

Forschungsbericht 2005

Institut für Medizinische Mikrobiologie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Medizinische Mikrobiologie

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13392, Fax +49 (0)391 67 13384
wolfgang.koenig@medizin.uni-magdeburg.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Wolfgang König, Direktor des Instituts

2. Hochschullehrer

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Wolfgang König
Univ.-Prof. Dr. med. habil. Dirk. Schlüter

3. Forschungsprofil

- Durchführung und Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren in der Medizinischen Mikrobiologie
- Schwerpunktsbereiche Bakteriologie, Virologie, Parasitologie, Serologie, HIV-Ambulanz
- Infektabwehr und Infektionsimmunologie
- gastrointestinale Infektionen und Karzinogenese
- Mikroökologie und Dynamik von Infektionen
- mikrobielle Pathogenitätsfaktoren Bedeutung für Krankheitsbilder wie Zystische Fibrose, Atopische Dermatitis, zerebrale Infektionen
- molekulare Resistenzentwicklung und Mechanismen
- Wirkmechanismen von Antiinfektiva und neue Therapiestrategien
- biotechnologische Ansätze in der Diagnostik und Medizintechnik

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Dr. Ralf Arnold

Kooperationen: Prof. Dr. Dr. H. Werchau (em. Prof. Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. G. Jorch (Direktor Kinderklinik)

Förderer: Haushalt; 31.01.2004 - 31.01.2006

Immunpathologie des Respiratorischen Syncytialvirus

Wir erforschen grundlegende Pathomechanismen der RSV-induzierten Entzündungsantwort. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen sowohl die zellulären Reaktionsmuster der infizierten Lungen-Wirtszellen als auch das Escapepotential des Virus selbst. Von einem besseren Verständnis der primären Entzündungsantwort, die neben der viralen Replikation der Hauptverursacher der RSV-induzierten Atemwegserkrankung ist, verspricht man sich die Entwicklung neuer Therapiekonzepte. Neue Therapiekonzepte: Die Aktivierung des Transkriptionsfaktors PPARgamma, durch natürliche und synthetische Liganden, induziert in RSV-infizierten Lungenepithelzellen einen antiviralen Zustand. Die zeitgleiche proinflammatorische Entzündungsantwort der Epithelzelle wird ebenfalls vermindert. Die Beeinflussung der

PPARgamma Aktivität stellt somit möglicherweise ein neues Therapiekonzept in der RSV Therapie dar.

Projektleiter: Dr. Steffen Backert

Kooperationen: Dr. Klemens Rottner (GBF Braunschweig), Prof. Dr. Aktories (Freiburg), Prof. Dr. Jürgen Wehland (GBF Braunschweig)

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 30.09.2007

Funktion der Rho GTPasen und des CagA Proteins in zytoskelettalen Veränderungen während der Infektion mit Helicobacter pylori

Helicobacter pylori ist als Verursacher von chronischer Gastritis, Magen-Darm-Ulkus bzw. Magenkrebs bekannt. Der Erreger ist in der Lage, Reaktionen des Magenepithels zu unterlaufen und sich der Phagozytose durch professionelle Phagozyten zu widersetzen. Obgleich das VacA-Zytotoxin und das von einem Typ-4-Sekretionssystem auf der cag Pathogenitätsinsel (cagPAI) kodierte CagA-Protein als Virulenzfaktoren identifiziert wurden, konnten die dem Infektionsprozess zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Infektion und der Persistenz von H. pylori bisher nur zu einem geringen Teil aufgeklärt werden. Wir konzentrieren uns dabei auf die Reaktionen der Wirtszellen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit Schlüsselenzymen wie Cortactin, Ezrin und der Rho GTPasen Cdc42, Rac1 und RhoA stehen. Dieser Weg soll zur Aufklärung der molekularen Ereigniskette auf der Ebene der Pathogen-Wirtszell-Interaktion führen und als Ansatzpunkt für neue Interventionsmöglichkeiten dienen.

