

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13392, Fax +49 (0)391 67 13384
wolfgang.koenig@med.ovgu.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
Prof. Dr. rer. nat. Brigitte König

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

Dank exzellenter Interaktion mit dem DAAD konnten verschiedene Stipendiaten ausgebildet werden. Gleichzeitig wurde mit dem DAAD ein Lehrmodul und eine Plattform aufgebaut, die ab 2009 in Kraft tritt.

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Kooperationen: Prof. Dr. Michael Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2009

Funktion der Astrozyten-spezifischen IKK2 und NEMO-Expression bei der murinen Toxoplasma- und Listeria-Meningoencephalitis

Bei Infektionen und Autoimmunerkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) sind neben in das ZNS rekrutierte Leukozyten auch hirneigene Zellen wie Astrozyten, Mikrogliazellen und Neurone an der Immunreaktion beteiligt. Im Gegensatz zu Leukozyten ist die in vivo Funktion hirneigener Zellen bei diesen Erkrankungen weitgehend unbekannt. Daher ist es das Ziel des Projektes unter Verwendung Astrozyten-spezifisch gendefizienter Mäuse die Funktion der Astrozyten im Modell der Toxoplasma-Encephalitis und der Listeria monocytogenes Meningoencephalitis näher zu charakterisieren. Konkret wird die Funktion von IKK2 und NEMO, zwei Signaltransduktionsmolekülen des NF- κ B

Signalweges studiert. Da bisher Astrozyten-spezifisch gendefiziente Mäuse bei zerebralen Infektionen und Autoimmunerkrankungen praktisch noch nicht untersucht wurden, sind die Experimente auch für die Methodenetablierung und -validierung von grundlegender Bedeutung.

Projektleiter: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Kooperationen: Prof. Dr. Martina Deckert, Abt. für Neuropathologie, Universität Köln

Förderer: DFG; 01.08.2007 - 31.01.2011

Funktion von Astrozyten und Neuronen bei zerebralen Infektionen

Intrazelluläre Erreger werden bei Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) maßgeblich durch in das Gehirn rekrutierte Leukozyten im Zusammenspiel mit hirneigenen Zellen kontrolliert. So sind hirneigene Zellen wie Astrozyten und Neurone nicht nur Zielzellen des Parasiten *Toxoplasma gondii*, sondern tragen zur Regulation der intrazerebralen Immunantwort auch durch die Produktion von Zytokinen und Chemokinen bei dieser persistierenden Encephalitis bei. Die spezifische Funktion von Astrozyten und Neuronen bei zerebralen Infektionen ist bisher jedoch nur unzureichend charakterisiert. Da eigene Voruntersuchungen indizieren, dass über den gp130-Rezeptor, über den Zytokine der IL-6-Familie ihre Wirkung entfalten, essentielle protektive Funktionen hirneigener Zellen vermittelt werden, soll im beantragten Projekt unter Verwendung von konditional transgenen Mäusen mit selektiver astrozytärer oder neuronaler Defizienz von gp130 die Funktion dieses Rezeptors sowie die über ihn gesteuerten Signaltransduktionswege im Modell der *Toxoplasma*-Encephalitis charakterisiert werden. Mit diesen Untersuchungen werden neue, grundlegende Aspekte zerebraler Infektionen adressiert, welche das Verständnis der Funktion von Astrozyten und Neuronen bei ZNS-Infektionen wesentlich erweitern.

Projektleiter: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Kooperationen: PD Dr. Carsten Lüder, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Göttingen, Prof. Dr. Martina Deckert, Abtl. für Neuropathologie, Universität Köln

Förderer: Bund; 01.07.2007 - 30.06.2010

Persistenz von *Toxoplasma gondii* im Gehirn: Voraussetzungen für den Lebenszyklus des Parasiten und die Nahrungsmittel-abhängige Übertragung auf den Menschen

Das Protozoon *T. gondii* führt zu chronisch persistierenden Infektionen in einer Vielzahl von Vertebraten. Während die Persistenz im Gehirn von Nagetieren wichtig für die ubiquitäre Verbreitung des Parasiten ist, ist das lange Überleben in der Skelettmuskulatur von Nutztieren entscheidend für die Infektion des Menschen durch Fleischprodukte. Aufgrund der Bedeutung der Persistenz für den parasitären Lebenszyklus und seine Transmission zum Menschen, werden im Projekt Versuche durchgeführt, um die Mechanismen der Persistenz von *T. gondii* in Neuronen zu charakterisieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Dirk Schlüter

Kooperationen: Prof. Dr. Michael Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin

Förderer: DFG; 01.04.2007 - 30.04.2010

Regulation Proteinkinase C-theta-abhängiger Signalprozesse in *Listeria monocytogenes*-spezifischen T-Zellen

Die funktionelle Bedeutung der Proteinkinase C (PKC)- η für die Aktivierung und Proliferation Antigen-spezifischer T-Zellen ist sehr stark von der zugrundeliegenden Erkrankung bzw. dem Stimulus abhängig. Bei experimentellen T-Zell-medierten Autoimmunerkrankungen sind in PKC- η -/- Tieren die Autoantigen-spezifischen T-Zellen massiv reduziert. Hingegen entwickeln sich bei viralen Infektionen in PKC- η -/- Tieren Virus-spezifische CD8 T-Zellen in normaler Frequenz. Als Ursache hierfür wird diskutiert, dass die starke Aktivierung von Dendritischen Zellen (DC) bei einer Virusinfektion die PKC- η -Defizienz der T-Zellen kompensiert. Eigene Experimente bei der bakteriellen Listeriose in PKC- η -/- Tieren zeigen jedoch, dass trotz ausgeprägter Aktivierung von DC die Frequenz *Listeria*-spezifischer T-Zellen massiv erniedrigt ist. Im beantragten Projekt soll daher in einem in vitro Modell, bestehend aus Wildtyp (WT) DC, die *Listeria*-Antigene präsentieren, und *Listeria*-spezifischen PKC- η -/- T-Zellen, die funktionelle Bedeutung von PKC- η für die Aktivierung von Signalwegen in *Listeria*-spezifischen T-Zellen untersucht werden. Ein Fokus liegt hierbei auf der Analyse der PKC- η -medierten Aktivierung anti-apoptischer Moleküle, der Aktivierung von Activating Protein (AP)-1, des Nuclear Factor (NF)- κ B und des Nuclear Factor of Activated T Cells (NFAT) sowie der durch diese Transkriptionsfaktoren induzierten T-zellulären Zytokinproduktion, Proliferation und Zytotoxizität.

Projektleiter: PD Dr. Steffen Backert

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

Förderer: DFG; 01.10.2007 - 30.09.2009

DFG: Signalkaskaden des CagA Proteins und Aktin-zytoskeletale Veränderungen während der Infektion mit Helicobacter pylori

Helicobacter pylori ist ein Magen- und Darmpathogen und als Verursacher von chronischer Gastritis, Magen-Darm-Ulkus bzw. Magenkrebs bekannt. Der Erreger ist in der Lage, die normalen Funktionen 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, sind die dem Infektionsprozess zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Infektion und der Persistenz von H. pylori bisher weitgehend unbekannt. Im Rahmen dieses Vorhabens möchten wir die von H. pylori verursachten Aktin-Zytoskelettveränderungen weiter aufklären. Im besonderen wird beabsichtigt, die Rolle des bakteriellen CagA-Proteins bei der Modulation des Aktin-Zytoskeletts von Zellen des Magenepithels weiter zu erforschen. Da der von H. pylori induzierte pathogenetische Prozess zu einem großen Teil von Wirtskomponenten verursacht ist, werden die Reaktionen von Zielzellen hinsichtlich ihrer Signalübertragung näher analysiert. Wir fokussieren im vorliegenden Projekt auf die Aufklärung von wichtigen Schaltstellen in zwei neuen Signalkaskaden: (i) der CagA c-Abl/CrkII Signalweg und (ii) der CagA H-Ras Raf Mek Erk Signalweg. Beide Signalkaskaden werden von H. pylori offenbar benutzt, um die Architektur des Epithelzell-Aktin-Zytoskeletts und die Zell-Zell-Dissoziation zu kontrollieren. Dieser Weg soll zur Aufklärung wichtiger molekularer Ereignisketten auf der Ebene der Pathogen-Wirtszell-Interaktion führen und so die Identifizierung der wesentlichen Determinanten des Infektionsprozesses ermöglichen, die gleichfalls als Ansatzpunkt für neue Interventionsmöglichkeiten betrachtet werden können.

