

# INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

## LEHRSTUHL FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. MATHIAS HORNEF

### WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS

#### W2-PROFESSUR FÜR FUNCTIONAL MICROBIOME RESEARCH

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. THOMAS CLAVEL

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 7**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 14,0 (DAVON 13,0 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) und Whole Genome Sequencing (WGS) 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, Stephanie Perniciaro M.Sc.):

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 (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

Untersuchung der Serogruppe 24, Identifizierung neuer Serotypen

Untersuchungen zu *Fusobacterium nucleatum* und *Streptococcus oralis/sanguinis* als genetische Marker für die Koevolution von Mensch und Mikrobe (Prof. Dr. H.-P. Horz

In Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie in Leipzig (Prof. M. Stoneking) und dem LFG Orale Mikrobiologie und Immunologie (Prof. Conrads) wird die genetische Vielfalt bakterieller Stämme im menschlichen Speichel anhand verschiedener Modellorganismen analysiert. Das Projekt umfasst 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.

Viren gegen Bakterien – neue Wege der Bekämpfung multiresistenter Infektionserreger mittels Bakteriophagen (Prof. Dr. H.-P. Horz, Simone Latz, Freya Santana Cubas, Mathias Jansen, Thaysa Tagliaferri, Kevin Simon)

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.

PathoSept: Entwicklung eines modularen, diagnostischen Komplettsystems zur schnellen Identifizierung von Pathogenen und Antibiotika-Resistenzen bei lebensbedrohlichen Infektionen. (Prof. Dr. rer.nat. Hans-Peter Horz, Mathias Jansen)

Das Verbundvorhaben PathoSept (mit universitären und industriellen Kooperationspartnern, u.a. Fraunhofer-Institut für Angewandte Informationstechnik, Bonn) beschäftigt sich mit der Entwicklung eines modularen Komplettsystems zur schnellen Diagnostik von lebensbedrohlichen Infektionen. Zu diesem Zweck werden genetische und phänotypische Methoden zur Diagnostik kombiniert, sodass nach spätestens neun Stunden eine gezielte individuelle Therapie eingeleitet werden kann. Damit hat sich PathoSept zum Ziel gesetzt die Sterberate von Patientinnen und Patienten mit bakteriellen Infektionen und Sepsis signifikant zu verringern. In diesem Projekt muss zunächst eine sensitive Methode entwickelt werden, um die meist in nur sehr geringer Anzahl in klinischen Materialien (z.B. Blut) vorkommenden bakteriellen Erreger „lebend“ anzureichern. Als eine innovative und effiziente Methode verwenden wir entsprechend präparierte Bakteriophagen, welche inaktiviert und an magnetische Beads gebunden werden. Die magnetisierten Phagen binden hochspezifisch an die bakteriellen Erreger, welche dann mittels einem magnetischen Feldes aus der komplexen Probe gewonnen werden können. Die Abdeckung eines großen Erreger-Panels mit geeigneten Phagen und das Erreichen einer genügend hohen Sensitivität stellen die eigentliche Herausforderung des Projektes dar, der „Proof-of-Principle“ ist jedoch bereits anhand drei bakterieller Erreger gelungen.

Die Reifung des adaptiven mukosalen Immunsystems nach Geburt (Prof. Dr. med. Mathias Hornef, Dr. Natalia Torow, Shahed Al Bounny)

In vorangegangenen Arbeiten konnten wir zeigen, wie sich das adaptive Immunsystem im Darm nach Geburt entwickelt. Darüberhinaus wurde das verzögerte Auftreten von aktivierten T Lymphozyten trotz rascher Entwicklung des Darmmikrobioms nach Geburt nachgewiesen. Sowohl maternale IgA Antikörper als auch neonatale regulatorische T Lymphozyten tragen dazu bei. Ziel derzeitiger Untersuchungen ist die Architektur und zelluläre Zusammensetzung intestinaler Peyer's Patches mittels FACS und scRNA Seq sowie die vergleichende Untersuchung naiver Lymphozyte im neonateln und adulten Wirt nach Antigen-Exposition.