Projektleiter: Dr. Steffen Backert

Kooperationen: Dr. Dörthe Küster (Institut für Pathologie), Dr. Ulrich Bohr (Zentrum für Innere Medizin), PD Dr. Frank Meyer (Klinik für Allgemeine Chirurgie), Prof. Dr. H. Gollnick, Prof. Dr. B. Bonnekoh (Klinik für Dermatologie und Venerologie), Prof. Dr. P. Malfertheiner (Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Prof. Dr. W. König (Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie)

Förderer: Sonstige; 01.09.2004 - 31.08.2007

Helicobacter pylori und Campylobacter jejuni: Gastroenterale Infektionsmechanismen mit Fernwirkung an Haut und Synovialis

Das Forschungsprojekt umfasst als zentrales Leitthema die infektionsimmunologische Bedeutung genannter Mikroorganismen für:

1. die lokale Auswirkung entzündlicher allergischer Reaktionen an der Haut
 2. durch Mikroorganismen induzierte gastrointestinale Entzündungsreaktionen mit Fernwirkung an der Haut und Gelenken. Da Erkennung wie auch Weiterführung von Immunreaktionen und hier insbesondere entzündlichen Autoimmunphänomenen über Faktoren der Innate-Immunity stattfinden, stehen Untersuchungen zur Expression von Toll-like-Rezeptoren, ihrer Signaltransduktion an Zellen, die Chemokin-Wechselwirkung in der Zell-Zell-Interaktion sowie der Chemokin-Rezeptor-Expression im Vordergrund.
-

Projektleiter: PD Dr. Brigitte König

Kooperationen: Prof. Dr. Dr. H. Werchau (em. Professor Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. Jorch (Direktor der Kinderklinik), Prof. Dr. Klein (Direktor der Klinik für

Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)

Förderer: Industrie; 31.07.2002 - 31.12.2005

Das Humane Metapneumovirus - Bedeutung für die Pathophysiologie von Atemwegstraktinfektionen

Die pathophysiologischen Auswirkungen des humanen Metapneumovirus wurden kürzlich neu entdeckt. Mit Hilfe molekularer Methoden bestimmen wir die Infektionshäufigkeit von diagnostischen Materialien sowie die Auswirkung des humanen Metapneumovirus auf die Freisetzung von Entzündungsmediatoren.

Projektleiter: PD Dr. Brigitte König

Kooperationen: Prof. Dr. B. Bonnekoh, Prof. Dr. H. Gollnick (Klinik für Dermatologie und Venerologie), Prof. Dr. Witte (RKI Wernigerode)

Förderer: Haushalt; 31.01.2004 - 31.01.2006

Epidemiologie von Staphylococcus aureus unter besonderer Berücksichtigung der Methicillin-Resistenz (MRSA)

Die Mikroökologie der Haut ist für die Intaktheit des Organs Haut von großer Bedeutung. Man weiß, dass mikrobielle Exoprodukte und Superantigene von Staph. aureus im Rahmen der Atopischen Dermatitis das Krankheitsbild initiieren oder perpetuieren. Projektziel sind Untersuchungen zum Resistenzverhalten von Staphylococcus aureus - und hier insbesondere die Cluster-Analyse.

Projektleiter: PD Dr. Brigitte König

Kooperationen: Prof. Dr. U. Reichl (MPI)

Förderer: Haushalt; 31.01.2004 - 31.01.2006

Mikroökologie - Analyse von mikrobieller Struktur, Diversität und Dynamik im Verlaufe von Infektionserkrankungen

Es wird die Auswirkung der Mikroökologie auf Gesundheit und Krankheit analysiert. Es ist bekannt, dass die Standortflora durch individuelle Faktoren wie auch mikrobielle Faktoren beeinflusst wird und damit der möglichen Krankheit Vorschub leistet. Durch molekulare Methoden und einer Analyse der mikrobiellen Struktur werden die Diversität und Dynamik im Verlauf von verschiedenen Infektionserkrankungen untersucht.

Projektleiter: PD Dr. Brigitte König

Kooperationen: Dr. G. Günther, Prof. Dr. G. Jorch (Kinderklinik)

Förderer: Haushalt; 31.01.2004 - 31.01.2006

Rolle von Mycobacterium abscessus in der Pathophysiologie der Zystischen Fibrose - molekularbiologische, biologische und immunologische Charakterisierung

Das Krankheitsbild der Zystischen Fibrose wird durch das Vorliegen von atypischen Mykobakterien - und hier insbesondere Mycobacterium abscessus - begleitet. Die Bedeutung für die Chronizität der Infektion wird untersucht.