Projektleiter: PD Dr. Steffen Backert

Projektbearbeiter: PD Dr. Steffen Backert

Förderer: DFG; 01.06.2008 - 31.05.2011

Funktion von Integrin alpha5beta1 und des H. pylori CagL-Proteins für Typ IV-Sekretion und Signaltransduktion

Helicobacter pylori ist ein Magen- und Darmpathogen und als Verursacher von chronischer Gastritis, Magen-Darm-Ulkus bzw. Magenkrebs bekannt. Der Erreger ist in der Lage, die normalen Funktionen 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, sind die dem Infektionsprozess zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Infektion und der Persistenz von H. pylori immer noch weitgehend unklar. Im Rahmen unserer Forschungen untersuchen wir die von H. pylori verursachten Aktin-Zytoskelettveränderungen. Im besonderen interessieren wir uns für die Rolle des bakteriellen CagA-Proteins bei der Modulation des Aktin-Zytoskeletts von Zellen des Magenepithels. Da der von H. pylori induzierte pathogenetische Prozess zu einem großen Teil von Wirtskomponenten verursacht ist, werden die Reaktionen von Zielzellen hinsichtlich ihrer Signalübertragung näher analysiert. Wir fokussieren unsere Studien auf die Aufklärung von wichtigen Schaltstellen in zwei neuen Signalkaskaden: (i) der CagA>Abl/CrkII>Dock180>Rac1 Signalweg und (ii) der CagA>Ras>Raf>Mek>Erk>Cortactin>N-WASP Signalweg. Beide Signalkaskaden werden von H. pylori offenbar benutzt, um die Architektur des Epithelzell-Aktin-Zytoskeletts und die Zell-Zell-Dissoziation zu kontrollieren. Diese Strategie soll zur Aufklärung wichtiger molekularer Ereignisketten auf der Ebene der Pathogen-Wirtszell-Interaktion führen und so die Identifizierung der wesentlichen Determinanten des Infektionsprozesses ermöglichen.

Projektleiter: Dr. Beniam Ghebremedhin

Förderer: Haushalt; 01.03.2008 - 28.02.2010

Phäno- und genotypische Charakterisierung von klinischen Staphylococcus epidermidis Stämmen aus unterschiedlichen Untersuchungsproben von hospitalisierten Patienten

LOM-Initialprojekt:

S. epidermidis ist der am häufigsten isolierte Erreger fremdkörper-assoziiertes Infektionen und Bakteriämien. Dieser pathogene Keim besitzt die Fähigkeit zur Adhäsion an Polymeroberflächen und der Ausbildung eines Biofilms. Das sequenzierte icaADBC Gencluster (intercellular adhesion gene cluster) ist für die Biofilmbildung entscheidend. Zur Klärung eines klinisch-funktionellen Zusammenhanges von biofilmpositiven und multi-resistenten *S. epidermidis*-Stämmen werden die genetischen Determinanten/Genregulatoren (Toxinexpression, Resistenzgene, agr, sasA, atIE IS256 u.a.) in Korrelation zur klinischen Signifikanz untersucht, die für die Diagnostik, Epidemiologie, Prävention und Therapie fremdkörperassoziiertes Infektionen eine zentrale Bedeutung haben können.

5. Eigene Kongresse und wissenschaftliche Tagungen

- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Molecular and Genomic Features of the Virulence and Pathogenicity Effectors of Group A Streptococci (*Streptococcus pyogenes*)", Magdeburg, 29.01.2009, wiss. Leitung: Prof. (em.) Dr. Joseph E. Alouf
- Symposium: "Networks in Molecular Immunology" mit den Themen: "Regulation of immune responses", "T cell immunology", "Infections and immunity", "Imaging", "Neuroimmunology"; Magdeburg, 07.-08.05.2009, wiss. Leitung: Prof. Dr. Dirk Schlüter, Prof. Dr. Matthias Gunzer
- 1. DAAD-Alumni-Meeting "Supervision Reintegration and Recruitment of DAAD Fellows from Africa, Meeting at the Goethe Institute, Lagos, Nigeria", 27.06.2009, wiss. Leitung: Prof. Dr. med. W. König, Dr. med. B. Ghebremedhin
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Promoting Networking between German and African Institutions", Magdeburg, 07.10.2009, wiss. Leitung: Frau Prof. Remi Sonaiya
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Malaria in Children", "Community Based Paediatrics", "Nutrition and Nutritional disorders", Magdeburg, 02.-06.11.2009, wiss. Leitung: Frau Dr. Tamramat Runsewe-Abiodun
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Novel adjuvants for the induction of antiviral immune responses: Will dendritic cells tell you which ones will work?", Magdeburg, 25.11.2009, wiss. Leitung: Herr Prof. Dr. Ralf Ignatius
- 2. DAAD-Alumni-Meeting "Framing for the DAAD AvH Association Executive Board and collaborative workshops", Lagos, Nigeria, 27.-29.11.2009, wiss. Leitung: Prof. Dr. med. W. König, Dr. med. B. Ghebremedhin

Es konnte ein DAAD-Alumni-Netzwerk etabliert werden. Eine entsprechende Webseite wird zur Zeit fertiggestellt. Weiterhin wurde dem Institut eine Stipendiatin der Alexander von Humboldt-Stiftung zugewiesen - Frau Dr. Ibukun Aibinu.