Bedeutung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems bei der Infektion des Gastrointestinaltraktes (Prof. Dr. med. Mathias Hornef, Dr. Aline Dupont, Dr. Kaiyi Zhang, MSc. Stefan Schlößer, MSc. Alina Bachmann)

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.

Die besondere Empfindlichkeit des Neugeborenen gegenüber Infektionen des Magen-Darmtraktes (Prof. Dr. med. Mathias Hornef, Dr. Aline Dupont, Dr. Kaiyi Zhang, Dr. Ambre Riba, MSc Stefan Schlößer, MSc Alina Bachmann)

Neugeborene zeigen eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer Vielzahl von Infektionserregern. Die Ursache ist im Einzelnen nur wenig untersucht. Wir konnten Modelle oraler Infektionen von Neugeborenen mit *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sv. *Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, enteropathogener *E. coli* (EPEC) und *Giardia lamblia* etablieren und einzelne Faktoren der Wirtsempfindlichkeit und Erregervirulenz identifizieren und charakterisieren. So konnte die Bedeutung einzelner Virulenzfaktoren von *Salmonella* bei der Invasion und intrazellulären Replikation in Darmepithelzellen im Detail untersucht werden. Darüberhinaus wurde die mukosale Immunantwort gegenüber enteropathogenen *E. coli* analysiert und die Folgen einer *G. lamblia* Infektion auf das Darmmikrobiom sowie den Wirtsmetabolismus untersucht.

Etablierung des Darmmikrobioms nach Geburt (Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Mathias Hornef, MSc. Niels van Best, in Kooperation mit Prof. John Penders, Universität Maastricht)

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. Die Faktoren, die die Etablierung des Darmmikrobioms beeinflussen, sind allerdings weitgehend unbekannt. Wir konnten in unseren Arbeiten die Zusammensetzung des Darmmikrobioms zu verschiedenen Zeitpunkten nach Geburt untersuchen und Wirtsfaktoren identifizieren, die die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen. Darüberhinaus wurde in Kooperation mit Prof. Thorsten Orlokowsky (Klinik für Kinderheilkunde, UKA) das frühe Darmmikrobiom bei humanen Frühchen untersucht und der Einfluß der oralen Gabe von Probiotika auf die Mikrobiom-Zusammensetzung analysiert.

Etablierung der mukosalen Darmbarriere und Darm-Leberachse nach Geburt (Arbeitsgruppe Prof. Mathias Hornef, MSc. Annika Schwentker). Die epitheliale Barriere trennt das mikrobiell dicht besiedelte Darmlumen vom sterilen subepithelialen Gewebe des Darmes. Obwohl Nahrungssubstrate effizient aufgenommen und zur Leber transportiert werden sollen, muss diese Barriere mikrobielle Stimuli des angeborenen Immunsystems effizient abschirmen. In diesem Projekt untersuchen wir, wie sich die epitheliale Barrieren nach Geburt ausbildet, wie stark die Leber durch die Exposition durch luminale Stimuli reagiert und welche Mechanismen beim Neugeborenen die Aufrechterhaltung der Barriere ermöglichen.

ResistantMesh, Untersuchung der bakteriellen Adhärenz an verschiedene Netzmaterialien (Arbeitsgruppe Prof. Mathias Hornef, BSc Nilay Türkeri und BSc. Nicole Tabaka) In diesem BMBF geförderten Projekt wird in Kooperation mit der Klinik für Chirurgie die Adhäsion humanmedizinisch relevanter Bakterien an verschiedene Netzimplantat-Materialien getestet.

