

# INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 13393, Fax +49 (0)391 67 13384  
dirk.schlueter@med.ovgu.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. med. habil. Dirk Schlüter

## 2. Hochschullehrer

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Dirk. Schlüter  
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Dunja Bruder  
Univ.-Prof. Dr. med. habil. Steffen Borrmann

## 3. Forschungsprofil

- Durchführung und Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren in der Medizinischen Mikrobiologie
- Schwerpunktsbereiche Bakteriologie, Virologie, Parasitologie, Serologie, HIV-Ambulanz
- Infektionsimmunologie
- ZNS-Infektionen
- Toxoplasma gondii-Infektionen
- Infektionen / Co-Infektionen des Respirationstraktes (Influenza A, Bordetella bronchiseptica, Streptococcus pneumoniae)
- gastrointestinale Infektionen und Karzinogenese
- Mikroökologie und Dynamik von Infektionen
- Pathogen-spezifische Immunmodulation in der Lunge und Erregerpersistenz
- Infektion und Autoimmunität
- Mukosale Immunregulation bei chronischer Entzündung und Infektion
- molekulare Epidemiologie und Pathogenitätsprofil multiresistenter Erreger (MRSA, ESBL und VRE)
- molekulare Resistenzentwicklung und Mechanismen
- Wirkmechanismen von Antiinfektiva und neue Therapiestrategien
- klinische Studien zur Malaria
- Resistenzmechanismen von Plasmodium falciparum
- Epidemiologie der Malaria

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter  
**Förderer:** DFG; 01.07.2010 - 30.06.2013

### **Hepatozyten- und T-Zell-spezifische Funktion von A20 bei der Listeriose**

A20 ist ein Ubiquitin-editierendes Protein, das verschiedene NF- $\kappa$ B aktivierende Signalwege hemmt. Konventionelle A20-defiziente Mäuse versterben postnatal an einer NF- $\kappa$ B-abhängigen Makrophagen-vermittelten Hyperinflammation. Zur Analyse von A20 in T-Zellen und Hepatozyten haben wir eine neue, konditional A20-defiziente Maus generiert. Während A20 in T-Zellen konstitutiv exprimiert ist und nur bei Stimulation kurzfristig deaktiviert wird, erfolgt in Hepatozyten nach TNF-Stimulation eine A20-Hochregulation. Ziel des Projektes ist es, die durch A20 deubiquitinierten und ubiquitinierten Moleküle sowie die dazu notwendigen Adaptermoleküle in T-Zellen und Hepatozyten zu charakterisieren. Dabei wird neben der Rolle von A20 in T-Zellen und Hepatozyten im gesunden Organismus auch die Bedeutung von A20 in diesen Zellen nach Infektion mit *Listeria monocytogenes* untersucht. Listerien infizieren Hepatozyten und werden durch T-Zellen eliminiert. Eigene Voruntersuchungen zeigen, dass bei einer Listeriose A20 massiv in lymphatischen Organen und Leber hochreguliert wird.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter

**Förderer:** DFG; 01.12.2010 - 31.12.2013

### **Immunregulatorische Funktion von Deubiquitylasen bei der Toxoplasmose**

Um bei Infektionen die Immunantwort zu begrenzen und eine letale Immunpathologie zu verhindern, verfügt der Wirt über unterschiedliche molekulare Strategien. Hier sind die Deubiquitylasen A20, CYLD und natürlich vorkommende CYLD-Splicevarianten von essentieller immunsuppressiver Funktion, da sie durch NF- $\kappa$ B und MAP Kinasen induzierte proinflammatorische Immunreaktionen inhibieren können. Ziel des Projektes ist die Aufklärung der molekularen Funktion von A20 und CYLD in CD11c+ dendritischen Zellen und CD11c+ Mikroglia, zwei Zellpopulationen von zentraler immunologischer Bedeutung bei der murinen chronischen Toxoplasmose.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter

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

**Förderer:** Bund; 01.07.2010 - 30.06.2013

### **Persistenz von Toxoplasma gondii in der Retina und im Gehirn: Voraussetzungen für den Lebenszyklus des Parasiten, die Nahrungsmittel-abhängige Übertragung auf den Menschen und die okuläre Toxoplasmose**

