor associated kinase (IRAK)1 verursachen diese adaptive Tolerisierung des Darmepithels nach Geburt und schützen es vor einer ungewollten Immunstimulation während der Etablierung der Darmflora. Ein Beispiel für die entwicklungsbiologische Regulation der Immunerkennung ist die verminderte Expression von TLR3, dem Rezeptor für doppelsträngige RNA, im neonatalen Darm. Die reduzierte TLR3 Expression trägt dazu bei, dass der neugeborene Wirt gegenüber einer Infektion mit Rotaviren eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit zeigt. Auch gegenüber anderen Infektionserregern ist der neugeborene Organismus empfindlicher: So führt eine orale Exposition Neugeborener mit enteropathogenen Bakterien wie z.B. Salmonella enterica wegen der niedrigen Diversität der Darmflora zu einer raschen Kolonisierung des Darmes. Im weiteren Verlauf findet sich im neugeborenen Wirt überraschenderweise eine Salmonella pathogenicity island (SPI)1-abhängige Invasion von Darmepithelzellen und die Ausbildung von intraepithelialen Mikrokolonien. Diese Strukturen wurden zuvor v.a. nach Infektion von Zellkulturen beobachtet. Mit diesen Arbeiten konnten wir erstmals ein leicht zugängliches in vivo Modell zur Analyse der Salmonella/Epithelzell- Interaktion etablieren. Auch das adaptive Immunsystem unterliegt während der Zeit nach Geburt einer besonderen Regulation. Klassische TCR $\alpha\beta$ T Zellen besiedeln die Peyer's Patches schon wenige Stunden nach Geburt, bleiben jedoch trotz Etablierung der Mikrobiota and Kontakt mit Nahrungsantigenen unreif. Verantwortlich dafür sind zum einen mütterliche Immunglobuline (IgA) zum anderen kindliche regulatorische T Zellen. Ziel dieser Arbeiten ist ein besseres Verständnis der besonderen Situation des Neugeborenen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zur Verbesserung der therapeutischen Strategien eingesetzt werden und helfen, die möglichen Konsequenzen der mikrobiellen Exposition des Neugeborenen besser einzuschätzen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

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: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 27.10.2008 - 31.12.2014
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 4: NRZ Zulage RKI

Projektleiter: Dr. van der Linden
 Förderer: BMG (über RKI)
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2015 – 31.12.2015
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 5: Serotypisierung Saudi Arabien

Projektleiter: Dr. van der Linden
 Förderer: Ministry of Health, KSA
 Bewilligungszeitraum: 02.06.2012 – 05.03.2013
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 6: Carriage Study

Projektleiter: Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 1.12.2008-31.12.2013
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 7: Serotypisierung AMP

Projektleiter: Dr. van der Linden
 Förderer: Agence de Medicine Preventive
 Bewilligungszeitraum: 23.05.2012-31.12.2016
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 8: Serotypisierung Pfizer CAP USA

Projektleiter: Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Inc.
 Bewilligungszeitraum: 09.01.2014-30.04.2017
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 9: In vivo Bildung und Erhaltung von Salmonella-Containing Vacuoles (SCVs) in Darmepithelzellen in einem neuen Infektionsmodell neugeborener Mäuse

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 01.02.2015-31.07.2018
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 10: Host control of the enteric microbiota during the postnatal period

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 01.02.2015-18.08.2017
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 11: Between vigilance and tolerance: Innate immune signaling at the intestinal epithelium

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 01.02.2015-30.04.2017
 FSP der Fakultät: kein FSP

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Boda SK, Broda J, Schiefer F, Weber-Heynemann J, Hoss M, Simon U, Basu B, Jahnen-Dechent W (2015) Cytotoxicity of Ultrasmall Gold Nanoparticles on Planktonic and Biofilm Encapsulated Gram-Positive Staphylococci. *Small*.11:3183-93 (IF 8,315)
- [2] de Hoog GS, Chaturvedi V, Denning DW, Dyer PS, Frisvad JC, Geiser D, Gräser Y, Guarro J, Haase G, Kwon-Chung KJ, Meis JF, Meyer W, Pitt JI, Samson RA, Taylor JW, Tintelnot K, Vitale RG, Walsh TJ, Lackner M, ISHAM Working Group on Nomenclature of Medical Fungi, Boekhout T, Chakrabarti A, Chowdhary A, Cole G, Cornely OA, Crous PW, D'Enfert C, Garcia-Hermoso D, Ellis DD, Lass-Flörl C, Levitz S, Li RY, Mitchell AP, O'Donnell K, Perfect JR, Telles FQ, Sutton DA, Voigt K, White TC, Xi L (2015) Name changes in medically important fungi and their implications for clinical practice. *J Clin Microbiol*.53:1056-62 (IF 3,631)
- [3] Hornef M (2015) Pathogens, Commensal Symbionts, and Pathobionts: Discovery and Functional Effects on the Host. *ILAR J*.56:159-62 (IF 2,077)
- [4] Horz HP (2015) Archaeal Lineages within the Human Microbiome: Absent, Rare or Elusive? *Life (Basel)*.5:1333-45 (IF 0,2)