Diversität des Darmmikrobioms und Wechselwirkung mit dem Wirt (Arbeitsgruppe Prof. Dr. rer. nat. Thomas Clavel)

Der Mensch besteht aus körpereigenen Zellen und Billionen von Mikroorganismen, die alle seine Körperoberflächen kolonisieren. Der Darm beherbergt das dichteste dieser mikrobiellen Ökosysteme, die sogenannte Darmmikrobiota. Bakterien sind ein Hauptbestandteil dieser Mikrobiota und stehen in komplexen und dynamischen Wechselwirkungen mit dem darmassoziierten Immunsystem sowie dem Stoffwechsel des Menschen. Dadurch können sie die Entstehung von vielen chronischen Erkrankungen, wie z.B. Allergien, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Krebs, und metabolischen Erkrankungen beeinflussen. Die enormen Entwicklungen im Bereich der molekularen Analyse mikrobieller Populationen haben wichtige Einblicke in die Bedeutung der Darmmikrobiota für die Physiologie des Wirtes ermöglicht. Die einer funktionierenden Mikroben-Wirts-Interaktion zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind allerdings noch zum größten Teil unerforscht, was den gezielten Einsatz therapeutischer bzw. präventiver Interventionen zur Modulation der Darmmikrobiota bisher substanzuell einschränkt. Die Identifizierung, Isolation und Charakterisierung physiologisch relevanter Bakterienstämme unseres Darmmikrobioms ist eine weitere Voraussetzung für die Entwicklung und Implementierung erfolgreicher mikrobieller Therapiestrategien. Die AG Clavel untersucht die Diversität und Funktionen von Bakterien aus dem Darm von Menschen und anderen Säugetieren (Maus, Schwein, und Huhn) mittels Kultivierungs- und Sequenzierungsmethoden. Wechselwirkungen mit dem Wirt werden anschließend durch funktionelle Experimenten *in vitro* und *in vivo* (gnotobiologie) studiert, mit besonderem Fokus auf Dickdarmkrebs und die Interaktion zwischen Darm und Leber über das Metabolismus von Gallensäuren.

## 2. DRITTMITTEL

### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

#### **P 1 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 2: 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 3: Invasive Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern**

Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. van der Linden

Förderer: Pfizer Pharma GmbH

Bewilligungszeitraum: 01.01.2008-31.08.2018

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 4: 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 5: Induktion und funktionelle Konsequenzen der adaptiven Immunantwort im Neugeborenen-Darm in Homöostase und Infektion**

Projektleiter: Dr. Natalia Torow

Förderer: DFG

Bewilligungszeitraum: 01.02.2017 – 31.01.2020

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 6: MIMIC – Komplementäre Nutzung von innovativen kulturbasierten und molekularen Methoden zur Herstellung von Minimalen Mikrobiellen Konsortien**

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Clavel

Förderer: DFG

Bewilligungszeitraum: 13.06.2017 – 30.11.2020

FSP der Fakultät: kein FSP

#### **P 7: Kontrolle der persistierenden Salmonelleninfektion durch den Wirt**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef

Förderer: DFG

Bewilligungszeitraum: 01.04.2017-31.03.2020

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 8: Intestinal Microbiota – a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef

Förderer: DFG

Bewilligungszeitraum: 01.03.2017 – 29.02.2020

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 9: Die Immunantwort des Darmepithels auf eine bakterielle Infektion in vivo**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef

Förderer: DFG

Bewilligungszeitraum: 01.10.2017 – 30.09.2020

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 10: In vivo Evaluierung der reduzierten bakteriellen Adhärenz auf Herniennetzen**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef

Förderer: BMBF

Bewilligungszeitraum: 01.09.2017-31.08.2020

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 11: PathoSept**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Hornef / Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Horz/Bickenbach

Förderer: EU/NRW

Bewilligungszeitraum: 15.06.2016-31.05.2019

FSP der Fakultät: Kein FSP

#### **P 12: RKI FKZ 1369-235**

Projektleiter: Dr. Mark van der Linden

Förderer: FZ sons. Öffent. Zuw.