Die Persistenz in Neuronen und humanen retinalen Pigmentepithelzellen (hRPE) des Auges ist für die reaktivierte *Toxoplasma*-Encephalitis und die Augentoxoplasmose des Menschen von grundlegender Bedeutung. Zusätzlich ist die Persistenz in murinen Neuronen wichtig für den zoonotischen Lebenszyklus des Parasiten. Deshalb soll die Interaktionen von *T. gondii* mit murinen und humanen Neuronen sowie hRPE charakterisiert werden. Ziel der Arbeiten ist es, Mechanismen der Persistenz sowie der Kontrolle des Parasiten in Neuronen und hRPE zu analysieren. Dabei sollen (i) Signalwege des Parasiten und des Wirtes identifiziert werden, die nach Infektion von Neuronen und hRPE Zelltyp-spezifisch reguliert werden, (ii) die funktionelle Bedeutung von regulierten Genen der Wirtszelle für Stadienkonversion und Parasitenkontrolle bestimmt werden, und (iii) die Rolle spezifischer Signalmoleküle wie STAT3 und MAP Kinasen für Wachstum und Differenzierung von *T. gondii* in infizierten Zellen untersucht werden. Dazu werden genomweite Transkriptomanalysen durchgeführt sowie spezifische Signalwege nach Infektion mit *T. gondii* biochemisch charakterisiert. Mittels siRNA Versuchen und Inhibitoren wird die funktionelle Bedeutung von Signalmolekülen für Persistenz und Parasitenkontrolle bestimmt. Wir erwarten neue Erkenntnisse über die Mechanismen, die Erregerpersistenz und Infektabwehr von *T. gondii* im Gehirn und Auge im Menschen und für den zoonotischen Infektionszyklus.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Dunja Bruder

**Förderer:** DFG; 01.09.2009 - 28.02.2013

### **Rolle der alveolaren Typ II Epithelzellen und des Toll-like Rezeptor 7 für die erhöhte Suszeptibilität gegenüber bakterieller Superinfektion bei Influenzapneumonie**

Infektionen mit dem Influenza A Virus (IAV) führen zu einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Superinfektionen. Die Mechanismen, die dieser transienten immunologischen Reaktionsunfähigkeit gegenüber bakteriellen Erregern zugrunde liegen, sind weitgehend unklar. Im Rahmen dieses Antrages soll untersucht werden, inwiefern die durch IAV Infektion veränderte Physiologie von alveolaren Typ II Epithelzellen (AECII) eine Rolle für die erhöhte Suszeptibilität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* Infektionen spielt. In diesem Kontext soll auch die Funktion des Toll-like Rezeptors 7, dessen Aktivierung antimikrobielle Funktionen in IAV infizierten Zellen einleitet, näher charakterisiert werden. Basierend auf umfangreichen Transkriptomanalysen von AECII vor und nach IAV Infektion

soll ein umfassender Einblick in die Virus-induzierten Veränderungen im genetischen Programm und immunologischen Profil dieser Zellen gewonnen werden. Des Weiteren soll untersucht werden, inwiefern IAV-infizierte AECII kontaktabhängig oder über sezernierte Mediatoren zentrale Funktionen von lokalen dendritischen Zellen und Alveolarmakrophagen beeinflussen und somit entweder durch immunologische Überaktivierung oder Immunsuppression die antibakterielle Immunität in der Lunge modulieren können.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Dunja Bruder

