

# INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

## LEHRSTUHL FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. MATHIAS HORNEF

### WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS

#### W2-PROFESSUR FÜR MUKOSALE INFEKTIONS BIOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. THOMAS CLAVEL (AB 01.03.2017)

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

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 15,0 (DAVON 14,0 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. med. Mathias Hornef, 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, Lennart Rüttger)

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. Darüberhinaus wurde die Architektur und zelluläre Zusammensetzung intestinaler Peyer's Patches charakterisiert.

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)

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. Natalia Torow, Dr. Kaiyi Zhang, Dr. Ambre Riba, MSc Stefan Schlößer)

Neugeborenen 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 den Wirtsmetabolismus, das Darmmikrobiom sowie die mukosale Homöostase untersucht.

Etablierung des Darmmikrobioms nach Geburt (Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Mathias Hornef, MSc. Niels van Best)

Mit der Geburt beginnt die bakterielle Besiedlung des Darms, 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 endogene Faktoren identifizieren, die die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen.

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 Mikrobe-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.

## 2. DRITTMITTEL

### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

#### **P 1: 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 2: 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: Entzündung und Folgen

**P 3: 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: Entzündung und Folgen

**P 4: 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: Entzündung und Folgen

**P 5: 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 6: 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 7: 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 8: 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: Entzündung und Folgen

**P 9: 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 – 30.06.2019  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 10: 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: Entzündung und Folgen

**P 11: 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: Entzündung und Folgen

**P 12: 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: Entzündung und Folgen

**P 13: 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: Entzündung und Folgen

**P 14: 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: Entzündung und Folgen

**P 15: 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 16: 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 17: Pneumo streptococcus**

Projektleiter: Dr. Mark van der Linden  
 Förderer: Vertr. Klein. Studie  
 Bewilligungszeitraum: 01.06.2012 – 01.06.2017  
 FSP der Fakultät: kein FSP