Bewilligungszeitraum: 01.01.2017-31.12.2019

FSP der Fakultät: kein FSP

**P 13: Streptococcus Pneumoniae**

Projektleiter: Dr. Mark van der Linden  
 Förderer: FZ Kooperation Vert.  
 Bewilligungszeitraum: 01.12.2015-31.12.2020  
 Kooperationen: Nagasaki University  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 14: Die Wirts-Bakterien-Interaktion in einem neuen in vivo Infektionsmodell enteropathogener E.coli (EPEC)**

Projektleiter: Dr. Aline Dupont  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2018-30.04.2021  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 15: Placity of goblet cell gene expression in neonate mice following inflammatory challenge**

Projektleiter: Dr. Aline Dupont  
 Förderer: START  
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2017 – 31.06.2018  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 16: Microfluidic isolation of bacteria from the human gut microbiome**

Projektleiter: Univ. Prof. Dr. Thomas Clavel  
 Förderer: DFG-Exzellenzinitiative  
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2018 – 31.12.2018  
 Kooperationen: Forschungszentrum Jülich  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

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

- [1] Flieger A, Frischknecht F, Häcker G, Hornef MW, Pradel G (2018) Pathways of host cell exit by intracellular pathogens. *Microb Cell*.5:525-544 (IF 2017: 0,2)
- [2] Fulde M, Sommer F, Chassaing B, van Vorst K, Dupont A, Hensel M, Basic M, Klopffleisch R, Rosenstiel P, Bleich A, Bäckhed F, Gewirtz AT, Hornef MW (2018) Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*.560:489-493 (IF 2017: 41,577)
- [3] Henne K, Schilling H, Stoneking M, Conrads G, Horz HP (2018) Sex-specific differences in the occurrence of subspecies and in the oral cavity. *Oncotarget*.9:20631-20639 (IF 2017: 0,2)
- [4] Jansen M, Wahida A, Latz S, Krüttgen A, Häfner H, Buhl EM, Ritter K, Horz HP (2018) Enhanced antibacterial effect of the novel T4-like bacteriophage KARL-1 in combination with antibiotics against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Sci Rep*.8:14140 (IF 2017: 4,122)
- [5] Just S, Mondot S, Ecker J, Wegner K, Rath E, Gau L, Streidl T, Hery-Arnaud G, Schmidt S, Lesker TR, Bieth V, Dunkel A, Strowig T, Hofmann T, Haller D, Liebisch G, Gérard P, Rohn S, Lepage P, Clavel T (2018) The gut microbiota drives the impact of bile acids and fat source in diet on mouse metabolism. *Microbiome*.6:134 (IF 2017: 9,133)
- [6] Kindt A, Liebisch G, Clavel T, Haller D, Hörmannspurger G, Yoon H, Kolmeder D, Siguener A, Krautbauer S, Seeliger C, Ganzha A, Schweizer S, Morisset R, Strowig T, Daniel H, Helm D, Küster B, Krumsiek J, Ecker J (2018) The gut microbiota promotes hepatic fatty acid desaturation and elongation in mice. *Nat Commun*.9:3760 (IF 2017: 12,353)
- [7] Li J, Fu R, Yang Y, Horz HP, Guan Y, Lu Y, Lou H, Tian L, Zheng S, Liu H, Shi M, Tang K, Wang S, Xu S (2018) A metagenomic approach to dissect the genetic composition of enterotypes in Han Chinese and two Muslim groups. *Syst Appl Microbiol*.41:1-12 (IF 2017: 3,899)
- [8] Mak'Anyengo R, Duesell P, Reichl C, Hörth C, Lehr HA, Fischer S, Clavel T, Denk G, Hohenester S, Kobold S, Endres S, Schnurr M, Bauer C (2018) Nlrp3-dependent IL-1 $\beta$  inhibits CD103 $^{+}$  dendritic cell differentiation in the gut. *JCI Insight*.3: (IF 2017: 0,2)
- [9] Ott B, Skurk T, Lagkouvardos L, Fischer S, Büttner J, Lichtenegger M, Clavel T, Lechner A, Rychlik M, Haller D, Hauner H (2018) Short-Term Overfeeding with Dairy Cream Does Not Modify Gut Permeability, the Fecal Microbiota, or Glucose Metabolism in Young Healthy Men. *J Nutr*.148:77-85 (IF 2017: 4,398)
- [10] Pögelow D, Chhatbar C, Beineke A, Liu X, Nerlich A, van Vorst K, Rohde M, Kalinke U, Förster R, Halle S, Valentin-Weigand P, Hornef MW, Fulde M (2018) The olfactory epithelium as a port of entry in neonatal neuroinfection. *Nat Commun*.9:4269 (IF 2017: 12,353)
- [11] Perniciaro S, Imöhl M, van der Linden M (2018) Invasive Pneumococcal Disease in Refugee Children, Germany. *Emerg Infect Dis*.24:1934-1936 (IF 2017: 7,422)
- [12] Pezoldt, J., Floess, S., Beckstette, M., Büttner, M., Schweer, J., Fleissner, D., Vital, M., Pieper, D., Basic, M., Dersch, P., Strowig, T., Hornef, M.W., Bleich, A., Bode, U., Pabst, O., Huehn, J. Neonatally imprinted stromal cell subsets induce tolerogenic dendritic cells in mesenteric lymph nodes *Nat Comm*. 9(1): 3903, 2018
- [13] Renz H, Adkins BD, Bartfeld S, Blumberg RS, Farber DL, Garssen J, Ghazal P, Hackam DJ, Marsland BJ, McCoy KD, Penders J, Prinz I, Verhasselt V, von Mutius E, Weiser JN, Wesemann DR, Hornef MW (2018) The neonatal window of opportunity-early priming for life. *J Allergy Clin Immunol*.141:1212-1214 (IF 2017: 13,258)