**Förderer:** DFG; 01.07.2009 - 30.06.2013

**Untersuchungen zur Immunregulation bei akuter und chronischer CD4+ T-Zellvermittelter Erkrankung der Lunge**

Im Rahmen des SFB 587 geförderten Projektes sollen neue Erkenntnisse zu den grundlegenden Mechanismen T-Zell-vermittelter Immunität und peripherer Toleranzinduktion bei Erkrankungen der Lunge gewonnen werden. Um T-Zell-abhängige Reaktivität gegen lungenspezifische Antigene besser zu charakterisieren und so das grundsätzliche Verständnis entzündlicher Prozesse in der Lunge zu verbessern, haben wir ein transgenes Mausmodell für eine CD4+ T-Zell-vermittelte Entzündung der Lunge etabliert. Hierfür wurde eine transgene Maus generiert, die das Modellantigen Hämagglutinin (HA) unter der transkriptionellen Kontrolle des Surfactant Protein C (SPC) Promoters spezifisch in den alveolaren Typ II Epithelzellen (AECII) der Lunge exprimiert. Eine Kreuzung dieser SPC-HA transgenen Maus mit einer Maus, die einen MHC Klasse II restringierten T-Zellrezeptor spezifisch für das Hämagglutinin (TCR-HA) trägt, führt bei den doppelt transgenen SPC-HA x TCR-HA Mäusen zur Entwicklung einer autoimmun-vermittelten progressiven interstitiellen Pneumonitis. Eine umfangreiche Charakterisierung der pulmonalen autoreaktiven CD4+ T-Zellen hat ergeben, dass chronische Antigenstimulation in der Lungenschleimhaut zur Induktion Foxp3+ regulatorischer T-Zellen führt. Unsere Untersuchungen zur Beteiligung der AECII an entzündlichen Prozessen in der Lunge haben gezeigt, dass die Erkennung des Selbstantigens durch CD4+ T-Zellen zu massiven Veränderungen im AECII Genexpressionsprofil führt. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass diese Zellen wichtige Funktionen bei der Induktion und Regulation T-Zell-vermittelter Entzündung in der Lunge aufweisen. Neben der weiterführenden Charakterisierung der immunologischen Funktion des AECII T-Zell-Crosstalks für den Verlauf von entzündlichen Lungenerkrankungen untersuchen wir in diesem Mausmodell den Einfluss von Infektionen auf die Aufrechterhaltung und den Verlust von immunologischer Toleranz in der Lunge. Ziel ist ein besseres Verständnis der komplexen immunologischen Mechanismen, die zum Verlust von Selbsttoleranz bei Infektionen in der Lunge führen können. Eine bessere Kenntnis der Pathomechanismen bei chronischen Erkrankungen der Lunge sowie bei Infektionen stellt die Grundlage für eine gezielte therapeutische Modulation der mukosalen Immunantwort dar.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Steffen Borrmann

**Kooperationen:** Medical Research Institute, Kenya (Kevin Marsh, Margaret Mackinnon); DZIF, Universität Heidelberg (Ann-Kristin Müller, Michael Lanzer); London School of Hygiene and Tropical Medicine (Taane Clark, Colin Sutherland); Mahidol University Bangkok, Thailand (Nick White, Liz Ashley); Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Abt. Parasitologie, Berlin (Kai Matuschewski); Universität Tübingen, Institut für Tropenmedizin (Peter Kremsner, Benjamin Mordmüller); University of Bamako, Mali (Abdoulay Djimdé); Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK (Dominic Kwiatkowski)

**Förderer:** Bund; 28.06.2012 - 30.06.2014

**Malariabehandlung: Integration von klinischen Studien, Kapazitätserweiterung und regionale Vernetzung bei der Entwicklung von neuen Malariamedikamenten in Mali, Burkina Faso und Guinea (Westafrika)**

Das Projekt ist eine Teilstudie innerhalb der grössten multizentrischen randomisierten klinischen Studie zur Behandlung der Malaria in Westafrika. Das Konsortium setzt sich aus Studienzentren in Mali, Burkina Faso und Guinea Conakry und europäischen Partnern (GB, Frankreich, Schweden und Deutschland) zusammen. Das Ziel ist die Identifizierung der wirksamsten Therapie für Kinder, die an wiederholenden Episoden der lebensgefährlichen Plasmodium falciparum Malaria leiden. Dazu werden wir auf der einen Seite eine bereits etablierte Hochdurchsatz Methode zur Erstellung eines genetischen "Fingerabdrucks" von Malaria Erregern einsetzen. Auf der anderen Seite bestimmen wir mit sensitiven HPLC-UV und HLPL-MS/MS Methoden die langsam im Blut abgebauten Konzentrationen der in der Studie randomisiert eingesetzten Wirkstoffe. Insgesamt nehmen 4000 Kinder an der 3 Jahre dauernden Studie teil. Mit diesen beiden Datensätzen hoffen wir, den genauen Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Malaria Wirkstoffen und dem Risiko einer erneuten Malaria Episode aufzuklären. Es wird erwartet, dass im Durchschnitt jedes Kind bis zu 10 Malaria

Episoden erleidet.