Projektleiter: PD Dr. Brigitte König

Kooperationen: Dr. A. Ambach, Prof. Dr. B. Bonnekoh, Prof. Dr. H. Gollnick (Klinik für Dermatologie und Venerologie)

Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.08.2007

Superantigene: Lokale und periphere infektionsimmunologische Trigger für akute und chronische Entzündungen an der Haut

Mikrobielle Superantigene von z. B. Staphylokokken führen zur Anergie wie auch zur Entzündungsinduktion und der Freisetzung unterschiedlicher Zytokine. Bei der Etablierung akuter und chronischer Entzündungen, wie insbesondere dem Asthma bronchiale oder der Atopischen Dermatitis, spielen die Superantigene als Trigger oder als chronische Aktivatoren eine herausragende Rolle. Der Einfluss auf Krankheitsbilder wie Atopische Dermatitis und Psoriasis und die zellbiologischen Unterschiede im Rahmen der Entzündung werden analysiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang König

Kooperationen: Dipl.-Biol. St. Gieseler (Institut für Medizinische Mikrobiologie), Prof. Dr. med. P. Malfertheiner (Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie)

Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.08.2005

Einfluss von Helicobacter pylori-Pathogenitätsfaktoren auf die Funktion von Granulozyten; Expression von Pathogenitätsfaktoren in der Wechselwirkung mit Granulozyten, Epithelzellen und Magenkarzinomzellen.

Die Wechselwirkung von Helicobacter pylori mit Immuneffektorzellen (Epithelzellen, Granulozyten, Fibroblasten, Endothelzellen) führt zu einer bakterienspezifischen Expression von Pathogenitätsfaktoren. Mit Hilfe molekularbiologischer Methoden wird die Expression unterschiedlicher Pathogenitätsfaktoren analysiert. Ziel ist es, festzustellen, aus welchem Grund in dem einen Fall eine Entzündung lokal verbleibt und spontan abheilt und in anderen Fällen es zu einer Chronifizierung mit einer Karzinogenese kommt.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang König

Kooperationen: Dr. U. Arnold, PD Dr. B. König, Dr. R. Arnold (Institut für Medizinische Mikrobiologie)

Förderer: Sonstige; 30.11.2001 - 31.12.2005

Mikrobielle Pathogenität und Allergie, Erregerspezifische Infektabwehr und Infektionsimmunologie, Entzündungsforschung

Es wird der Einfluss mikrobieller Pathogenitätsfaktoren auf die Induktion von Leukotrienen und Zytokinen wie auch auf die Signaltransduktion von Immuneffektorzellen (Granulozyten, Endothelzellen und Fibroblasten) analysiert. Dabei stehen im Vordergrund rekombinante Toxine oder genetisch veränderte Mikroorganismen sowie in Kooperation mit der Klinik für Gefäßchirurgie alloplastische Materialien, die mit mikrobiellen Toxinen oder immunologischen Faktoren vernetzt sind. Es wird überprüft, in welchem Umfang der Einfluss der Entzündungsmediatoren zu Krankheiten, wie Allergie (Asthma bronchiale, Atopische Dermatitis) sowie Autoimmunität und Fibrosierung führen.

Projektleiter: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Kooperationen: Dr. M. Pasparakis (Institut für Genetik, Universität Köln), Dr. Rupec (Dermatologische Klinik, Universität München), Dr. W. Müller (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung), Prof. Dr. M. Deckert (Abt. für Neuropathologie, Universität Köln)

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2007

Funktion von Astrozyten bei zerebralen Infektionen

Bei der zerebralen Toxoplasmose und Listeriose werden neben in das Gehirn rekrutierten Leukozyten auch hirneigene Astrozyten aktiviert, die durch die Produktion von Zytokinen und Chemokinen aber auch durch die Generierung anti-bakterieller und anti-parasitärer Effektormoleküle zur Kontrolle von Listerien und Toxoplasmen beitragen. Zum Studium der Funktion von Astrozyten bei der murinen Listeriose und Toxoplasmose haben wir unter Verwendung der Cre-lox-Technik Mäuse mit selektiver Defizienz von gp130, NEMO, IKK2 oder I κ Ba in Astrozyten generiert. Mit immunologischen und biochemischen Analysen wird die Astrozyten-spezifische Funktion dieser Moleküle in kombinierten in vivo und in vivo Versuchen analysiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Kooperationen: Prof. Dr. M. Deckert (Abt. für Neuropathologie, Universität Köln)