- [5] Horz HP, Robertz N, Vianna ME, Henne K, Conrads G (2015) Relationship between methanogenic archaea and subgingival microbial complexes in human periodontitis. *Anaerobe*.35:10-2 (IF 2,424)
- [6] Imohl M, Moller J, Reinert RR, Perniciaro S, van der Linden M, Aktas O (2015) Pneumococcal meningitis and vaccine effects in the era of conjugate vaccination: results of 20 years of nationwide surveillance in Germany. *BMC Infect Dis*.15:61 (IF 2,69)
- [7] Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M (2015) Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before
- [8] and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol*.305:776-83 (IF 3,898)
- [9] Imöhl M, van der Linden M (2015) Antimicrobial Susceptibility of Invasive *Streptococcus pyogenes* Isolates in Germany during 2003-2013. *PLoS ONE*.10:e0137313 (IF 3,057)
- [10] Memish ZA, Assiri A, Almasri M, Alhakeem RF, Turkestani A, Al Rabeeah AA, Akkad N, Yezli S, Klugman KP, O'Brien KL, van der Linden M, Gessner BD (2015) Impact of the Hajj on pneumococcal transmission. *Clin Microbiol Infect*.21:77.e11-8 (IF 4,575)
- [11] Skoczyńska A, Kuch A, Sadowy E, Wańko I, Markowska M, Ronkiewicz P, Matynia B, Bojarska A, Wasiak K, Goźbiewska A, van der Linden M, Hryniewicz W, Participants of a laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet) (2015) Recent trends in epidemiology of invasive pneumococcal disease in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.34:779-87 (IF 2,857)
- [12] Torow N, Dittrich-Breiholz O, Hornef MW (2015) Transcriptional profiling of intestinal CD4(+) T cells in the neonatal and adult mice. *Genom Data*.5:371-4 (IF 0,2)
- [13] 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 (2015) Active suppression of intestinal CD4(+)TCR α (+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun*.6:7725 (IF 11,329)
- [14] Tóthpál A, Kardos S, Laub K, Nagy K, Tirczka T, van der Linden M, Dobay O (2015) Radical serotype rearrangement of carried pneumococci in the first 3 years after intensive vaccination started in Hungary. *Eur J Pediatr*.174:373-81 (IF 1,791)
- [15] van Best N, Hornef MW, Savelkoul PH, Penders J (2015) On the origin of species: Factors shaping the establishment of infant's gut microbiota. *Birth Defects Res C Embryo Today*.105:240-51 (IF 3,12)
- [16] van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M (2015) Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PLoS ONE*.10:e0131494 (IF 3,057)
- [17] van der Linden M, Imöhl M, Busse A, Rose M, Adam D (2015) Bacterial spectrum of spontaneously ruptured otitis media in the era of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Eur J Pediatr*.174:355-64 (IF 1,791)
- [18] van der Linden M, Perniciaro S, Imöhl M (2015) Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect Dis*.15:207 (IF 2,69)
- [19] Weinberger R, Falkenhorst G, Bogdan C, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R (2015) Incidence of invasive pneumococcal disease in 5-15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities. *Vaccine*.33:6617-21 (IF 3,413)
- [20] Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R (2015) Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill*.20:21057 (IF 5,983)
- [21] Zhang K, Hornef M, Fulde M (2015) The deadly bite of *Salmonella Typhi*. *EMBO Rep*.16:887-8 (IF 7,739)
- [22] Zhang K, Hornef MW, Dupont A (2015) The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. *Cell Microbiol*.17:1561-9 (IF 4,46)

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

Bachelorarbeiten:

- [1] Paula van den Driesch (Bachelorarbeit FH Jülich; Betreuer Dr. M.P.G. van der Linden), Thema: Identifizierungsmöglichkeiten für *Streptococcus peroris*, *Streptococcus infantis* und *Streptococcus australis*-Isolaten über die Sequenzen von Fragmenten des *gvrB*- und *groEL*-Gens.
- [2] René Hilmes (Bachelorarbeit FH Jülich; Betreuer Dr. M.P.G. van der Linden) Them: Etablierung einer PCR für den Nachweis von *pspK* Gen in nicht typisierbaren *Streptococcus pneumoniae*

Diplomarbeiten / Masterarbeiten:

- [1] Nastaran Fazel Modares, M.Sc. "Expression von Paneth-Zell-assoziierten antimikrobiellen Peptiden im Dünndarm von neugeborenen Mäusen". Note: 1,7. (AG Hornef)
- [2] Wolfgang Pier, M.Sc. „Charakterisierung von lytischen Bakteriophagen gegen klinische *Staphylococcus aureus* Stämme.“ (AG Horz)
- [3] Natalie Liedtke, M.Sc. "Isolierung und Charakterisierung lytischer Bakteriophagen gerichtet gegen klinische Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*." (AG Horz)

Dissertationen:

- [1] Natalia Torow, Dr. rer. nat., „Active suppression of intestinal CD4+TCRαβ+ T lymphocyte maturation during the postnatal period“. „summa cum laude“. (AG Hornef).
- [2] Tania Mareike Viertel, Dr. med. Dent. „Virus versus Bacteria- Novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens.“ (AG Horz)

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 Wissenschaftlicher Beirat für „Public Health Mikrobiologie“ am Robert-Koch-Institut
- Mitglied im Sektorkomitee V (Medizinische Laboratorien) der ZLG

Priv.-Doz. Dr. H.-P. Horz

- Mitglied des Vereins für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM)

Prof. Dr. med. Mathias Hornef

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Agence National der la Recherche (F)
- Eidgenössisch-Technische Hochschule Zürich (CH)
- Institut Pasteur, Paris (F)
- Universität Münster
- Niederländischer Wissenschaftsrat (NL)
- Flämischer Wissenschaftsrat (FWO, BE)
- Medical Research Council (UK)

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- Archives of Microbiology
- Cell Host & Microbe
- Cellular Microbiology
- Nature Communications
- Gut
- Journal of Immunology
- Journal of Bacteriology
- Journal of Cellular Microbiology
- Immunity
- Infection and Immunity
- Inflammatory Bowel Disease
- Infection
- Journal of Immunology and Cell Biology
- Journal of Experimental Medicine
- Journal of Innate Immunology
- Journal of Molecular Medicine

- Journal of Leukocyte Biology
- Journal of Investigative Dermatology
- Journal Immunology and Cell Biology
- mBio
- Microbes and Infection
- Mucosal Immunology
- Proceedings of the National Academy of Sciences USA
- PLoS Pathogens
- PLoS Biology
- Science

Prof. G. Haase

- AAC
- Medical Mycology
- J. Clin. . Microbiol

Dr. M. van der Linden

- PLoS ONE
- Pediatric Infectious Disease Journal (2x)
- BMC microbiology
- BMC infectious diseases
- Clinical Microbiol and Infection
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- Vaccine
- European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases

Priv.-Doz. Dr. M. Imöhl

- Pediatric Infectious Disease Journal

Prof. Dr. K. Ritter

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

Priv.-Doz. Dr. H.-P Horz

- Applied Microbiology and Biotechnology
- Archives of Oral Biology
- BMC Genomics
- BMC Microbiology
- Emerging Infectious Diseases
- #FEMS Microbiology Reviews
- International Scholarly Research Notes
- Journal of Antimicrobial Chemotherapy
- ISME Journal (Nature publishing group)
- PLOS One

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)

Dr. M. van der Linden

- Gutachter Ministry of Health Czech Republic
- Gutachter-Wetenschappelijk
- Instituut Volksgezondheid Institut Scientifique de Santé Publique, Belgien

Priv.-Doz. Dr. H.-P. Horz

- Gutachtertätigkeit für DFG
- Gutachtertätigkeit für National Science Foundation (NSF), USA
- Gutachtertätigkeit für French National Research Agency (ANR), Frankreich

Prof. Dr. med. Mathias Hornef

- Sprecher, Fachgruppe Gastrointestinale Infektionen, der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Priv.-Doz. Dr. H.-P. Horz

- International Scholar Research Notes
- New Journal of Science

Prof. Dr. med. Mathias Hornef

- Microbes and Infection
- Journal of Innate Immunity
- Mucosal Immunology