- [14] Robak OH, Heimesaat MM, Kruglov AA ... Hornef MW et al. (2018) Antibiotic treatment-induced secondary IgA deficiency enhances susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest.*128:3535-3545 (IF 2017: 13,251)
- [15] van der Linden M (2018) The real impact of pneumococcal conjugate vaccines. *Lancet Child Adolesc Health.*2:544-545 (IF 2017: 0,2)
- [16] van der Linden M, Rutschmann J, Maurer P, Hakenbeck R (2018) PBP2a in  $\beta$ -Lactam-Resistant Laboratory Mutants and Clinical Isolates: Disruption Versus Reduced Penicillin Affinity. *Microb Drug Resist.*24:718-731 (IF 2017: 2,344)
- [17] Wahida A, Jansen M, Ritter K, Horz HP (2018) [Bacteriophage therapy: Fighting bacteria with viruses]. *MMW Fortschr Med.*160:16-17 (IF 2017: 0,2)ve
- [18] Weinberger R, von Kries R, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G (2018) Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine.*36:572-577 (IF 2017: 3,285)
- [19] Yoon H, Schauback M, Lagkouvardos I, Blesl A, Heinzlmeir S, Hahne H, Clavel T, Panda S, Ludwig C, Kuster B, Manichanh C, Kump P, Haller D, Hörmannspurger G (2018) Increased Pancreatic Protease Activity in Response to Antibiotics Impairs Gut Barrier and Triggers Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.*6:370-388.e3 (IF 2017: 0,2)
- [20] Zhang K, Riba A, Nietschke M, Torow N, Repnik U, Pütz A, Fulde M, Dupont A, Hensel M, Hornef M (2018) Minimal SPI1-T3SS effector requirement for *Salmonella enterocyte* invasion and intracellular proliferation in vivo. *PLoS Pathog.*14:e1006925 (IF 2017: 6,158)
- [21] Zhang KY, Griffiths G, Repnik U, Hornef M (2018) Seeing is understanding: *Salmonella*'s way to penetrate the intestinal epithelium *Int J Med Microbiol.*308:97-106 (IF 2017: 3,298)