---

**Projektleiter:** Dr. Ildiko Rita Dunay

**Förderer:** DFG; 01.12.2012 - 31.12.2013

#### **Funktionelle Analyse von myeloiden Zellpopulationen in Toxoplasma Encephalitis**

Residente Mikroglia-Zellen und rekrutierte myeloide Leukozyten sind wichtige Regulatoren von Entzündungsreaktionen im Zentralnervensystem (ZNS). Aktuelle Ergebnisse weisen darauf hin, dass rekrutierte myeloide Zellen eine heterogene Gruppe darstellen, die sich funktionell untereinander und auch im Vergleich zur Mikroglia unterscheiden. Bei der Toxoplasma-Encephalitis (TE), die bei immunsupprimierten Patienten zu schweren Schädigungen des ZNS führen kann, kommt es zu einer Rekrutierung unterschiedlicher myeloider Zellpopulation. Im beantragten Projekt werden die genaue Funktion und das Verhalten unterschiedlicher Monozyten-Subtypen im Verlauf der murinen TE untersucht. Weiterhin wird die Bedeutung des neu identifizierten Adhäsionsmoleküls Ninjurin-1 für die Rekrutierung von Monozyten ins Gehirn untersucht. Abschließend soll die Funktion einer erst kürzlich beschriebenen Monozyten-Population, die bei Aktivierung aus der Milz in geschädigte Organe rekrutiert wird, im Modell der TE charakterisiert werden. Zusammenfassend werden unsere Ergebnisse wichtige neue Einblicke in die Rolle des angeborenen Immunsystems bei zerebralen Infektionen liefern.

#### **5. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen**

- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Local vs. systemic immune Responses against Toxoplasma gondii", Magdeburg, 10.01.2013, wiss. Leitung: Herr Prof. Dr. Oliver Liesenfeld, Roche Molecular Systems, Pleasanton, USA
- Diagnostik-Tag "Bewährtes und Neues - Diagnostik der Nierenerkrankungen", Magdeburg, 13.03.2013, Organisation: Institut für Klinische Pharmakologie, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Institut für Humangenetik
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Therapie der Harnwegsinfektionen beim älteren Menschen. Ist die S3-Linie anwendbar?", Magdeburg, 30.09.2013, wiss. Leitung: Herr Prof. Dr. Herbert Hof, Labor Limbach, Heidelberg
- 1. Antiinfektivtag "Update nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger", Magdeburg, 13.11.2013, Organisation: Antiinfektivkommission / Institut für Medizinische Mikrobiologie

#### **6. Veröffentlichungen**

##### ***Begutachtete Zeitschriftenaufsätze***

**Bereswill, Stefan; Fischer, André; Dunay, Ildiko R.; Kühl, Anja A.; Göbel, Ulf B.; Liesenfeld, Oliver; Heimesaat, Markus M.**

Pro-inflammatory potential of Escherichia coli strains K12 and Nissle 1917 in a murine model of acute ileitis  
In: European journal of microbiology and immunology. - Budapest: Akad. Kiadó, Bd. 3.2013, 2, S. 126-134;

**Jensen, Søren; Steffensen, Maria Abildgaard; Jensen, Benjamin Anderschou Holbech; Schlüter, Dirk; Christensen, Jan Pravsgaard; Thomsen, Allan Randrup**

Adenovirus-based vaccine against Listeria monocytogenes - Extending the concept of invariant chain linkage  
In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 191.2013, 8, S. 4152-4164;  
[Imp.fact.: 5,520]

**Kim, Dong-Jae; Park, Jong-Hwan; Franchi, Luigi; Backert, Steffen; Núñez, Gabriel**

The Cag pathogenicity island and interaction between TLR2/NOD2 and NLRP3 regulate IL-1[beta] production in Helicobacter pylori infected dendritic cells  
In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 43.2013, 10, S. 2650-2658;  
[Imp.fact.: 4,970]

**Nishanth, Gopala; Deckert, Martina; Wex, Katharina; Massoumi, Ramin; Schweitzer, Katrin; Naumann, Michael;**

**Schlüter, Dirk**

CYLD enhances severe listeriosis by impairing IL-6/STAT3-dependent fibrin production

In: PLoS pathogens. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 9.2013, 6, insges. 17 S.;

[Imp.fact.: 8,136]

**Schalk, Enrico; Geginat, Gernot; Schulz, Christian; Schlüter, Dirk; Fischer, Thomas**

The incidence of norovirus infections in cancer patients shows less seasonal variability compared to patients with other diseases. Letter to the editor