Förderer: DFG; 01.07.2004 - 01.07.2007

Herkunft, Dynamik, Funktion und Regulation Parasiten-spezifischer T-Zellen bei der experimentellen murinen Toxoplasmose

Die immunologische Kontrolle intrazellulärer Erreger bei Infektionen des Zentralnervensystems wird maßgeblich durch CD8 T-Zellen gewährleistet. In aktuellen Experimenten untersuchen wir im murinen Modell der Toxoplasma-Encephalitis, als einem Paradigma einer chronisch-persistierenden Infektion des Zentralnervensystems, aus welchen lymphatischen Organen (Milz, Peyersche Plaques, mesenteriale und cervikale Lymphknoten) intrazerebrale CD8 T-Zellen stammen und wie Parasiten-spezifische CD8 T-Zellen durch CD4 T-Zellen, insbesondere durch regulatorische CD4 CD25 T-Zellen, in der akuten und chronischen Toxoplasmose reguliert werden. Ebenso soll geklärt werden, welche Bedeutung von Parenchymzellen infizierter Organe exprimierte IL-15 Rezeptoren und von ihnen produziertes IL-7 für die Induktion und Aufrechterhaltung einer anti-parasitären CD8 T-Zellantwort in Milz und Gehirn haben.

5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen

- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Bacterial Proteins Toxins 2005 - the state of the art", Magdeburg, 24.01.2005, wiss. Leitung: Herr Prof. Dr. J. E. Alouf
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar Mykologie, ein vernachlässigtes Fach - Mykotoxine, eine unterschätzte Gefahr, Magdeburg, 14.04.2005, Referent: Herr Prof. Dr. H. Hof
- 6. Magdeburger Infektiologiegespräch, Magdeburg, 18.05.2005, Referenten: Herr Prof. Dr. H. Lippert, Prof. Dr. D. Krause, Dr. B. Rochell, Prof. Dr. T. Welte, PD Dr. B. König, PD Dr. R. Schueck, Oa Dr. G. Weiß
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar Helicobacter pylori, the hummingbird and vinculin, Magdeburg, 23.05.2005, Referent: Herr Dr. St. Moese
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar GneChip(R)Arrays - Die nächste Generation: - Genotypisierung von 500.000 SNPs mittels DNA-Microarrays, - Das Genom in höchster Auflösung: Genechip Tiling und Exon Arrays, Magdeburg, 24.11.2005, Referent: Herr Dr. M. Pruess

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in internationalen Zeitschriften

Arnold, Ralf ; König, Wolfgang

Respiratory syncytial virus infection of human lung endothelial cells enhances selectively intercellular adhesion molecule-1 expression.

In: J. Immunol. 174(2005), Nr. 11, S. 7359 - 7367

[Imp.fact.: 6.486]

Backert, Steffen ; Gressmann, H. (ext.) ; Kwok, Terry ; Zimny-Arndt, U. (ext.) ; König, Wolfgang ; Jungblut, P. (ext.) ; Meyer, T. (ext.)

Gene expression and protein profiling of AGS gastric epithelial cells upon infection with *Helicobacter pylori*.

In: Proteomics 5(2005), Nr. 15, S. 3902 - 3918

[Imp.fact.: 5.483]

Backert, Steffen ; Kwok, Terry ; König, Wolfgang

Conjugative plasmid DNA transfer in *Helicobacter pylori* mediated by chromosomally encoded relaxase and TraG-like proteins.

In: Microbiology [Reading] 151(2005), Pt. 11, S. 3493 - 3503

[Imp.fact.: 3.114]

Backert, Steffen ; Kwok, Terry ; Schmid, M. (ext.) ; Selbach, M. (ext.) ; Moese, S. (ext.) ; Peek Jr., R. (ext.) ; König, Wolfgang

Subproteomes of soluble and structure-bound *Helicobacter pylori* proteins analyzed by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry.

In: Proteomics 5(2005), Nr. 5, S. 1331 - 1345

[Imp.fact.: 5.483]

Backert, Steffen ; Selbach, M. (ext.)

Tyrosine-phosphorylated bacterial effector proteins : the enemies within.