### **3.2 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien**

- [1] Clavel, Ecker (2018) Microbiome and diseases – Metabolic disorders, In *The Gut Microbiome in Health and Disease*, p251-277, Haller D (Ed.), Springer, ISBN 978-3-319-90544-0
- [2] Clavel, Lagkouvardos (2018) Genus *Acetatifactor*, In *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Whitman W et al. (Eds.), John Wiley & Sons Inc, Hoboken/New Jersey, ISBN-Nr. 9781118960608, pp 1-8

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

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

*Prof. Hans-Peter Horz*

- [1] Kevin Simon: „Synergy eines Twort-ähnlichen Myovirus mit Oxacillin gegen MRSA“ (Januar 2018)
- [2] Freya Santana Cubas: „Suppressive effect of a novel Siphoviridae phage against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in combination with antibiotics“ (September 2018)

## **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
- Alexander von Humboldt Stiftung
- Robert Koch Institut (RKI) Berlin
- Université Libre de Bruxelles (B)
- German Israel Foundation (Israel, D)

*Prof. Dr. rer. nat. Thomas Clavel*

- - Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Agence National de la Recherche (ANR, France)
- European Research Council
- Swiss National Science Foundation

### **4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- Nature Microbiology
- Mucosal Immunology
- PLoS Biology
- Trends Immunology
- Journal of Immunology
- Microbiome
- EMBO Reports
- PLoS Pathogens
- Cell Death and Disease
- Nature Immunology

*Prof. G. Haase*

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

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

- PLoS ONE (2x)
- Vaccine (2x)
- International Journal Medical Microbiology (2x)
- Microbial Genomics
- Epidemiology and Infection
- Journal of Epidemiology and Global Health (2x)
- Journal of Medical Microbiology
- Emerging Infectious Diseases

*Priv.-Doz. Dr. M. Imöhl*

- Pediatric Infectious Disease Journal

*Prof. Dr. H.-P Horz*

- Journal of Medical Microbiology
- Microbiome
- Archives of Virology

*Prof. Dr. rer. nat. Thomas Clavel*

- Nature publishing group
- Int J Syst Environ Microbiol
- Bergey's manual
- Frontiers
- Gut
- Microbiome

#### **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-Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid / Institut Scientifique de Santé Publique, Belgien

*Prof. Dr. H.-P. Horz*

- Gutachtertätigkeit für DFG
- Gutachtertätigkeit für French National Research Agency (ANR), Frankreich

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- Sprecher und stellvertr. Sprecher, Fachgruppe Gastrointestinale Infektionen, der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
- Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Sprecher der durch intramurale Mittel geförderten IZKF Initiative "Gut-Liver Axis" (2017-2019/II)
- Steering Committee des SFB1382 Gut-Liver Axis Initiative (Sprecher: Prof. Dr. rer. nat. Oliver Pabst)
- Mentor im Mentoren Programm der Helmholtz Gesellschaft

#### **4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board**

- Prof. Dr. H.-P. Horz
- Journal of Medical Microbiology

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

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

*Prof. Dr. rer. nat. Thomas Clavel*

- Microbiome
- Animal Microbiome

#### **4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen**

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- Aachener Impftag, 21.11.2018 (RG)
- DC2018, 15th International Symposium on Dendritic Cells, 10-14.6.2018, Local Organization Committee
- 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e. V., 19-21.2.2018 (Symposium FG GI)
- 1st Summer School on Microbiome in Health and Disease, 4-6 July 2018 (DFG SPP1656).
- 9. Tagung der Fachgruppen Mikrobielle Pathogenität und Gastrointestinale Infektionen 20.6. - 22.6.2018 Bad Urach

#### **4.6 Preise/ Auszeichnungen**

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- Nominierung zum PAULA Lehrpreis für außergewöhnliches Engagement, UKA Aachen