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

- [1] Bazanella M, Maier TV, Clavel T, Lagkouvardos I, Lucio M, Maldonado-Gómez MX, Autran C, Walter J, Bode L, Schmitt-Kopplin P, Haller D (2017) Randomized controlled trial on the impact of early-life intervention with bifidobacteria on the healthy infant fecal microbiota and metabolome. *Am J Clin Nutr.*106:1274-1286 (IF 6,926)
- [2] Bhushal S, Wolfsmüller M, Selvakumar TA, Kemper L, Wirth D, Hornef MW, Hauser H, Köster M (2017) Cell Polarization and Epigenetic Status Shape the Heterogeneous Response to Type III Interferons in Intestinal Epithelial Cells. *Front Immunol.*8:671 (IF 6,429)
- [3] Clavel T, Gomes-Neto JC, Lagkouvardos I, Ramer-Tait AE (2017) Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol Rev.*279:8-22 (IF 9,614)
- [4] Clavel T, Lagkouvardos I, Stecher B (2017) From complex gut communities to minimal microbiomes via cultivation. *Curr Opin Microbiol.*38:148-155 (IF 6,635)
- [5] Conrads G, Barth S, Möckel M, Lenz L, van der Linden M, Henne K (2017) *Streptococcus tigurinus* is frequent among *gtfR*-negative *Streptococcus oralis* isolates and in the human oral cavity, but highly virulent strains are uncommon. *J Oral Microbiol.*9:1307079 (IF 3,723)
- [6] Drescher HK, Schippers A, Clahsen T, Sahin H, Noels H, Hornef M, Wagner N, Trautwein C, Streetz KL, Kroy DC (2017)  $\beta$ 7-Integrin and MAdCAM-1 play opposing roles during the development of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.*66:1251-1264 (IF 12,486)
- [7] Eichhorn I, van der Linden M, Jarek M, Fulde M (2017) Draft Genome Sequence of Zoonotic *Streptococcus canis* Isolate G361. *Genome Announc.*5: (IF 0,2)
- [8] Eisenberg T, Rau J, Westerhüs U, Knauf-Witzens T, Fawzy A, Schlez K, Zschöck M, Prenger-Berninghoff E, Heydel C, Sting R, Glaeser SP, Pulami D, van der Linden M, Ewers C (2017) *Streptococcus agalactiae* in elephants - A comparative study with isolates from human and zoo animal and livestock origin. *Vet Microbiol.*204:141-150 (IF 2,628)
- [9] Fiamoncini J, Yiorkas AM, Gedrich K, Rundle M, Alsters SI, Roeselers G, van den Broek TJ, Clavel T, Lagkouvardos I, Wopereis S, Frost G, van Ommen B, Blakemore AI, Daniel H (2017) Determinants of postprandial plasma bile acid kinetics in human volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*313:G300-G312 (IF 3,468)
- [10] Ginzel M, Feng X, Kuebler JF, Klemann C, Yu Y, von Wasielewski R, Park JK, Hornef MW, Vieten G, Ure BM, Kaussen T, Gosemann JH, Mayer S, Suttikus A, Lacher M (2017) Dextran sodium sulfate (DSS) induces necrotizing enterocolitis-like lesions in neonatal mice. *PLoS ONE.*12:e0182732 (IF 2,806)
- [11] Hornef M, Penders J (2017) Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol.*10:598-601 (IF 7,478)
- [12] Imöhl M, Fitzner C, Perniciaro S, van der Linden M (2017) Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS ONE.*12:e0180757 (IF 2,806)
- [13] Kopp M, Dürr K, Steigleder M, Clavel T, Rychlik M (2017) Measurements of Intra- and Extra-Cellular 5-Methyltetrahydrofolate Indicate that *Bifidobacterium Adolescentis* DSM 20083T and *Bifidobacterium Pseudocatenulatum* DSM 20438T Do Not Actively Excrete 5-Methyltetrahydrofolate In vitro. *Front Microbiol.*8:445 (IF 4,076)
- [14] Lagkouvardos I, Overmann J, Clavel T (2017) Cultured microbes represent a substantial fraction of the human and mouse gut microbiota. *Gut Microbes.*8:493-503 (IF 0,2)
- [15] Latz S, Krüttgen A, Häfner H, Buhl EM, Ritter K, Horz HP (2017) Differential Effect of Newly Isolated Phages Belonging to PB1-Like, phiKZ-Like and LUZ24-Like Viruses against Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* under Varying Growth Conditions. *Viruses.*9: (IF 3,465)
- [16] Makarewicz O, Lucas M, Brandt C, Herrmann L, Albersmeier A, Rückert C, Blom J, Goesmann A, van der Linden M, Kalinowski J, Pletz MW (2017) Whole Genome Sequencing of 39 Invasive *Streptococcus pneumoniae* Sequence Type 199 Isolates Revealed Switches from Serotype 19A to 15B. *PLoS ONE.*12:e0169370 (IF 2,806)

