

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 (BIS 31.03.2016)

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER:

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

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Streptokokken (Priv.-Doz. 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) (Priv.-Doz. 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 (Priv.-Doz. 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 (Priv.-Doz. 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.

Akute Otitis Media (AOM) bei Kindern (Priv.-Doz. 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 Mittelohrguss-Isolaten durchgeführt. Gleichzeitig wird der Pneumokokkenträgerstatus bestimmt.

Pneumokokkenträgerstatus gesunder Kinder in Deutschland (Priv.-Doz. 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 (Priv.-Doz. 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 Priv.-Doz. Dr. van der Linden:

Pneumokokken-Impfstatus bei Kindern unter zwei Jahren in Deutschland

Internationale Studie ambulant erworbener Pneumonien (CAP)

Serotypisierung von Pneumokokkenisolaten aus Togo

Parodontale Bakterien (Bereich Orale Mikrobiologie und Immunologie, Prof. Dr. G. Conrads, Prof. Dr. F. Lampert, Prof. 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 (Prof. 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 (Prof. 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, das 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 TCRαβ 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: 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 2: 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 3: 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 4: 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 5: 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

P 6: NRZ Streptokokken

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Robert Koch Institut
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2016-31.12.2016
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 7: Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei Erwachsenen

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 18.05.2015-30.11.2018
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 8: Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2008-31.08.2018.2018
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 9: AOM Studie

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 27.10.2008-31.10.2015
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 10: Carriage Studie

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 16.12.2008-31.12.2013
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 11: Non-Typeable Studie

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Pfizer Pharma GmbH
 Bewilligungszeitraum: 29.11.2012-29.11.2013
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 12: Pneumokokken Nachtypisierung

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Sanofi Pasteur MSD
 Bewilligungszeitraum: 13.05.2011-31.12.2012
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 13: Serotypisierung Saudi Arabien

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden
 Förderer: Ministry of Health Saudi Arabia
 Bewilligungszeitraum: 02.06.2012-05.03.2013
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 14: Bacteriophages as a tool against multi-drug resistant pathogens - when bacteria "get the flu"

Projektleiter: Simone Latz, M.Sc.
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2016-31.07.2018
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 15: Induktion und funktionelle Konsequenzen der adaptiven Immunantwort im Neugeborenen-Darm in Homöostase und Infektion

Projektleiter: Dr. Natalia Torow
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 11.08.2016-10.08.2019
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 16: The neonatal window of opportunity, early priming for life

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Mathias Hornef
 Förderer: Volkswagenstiftung
 Bewilligungszeitraum: 05.12.2016-07.12.2016
 FSP der Fakultät: kein FSP