In: Trends Microbiol. 13(2005), Nr. 10, S. 476 - 484

[Imp.fact.: 7.748]

Brandt, Sabine ; Kwok, Terry ; Hartig, Roland ; König, Wolfgang ; Backert, Steffen

NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein.

In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(2005), Nr. 26, S. 9300 - 9305

[Imp.fact.: 10.452]

Brisslert, M. (ext.) ; Enarsson, K. (ext.) ; Lundin, S. (ext.) ; Backert, Steffen ; Quiding Jaerbrink, M. (ext.)

Helicobacter pylori induce neutrophil transendothelial migration : role of the bacterial HP- NAP.

In: FEMS Microbiol. Lett. 249(2005), Nr. 1, S. 95 - 103

[Imp.fact.: 1.840]

Drynda, Andreas ; Quax, P. (ext.) ; Neumann, Manfred ; Laan, W.van der (ext.) ; Pap,

Geza ; Drynda, Susanne ; Meinecke, I. (ext.) ; Kekow, Joern ; Neumann, W. (ext.) ; Huizinga, T. (ext.) ; Naumann, Michael ; König, Wolfgang ; Pap, T. (ext.)

Gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 reverses the inhibitory effects of TNF-alpha on Fas-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.

In: J. Immunol. 174(2005), Nr. 10, S. 6524 - 6531

[Imp.fact.: 6.486]

Enarsson, K. (ext.) ; Brisslert, M. (ext.) ; Backert, Steffen ; Quiding-Jaerbrink, M. (ext.)

Helicobacter pylori induces transendothelial migration of activated memory T cells.

In: Infect. Immun. 73(2005), Nr. 2, S. 761 - 769

[Imp.fact.: 4.033]

Ghebremedhin, Beniam ; König, Wolfgang ; König, Brigitte

Heterogeneity of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains at a German university hospital during a 1-year period.

In: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 24(2005), Nr. 6, S. 388 - 398

[Imp.fact.: 1.742]

König, Brigitte ; Tammer, Ina ; Sollich, Veronika ; König, Wolfgang

Intra- and interpatient variability of the hsp65 and 16S-23S intergenic gene region in Mycobacterium abscessus strains from patients with cystic fibrosis.

In: J. Clin. Microbiol. 43(2005), Nr. 7, S. 3500 - 3503

[Imp.fact.: 3.439]

Reimers, K. (ext.) ; Buchholz, K. (ext.) ; Werchau, Hermann

Respiratory syncytial virus M2-1 protein induces the activation of nuclear factor kappa B.

In: Virology 331(2005), Nr. 2, S. 260 - 268

[Imp.fact.: 3.071]

Selbach, M. (ext.) ; Backert, Steffen

Cortactin : an Achilles' heel of the actin cytoskeleton targeted by pathogens.

In: Trends Microbiol. 13(2005), Nr. 4, S. 181 - 189

[Imp.fact.: 7.748]

Originalartikel in nationalen Zeitschriften

König, Wolfgang ; Lauf, Hans ; Arnold, Ulrich ; Tammer, Ina ; Ghebremedhin, Beniam ; Clarici, Alexandra ; Thies, Frank ; Drynda, Andreas ; Schmalcz, Attila ; Kwok, Terry ; Arnold, Ralf ; Backert, Steffen ; Werchau, Hermann ; König, Brigitte

Natürliche und adaptive Immunität des Respirationstraktes : Bedeutung mikrobieller Faktoren für Infektabwehr und Sensibilisierung. Teil III.

In: Atemwegs- Lungenkr. 31(2005), Nr. 4, S. 188 - 203

Originalartikel in zeitschriftenartigen Reihen

Arnold, Ralf ; König, Wolfgang ; König, Brigitte

PPARgamma activators modulate cytokine release and receptor expression on human immune effector cells stimulus dependent.

In: Sepiashvili, R. (Ed.): Advances in immunopathology & respiratory allergy : III World

Congress on Immunopathology & Respiratory Allergy (Pattaya, Thailand, February 5-8, 2005). Bologna : Medimond International Proceedings, 2005, S. 67 - 73

Hochschulschriften

Lerch, S. (ext.)

Einfluss von Endotrachealkathetern und Surfactant auf infektionsimmunologische Parameter neutrophiler Granulozyten. 2004, 189 Bl. Magdeburg, Univ., Medizin. Fak., Diss., 2005