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Brandt, Sabine; Kenny, Brendan; Rohde, Manfred; Martinez-Quiles, Narcisa; Backert, Steffen

Dual infection system identifies a crucial role for PKA-mediated serine phosphorylation of the EPEC-Tir-injected effector protein in regulating Rac1 function

In: Cellular microbiology. - Oxford: Blackwell, Bd. 11.2009, 8, S. 1254-1271; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5,598]

Brandt, Sabine; Wessler, Silja; Hartig, Roland; Backert, Steffen

Helicobacter pylori activates protein kinase C delta to control Raf in MAP kinase signalling: role in AGS epithelial cell scattering and elongation

In: Cell motility and the cytoskeleton. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 66.2009, 10, S. 874-892; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,625]

Ghebremedhin, Beniam; Bluemel, A. ; Neumann, Klaus-Hinrich; König, Brigitte; König, Wolfgang

Peritonitis due to *Neosartorya pseudofischeri* in an elderly patient undergoing peritoneal dialysis successfully treated

with voriconazole

In: The journal of medical microbiology. - Reading: SGM, Bd. 58.2009, 5, S. 678-682; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,190]

Ghebremedhin, Beniam; Engelmann, Ilka; König, Wolfgang; König, Brigitte

Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens

In: The journal of medical microbiology. - Reading: SGM, Bd. 58.2009, 3, S. 365-370; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,190]

Ghebremedhin, Beniam; Olugbosi, M. O. ; Raji, A. M. ; Layer, Franziska; Bakare, Rashed Ajani; König, Brigitte; König, Wolfgang

Emergence of a community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain with a unique resistance profile in Southwest Nigeria

In: Journal of clinical microbiology. - Washington, DC: American Society for Microbiology, Bd. 47.2009, 9, S. 2975-2980; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,945]

Onyango, Miruka David; Ghebremedhin, Beniam; Waindi, Eliud Nyandago; Kakai, Rose; Rabsch, Wolfgang; Tietze, Erhard; König, Wolfgang; König, Brigitte

Phenotypic and genotypic analysis of clinical isolates Salmonella serovar Typhimurium in western Kenya

In: Journal of infection in developing countries. - [S.l.], Bd. 3.2009, 9, S. 685-694; [Abstract unter URL](#)

Selbach, Matthias; Paul, Florian Ernst; Brandt, Sabine; Guye, Patrick; Daumke, Oliver; Backert, Steffen; Dehio, Christoph; Mann, Matthias

Host cell interactome of tyrosine-phosphorylated bacterial proteins

In: Cell host & microbe. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 5.2009, 4, S. 397-403; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 7,436]

Tegtmeyer, Nicole; Zabler, Dana; Schmidt, Diana; Hartig, Roland; Brandt, Sabine; Backert, Steffen

Importance of EGF receptor, HER2/Neu and Erk1/2 kinase signalling for host cell elongation and scattering induced by the Helicobacter pylori CagA protein: antagonistic effects of the vacuolating cytotoxin VacA

In: Cellular microbiology. - Oxford: Blackwell, Bd. 11.2009, 3, S. 488-505; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 5,598]

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Lodes, Uwe; Meyer, Frank; König, Brigitte; Lippert, Hans

Mikrobiologisches Sepsis-Screening chirurgischer Intensivpatienten mit dem "Lightcycler" Septifast®-Test - eine Pilotstudie

In: Zentralblatt für Chirurgie. - Stuttgart: Thieme, ISSN 0044-409x, Bd. 134.2009, 3, S. 249-253; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 0,498]

Mroczkowski, Pawel; Lauf, Hans; Lippert, Hans; König, Wolfgang; Meyer, Frank

Erregerspektrum chirurgischer Infektionen im 10-Jahres-Vergleich 1995-2004 eines mikrobiologischen Routinemonitorings

In: Zentralblatt für Chirurgie. - Stuttgart: Thieme, ISSN 0044-409x, Bd. 134.2009, 3, S. 226-230; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 0,498]

Buchbeiträge

Tammer, Ina; Clarici, Alexandra; Thies, Frank; König, Brigitte; König, Wolfgang

Nonfermenter: Pseudomonas spp. und verwandte Spezies

In: Mikrobiologische Diagnostik. - Stuttgart [u.a.]: Thieme, ISBN 978-3-13-743602-7, S. 476-493, 2009

Dissertationen

Köster, Arno

Modulatorische Effekte von nativem und oxidiertem "Low Density Lipoprotein" auf die Interaktion zwischen Makrophagen und Endothelzellen in vitro. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2009; 95 Bl: Ill., graph. Darst