In: Annals of hematology. - Berlin: Springer, Bd. 92.2013, insges. 2 S.;

[Imp.fact.: 2,866]

**Selgrad, Michael; Meißle, Julia; Bornschein, Jan; Kandulski, Arne; Langner, Cosima; Varbanova, Mariya; Wex, Thomas; Tammer, Ina; Schlüter, Dirk; Malfertheiner, Peter**

Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies

In: European journal of gastroenterology & hepatology. - Hagerstown, Md: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 25.2013, 11, S. 1257-1260;

[Imp.fact.: 1,915]

**Stegemann-Koniszewski, Sabine; Gereke, Marcus; Orrskog, Sofia; Lienenklaus, Stefan; Pasche, Bastian; Bader, Sophie R.; Gruber, Achim D.; Akira, Shizuo; Weiss, Siegfried; Henriques-Normark, Birgitta; Bruder, Dunja; Gunzer, Matthias**

TLR7 contributes to the rapid progression but not to the overall fatal outcome of secondary pneumococcal disease following influenza A virus infection

In: Journal of innate immunity. - Basel: Karger, Bd. 5.2013, 1, S. 84-96;

[Imp.fact.: 4,458]

**Tegtmeyer, Nicole; Traverso, Francisco Rivas; Rohde, Manfred; Oyarzabal, Omar A.; Lehn, Norbert; Schneider-Brachert, Wulf; Ferrero, Richard L.; Fox, James G.; Berg, Douglas E.; Backert, Steffen**

Electron microscopic, genetic and protein expression analyses of *Helicobacter acinonychis* strains from a Bengal tiger

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 8.2013, 8, insges. 13 S.;

[Imp.fact.: 3,730]

**Teirlinck, Anne C.; Roestenberg, Meta; Vegte-Bolmer, Marga van de; Scholzen, Anja; Heinrichs, Moniek J. L.; Siebelink-Stoter, Rianne; Graumans, Wouter; Gemert, Geert-Jan van; Teelen, Karina; Vos, Martijn W.; Nganou-Makamdop, Krystelle; Borrmann, Steffen; Rozier, Yolanda P. A.; Erkens, Marianne A. A.; Luty, Adrian J. F.; Hermsen, Cornelius C.; Sim, B. Kim Lee; Lieshout, Lisette van; Hoffman, Stephen L.; Visser, Leo G.; Sauerwein, Robert W.**

NF135.C10 - A new *Plasmodium falciparum* clone for controlled human malaria infections. Brief report

In: The journal of infectious diseases. - Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, Bd. 207.2013, 4, S. 656-660;

[Imp.fact.: 5,848]

**Telieps, Tanja; Ewald, Frida; Gereke, Marcus; Annemann, Michaela; Rauter, Yvonne; Schuster, Marc; Ueffing, Nana; Smolinski, Dorthe von; Gruber, Achim D.; Bruder, Dunja; Schmitz, Ingo**

Cellular-FLIP, Raji isoform (c-FLIPR) modulates cell death induction upon T-cell activation and infection

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 43.2013, 6, S. 1499-1510;

[Imp.fact.: 4,970]

**Wang, Xu; Deckert, Martina; Xuan, Nguyen Thi; Nishanth, Gopala; Just, Sissy; Waisman, Ari; Naumann, Michael; Schlüter, Dirk**

Astrocytic A20 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting NF- $\kappa$ B- and STAT1-dependent chemokine production in astrocytes

In: Acta neuropathologica. - Berlin: Springer, Bd. 126.2013, 5, S. 711-724;

[Imp.fact.: 9,734]

**Wang, Xu; Haroon, Fahad; Karray, Saoussen; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk**

Astrocytic Fas ligand expression is required to induce T-cell apoptosis and recovery from experimental autoimmune

encephalomyelitis

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 43.2013, 1, S. 115-124;

[Imp.fact.: 4,970]

### ***Andere Materialien***

**Milnik, Annette; Gazis, Angelos; Tammer, Ina; Bartels, Claudius**

Immunocompetent young man with cerebral abscess and cortical venous infarction mimicking cerebritis caused by *Gemella morbillorum*

In: BMJ case reports. - London: BMJ Publ. Group, 2013;