- [17] Mandi? AD, Bennek E, Verdier J, Zhang K, Roubrocks S, Davis RJ, Denecke B, Gassler N, Streetz K, Kel A, Hornef M, Cubero FJ, Trautwein C, Sellge G (2017) c-Jun N-terminal kinase 2 promotes enterocyte survival and goblet cell differentiation in the inflamed intestine. *Mucosal Immunol.*10:1211-1223 (IF 7,478)
- [18] Ott B, Skurk T, Hastreiter L, Lagkouvardos I, Fischer S, Büttner J, Kellerer T, Clavel T, Rychlik M, Haller D, Hauner H (2017) Effect of caloric restriction on gut permeability, inflammation markers, and fecal microbiota in obese women. *Sci Rep.*7:11955 (IF 4,259)
- [19] Reiter J, Levina N, van der Linden M, Gruhlke M, Martin C, Slusarenko AJ (2017) Diallylthiosulfinate (Allicin), a Volatile Antimicrobial from Garlic (*Allium sativum*), Kills Human Lung Pathogenic Bacteria, Including MDR Strains, as a Vapor Molecules.22:1711- (IF 2,861)
- [20] Schmitz J, van der Linden M, Al-Lahham A, Levina N, Pletz MW, Imöhl M (2017) Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Germany from 2004-2005 to 2014-2015. *Int J Med Microbiol.*307:216-222 (IF 3,391)
- [21] Segerer FJ, Seeger K, Maier A, Hagemann C, Schoen C, van der Linden M, Streng A, Rose MA, Liese JG (2017) Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol.*52:540-547 (IF 2,758)
- [22] Selvakumar TA, Bhushal S, Kalinke U, Wirth D, Hauser H, Köster M, Hornef MW (2017) Identification of a Predominantly Interferon- $\gamma$ -Induced Transcriptional Profile in Murine Intestinal Epithelial Cells. *Front Immunol.*8:1302 (IF 6,429)
- [23] Strus M, Heczko PB, Golińska E, Tomusiak A, Chmielarczyk A, Dorycka M, van der Linden M, Samet A, Piórkowska A (2017) The virulence factors of group A streptococcus strains isolated from invasive and non-invasive infections in Polish and German centres, 2009-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*36:1643-1649 (IF 2,727)
- [24] Suwandi A, Bargaen I, Pils MC, Krey M, Zur Lage S, Singh AK, Basler T, Falk CS, Seidler U, Hornef MW, Goethe R, Weiss S (2017) CD4 T Cell Dependent Colitis Exacerbation Following Re-Exposure of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *Front Cell Infect Microbiol.*7:75 (IF 0,2)
- [25] Teutsch B, Berger A, Marosevic D, Schönberger K, Lâm TT, Hubert K, Beer S, Wienert P, Ackermann N, Claus H, Drayß M, Thiel K, van der Linden M, Vogel U, Sing A (2017) *Corynebacterium* species nasopharyngeal carriage in asymptomatic individuals aged  $\geq 65$  years in Germany. *Infection.*45:607-611 (IF 2,468)
- [26] Torow N, Hornef MW (2017) The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol.*198:557-563 (IF 4,856)
- [27] Torow N, Marsland BJ, Hornef MW, Gollwitzer ES (2017) Neonatal mucosal immunology. *Mucosal Immunol.*10:5-17 (IF 7,478)
- [28] van de Pol JA, van Best N, Mbakwa CA, Thijs C, Savelkoul PH, Arts IC, Hornef MW, Mommers M, Penders J (2017) Gut Colonization by Methanogenic Archaea Is Associated with Organic Dairy Consumption in Children. *Front Microbiol.*8:355 (IF 4,076)
- [29] van der Linden M, Otten J, Bergmann C, Latorre C, Liñares J, Hakenbeck R (2017) Insight into the Diversity of Penicillin-Binding Protein 2x Alleles and Mutations in Viridans Streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.*61: (IF 4,302)

### **3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet**

- [1] Clavel T, Hörmannspurger G, Darmmikrobiom des Menschen: Status quo und Perspektiven. *Pädiatrie up2date* 12 (04), 335-349

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

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

- [1] Lennart Rüttger: „Age-dependent development and maturation of T cell subsets in the small intestine of mice“ (Sept. 2017)
- [2] Mathias Jansen: “Confronting multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* with its natural enemy: genomic insights into newly isolated bacteriophages and in vitro analyses of their lytic activity” (März 2017)

#### **Dissertationen:**

- [1] Latz Simone (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zum therapeutischen Potential von Bakteriophagen der Gattungen PB1, phiKZ und LUZ24 gegen multi-resistente Isolate von *Pseudomonas aeruginosa*
- [2] Isabell Froh (Dr. med.): *Salmonella*-Pathogenitätsinsel 2 – abhängige Evasion von *Salmonella Typhimurium* aus polarisierten Darmepithelzellen (an der MHH)
- [3] Katharina Welitschanski (Dr. med.): Etablierung eines in vitro Modells zur Analyse der Evasion von *Salmonellen* aus Darmepithelzellen (an der MHH)
- [4] Dennis Pägelow (Dr. rer. nat.) A neonatal CNS infection model following nasal challenge with *Listeria monocytogenes* (Supervision mit Prof. M. Fulde an der FU Berlin)

#### **Habilitationsschriften:**

- [1] PD Dr. Mark van der Linden: “Impact of pneumococcal conjugate vaccination on the epidemiology of pneumococcal disease in Germany“ (Jan 2017)

## 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)

*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*

- 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 (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
- Oncotarget

*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, Fachgruppe Gastrointestinale Infektionen, der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

**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

**4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen**

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- Aachener Impftag, Mitorganisation
- Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), als Fachgruppensprecher

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

- Konferenz der FG Mikrobiota, Probiota, und Wirt der DGHM, , Seeon, Jährlich

**4.6 Berufungen**

*Prof. Dr. med. Mathias Hornef*

- W3 Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Medizinischen Hochschule Hannover (abgelehnt)