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Burckhardt I, Panitz J, van der Linden M, Zimmermann S (2016) Streptococcus pneumoniae as an agent of urinary tract infections - a laboratory experience from 2010 to 2014 and further characterization of strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.*86:97-101 (IF 2,401)
- [2] Dreschers S, Saupp P, Hornef M, Prehn A, Platen C, Morschhäuser J, Orlikowsky TW (2016) Reduced PICD in Monocytes Mounts Altered Neonate Immune Response to Candida albicans. *PLoS ONE.*11:e0166648 (IF 2,806)
- [3] Dupont A, Sommer F, Zhang K, Repnik U, Basic M, Bleich A, Kühnel M, Bäckhed F, Litvak Y, Fulde M, Rosenshine I, Hornef MW (2016) Age-Dependent Susceptibility to Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) Infection in Mice. *PLoS Pathog.*12:e1005616 (IF 6,608)
- [4] Gautheron J, Vucur M, Schneider AT ...Van Best N et al. (2016) The necroptosis-inducing kinase RIPK3 dampens adipose tissue inflammation and glucose intolerance. *Nat Commun.*7:11869 (IF 12,124)
- [5] 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 (2016) The viral dsRNA analogue poly (I:C) induces necrotizing enterocolitis in neonatal mice. *Pediatr Res.*79:596-602 (IF 2,882)
- [6] Golińska E, van der Linden M, Więcek G, Mikołajczyk D, Machul A, Samet A, Piórkowska A, Dorycka M, Heczko PB, Strus M. (2016) Virulence factors of Streptococcus pyogenes strains from women in peri-labor with invasive infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*35:747-54 (IF 2,727)
- [7] Hornef MW, Pabst O (2016) Real friends: Faecalibacterium prausnitzii supports mucosal immune homeostasis. *Gut.*65:365-7 (IF 16,658)
- [8] Lagkouvardos I, Pukall R, Abt B, Foessel BU, Meier-Kolthoff JP, Kumar N, Bresciani A, Martínez I, Just S, Ziegler C, Brugiroux S, Garzetti D, Wenning M, Bui TP, Wang J, Hugenholtz F, Plugge CM, Peterson DA, Hornef MW, Baines JF, Smidt H, Walter J, Kristiansen K, Nielsen HB, Haller D, Overmann J, Stecher B, Clavel T (2016) The Mouse Intestinal Bacterial Collection (miBC) provides host-specific insight into cultured diversity and functional potential of the gut microbiota. *Nat Microbiol.*1:16131 (IF 0,2)
- [9] Latz S, Wahida A, Arif A, Häfner H, Hoß M, Ritter K, Horz HP (2016) Preliminary survey of local bacteriophages with lytic activity against multi-drug resistant bacteria. *J Basic Microbiol.*56:1117-1123 (IF 1,438)
- [10] Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Almasri M, Akkad N, Yezli S, Turkestani A, van der Linden M, Assiri A (2016) A cohort study of the impact and acquisition of nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae during the Hajj. *Travel Med Infect Dis.*14:242-7 (IF 3,055)
- [11] Messaoudi M, Milenkov M, Albrich WC, van der Linden MP et al. (2016) The Relevance of a Novel Quantitative Assay to Detect up to 40 Major Streptococcus pneumoniae Serotypes Directly in Clinical Nasopharyngeal and Blood Specimens. *PLoS ONE.*11:e0151428 (IF 2,806)
- [12] Nikiforou M, Jacobs EM, Kemp MW, Hornef MW, Payne MS, Saito M, Newnham JP, Janssen LE, Jobe AH, Kallapur SG, Kramer BW, Wolfs TG (2016) Intra-amniotic Candida albicans infection induces mucosal injury and inflammation in the ovine fetal intestine. *Sci Rep.*6:29806 (IF 4,259)
- [13] Pabst O, Cerovic V, Hornef M (2016) Secretory IgA in the Coordination of Establishment and Maintenance of the Microbiota. *Trends Immunol.*37:287-96 (IF 13,287)
- [14] Schaubeck M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, von Bergen M, Bleich A, Haller D (2016) Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut.*65:225-37 (IF 16,658)
- [15] Tall H, Njanpop-Lafourcade BM, Mounkoro D, Tidjani L, Agbenoko K, Alassani I, Amidou M, Tamekloe S, Laing KG, Witney AA, Hinds J, van der Linden MP, Gessner BD, Moïsi JC (2016) Identification of Streptococcus suis Meningitis through Population-Based Surveillance, Togo, 2010-2014. *Emerg Infect Dis.*22:1262-4 (IF 8,222)
- [16] Tóthpál A, Laub K, Kardos S, Tirczka T, Kocsis A, VAN DER Linden M, Dobay O (2016) Epidemiological analysis of pneumococcal serotype 19A in healthy children following PCV7 vaccination. *Epidemiol Infect.*144:1563-73 (IF 2,075)
- [17] van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M (2016) Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. *PLoS ONE.*11:e0161257 (IF 2,806)
- [18] Wahida A, Ritter K, Horz HP (2016) The Janus-Face of Bacteriophages across Human Body Habitats. *PLoS Pathog.*12:e1005634 (IF 6,608)
- [19] Weinberger R, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R (2016) Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine.*34:2062-5 (IF 3,235)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

- [1] Schröder G, Hischebeth, van der Linden M, Born M, Reutter H, Dresbach T, Müller A, Fulminant Pneumococcal Meningoencephalitis and Widespread Cerebritis with Multiple Infarctions Caused by Non-PCV13-Serotype 23A in a 12-Month-Old Girl with Down Syndrome. *Lukas J Pediatr Infect Dis*, 2016
- [2] Al-Kayali, Hala Khyami-Horani, van der Linden M, Al-Lahham A, Antibiotic resistance patterns and risk factors of *Streptococcus pneumoniae* carriage among healthy Jordanian children. *Rawaa. European International Journal of Science and Technology*. January, 2016, Vol. 5 No. 1

3.3 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**Diplomarbeiten / Masterarbeiten:**

- [1] Assuda Arif, M.Sc. Vergleichende phänotypische und genetische Analysen neu isolierter Bakteriophagen mit lytischem Potenzial gegen multiresistente Stämme des *Enterobacter cloacae*-Komplexes (AG Horz)
- [2] Amaia Maennling, M.Sc. Untersuchungen zum lytischen Potenzial verschiedener Bakteriophagen gegen Antibiotika-resistente Isolate von *Klebsiella pneumoniae* (AG Horz)

Dissertationen:

- [1] Anne Sturm, Dr. med. dent. Genetische Vielfalt der Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase in Streptokokken der Mitis-Gruppe als molekularer Marker zur Unterscheidung geographischer Regionen – Deutschland und Kongo als initiales Modell (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

Prof. 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

Priv.-Doz. Dr. M. van der Linden

- PLoS ONE
- Pediatric Infectious Disease Journal (2x)
- European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
- International Journal of Infectious Diseases
- Vaccine
- Journal of Laboratory Medicine
- European Journal of Internal Medicine
- Journal of Antimicrobial Chemotherapy
- PeerJ

Priv.-Doz. Dr. M. Imöhl

- Pediatric Infectious Disease Journal

Prof. Dr. K. Ritter

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

Prof. Dr. H.-P Horz

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

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

Prof. 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

- Prof. 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