

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

Adresse

Wasserturmstraße 3/5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522281
Fax: +49 9131 8522573
www.mikrobiologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch
Tel.: +49 9131 8522571
Fax: +49 9131 8522573
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Regulation angeborener Immunität bei Infektion und Entzündung
- angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase
- genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung
- Pathogenität von *Coxiella burnetii*
- mikrobielle Phosphatasen
- innate und adaptive Lymphozyten bei der Leishmaniose
- Molekularbiologie der Malaria
- molekulare Mykologie

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 92
• Ärzte: 10
• Wissenschaftler: 9
(davon drittmittelfinanziert: 1)
• Promovierende: 22

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- akkreditierte klinisch-mikrobiologische Diagnostikabteilung
- mikrobiologischer Bereitschaftsdienst und Notfalldiagnostik rund um die Uhr
- klinisch-infektiologische Visiten auf Stationen des UK Erlangen mit Risikopatienten
- akkreditiertes Hygienelabor
- krankenhaushygienische Beratung und Betreuung des UK Erlangen
- Impf- und Reisemedizinische Sprechstunde des UK Erlangen

Forschung

In den einzelnen Arbeitsgruppen werden Fragestellungen der angeborenen und erworbenen

Infektionsabwehr, der Erregervirulenz und der Entzündungsregulation mit immunologischen, zellbiologischen und molekularbiologischen Methoden bearbeitet. Untersucht werden Infektionen mit Bakterien (Coxiellen, Listerien, Mykobakterien), Protozoen (Leishmanien, Plasmodien) und Pilzen (Aspergillus). Das Mikrobiologische Institut verfügt über die dafür notwendigen Laboratorien, Hypoxiekammern für *in vitro* und *in vivo* Analysen, Fluoreszenz- und Konfokalmikroskope, PCR-Maschinen zur quantitativen mRNA-Analyse, FACS-Geräte zur Durchflusszytometrie sowie Bilddokumentationssysteme.

Regulation angeborener Immunität bei Infektion und Entzündung

PI: Prof. Dr. R. Lang

Zentrale Fragestellung ist, wie protektive Immunantworten gegen Infektionserreger erzeugt werden, ohne gleichzeitig pathologische Entzündungen auszulösen. Die Arbeitsgruppe entdeckte, dass der Cordfaktor, ein Glykolipid der mykobakteriellen Zellwand, ein Ligand des C-Typ Lektinrezeptors Mincle ist. Sie charakterisierte die Makrophagenaktivierung sowie die Induktion von Th1/Th17-Antworten durch Mincle. Derzeit wird untersucht, inwieweit der Cordfaktor Makrophagen zum Vorteil des Erregers umprogrammiert. In einem zweiten Projekt widmet sich die Gruppe der Funktionsanalyse von „dual-specificity phosphatasen“ (DUSP), die die Signalleitung von Pathogenerkennungs- und Zytokinrezeptoren im Immunsystem hemmen. Ziel eines dritten Projektes ist herauszufinden, welche immunologischen Faktoren zur Chronifizierung einer *Coxiella burnetii*-Infektion *in vivo* beitragen.

Angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase

PI: Prof. Dr. C. Bogdan

Stickstoffmonoxid (NO), das in Makrophagen und anderen Zellen durch die Interferon- γ induzierbare NO-Synthase (iNOS) aus der Aminosäure Arginin synthetisiert wird, ist ein wichtiges Molekül zur Abwehr von intrazellulären Erregern und ein zentraler Regulator des Immunsystems. Das Enzym Arginase kann die enzymatische Aktivität von iNOS hemmen, da beide Enzyme das gleiche Substrat benutzen. In Tumor Nekrose Faktor (TNF)-defizienten Mäusen kommt es zu einer Überexpression der Wirtzellarginase 1, was mit einer verminderten Kontrolle des NO-sensitiven Parasiten *Leishmania major* einhergeht. Ein Ziel der Forschungsarbeiten ist es, die mo-

lekularen Mechanismen aufzudecken, über die TNF eine Hochregulation der Arginase 1 unterbindet. Des Weiteren untersucht die Gruppe, inwieweit die Wirtzell- und die Parasitenarginase an der klinischen Resolution der kutanen Leishmaniose und an der lebenslangen Persistenz von Leishmanien beteiligt sind. Darüber hinaus widmet sich die Gruppe der Frage der Wechselwirkung zwischen iNOS/NO und dem Eisenmetabolismus sowie der antimikrobiellen und immunoregulativen Funktion von reaktiven Chlorintermediaten.

Genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung

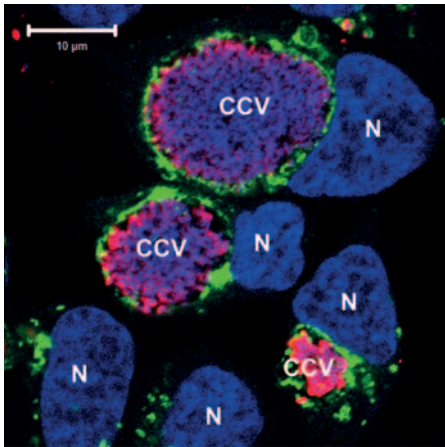
PI: Prof. Dr. J. Mattner

Autoimmunantworten und entzündliche Prozesse im Darm und in der Leber resultieren aus einer Kombination von komplexen genetischen Prädispositionsfaktoren und bestimmten Umwelteinflüssen. Obwohl die vom Immunsystem erkannten Autoantigene oftmals ubiquitär im Körper exprimiert werden, verlaufen die Entzündungsprozesse häufig gewebespezifisch. In diesem Zusammenhang befasst sich die Arbeitsgruppe zum einen mit genetischen und immunologischen Faktoren (z. B. CD101, Arginase 1 und 2), die die Entzündungsantworten in der Darmschleimhaut und in der Leber regulieren. Zum anderen wird die Rolle von mikrobiellen Antigenen in der Entwicklung von Autoimmunantworten mit Hilfe von Gendelektionsstrategien untersucht.

Pathogenität von *Coxiella burnetii*

PI: PD Dr. A. Lührmann

Das obligat intrazelluläre Bakterium *Coxiella burnetii* ist der Erreger des Q-Fiebers. Diese zoonanthropontische Erkrankung ist in der harmlosesten Variante durch grippeartige Symptome charakterisiert, kann aber auch mit einer akuten Lungenentzündung einhergehen. Besonders gefährdet ist das chronische Q-Fieber, welches sich meistens in Form einer Endokarditis manifestiert. In der Arbeitsgruppe wird untersucht, wie sich die *C. burnetii* Infektion zu einer chronischen Entzündung entwickelt. Dazu analysieren wir sowohl Wirtszellfaktoren als auch bakterielle Faktoren, die für die Etablierung der *C. burnetii*-enthaltenden Vakuole und die Erregervermehrung essentiell sind. Darüber hinaus charakterisiert die Arbeitsgruppe die molekularen Mechanismen der Virulenzfaktoren von *C. burnetii*, insbesondere von solchen mit anti-apoptotischer Wirkung.



HeLa229 Zellen, infiziert mit *Coxiella burnetii* für 60 h. Der Zellkern (N) wurde mit DAPI (blau), *C. burnetii* mit spezifischen Antikörpern (rot) und das lysosomale Membranprotein LAMP-1 mit einem anti-LAMP-1 Antikörper gefärbt. In der LAMP-1-positiven *C. burnetii*-enthaltenden Vakuole (CCV), die die Größe des Zellkerns erreichen kann, vermehren sich die Bakterien zu einer hohen Anzahl.

Mikrobielle Phosphatasen

PI: Dr. D. Soulat

Humanpathogene Erreger benutzen vielfältige Wege zur erfolgreichen Infektion von Wirtszellen. Ein wichtiger Virulenzmechanismus ist die Sekretion von Proteinen, die mit zelleigenen Signalwegen der Wirtszellen interferieren (z. B. mikrobielle Phosphatasen). Phosphatasen, die von Pathogenen freigesetzt werden, sind dazu fähig, die Immunantwort befallener Zellen so zu verändern, dass in den infizierten Wirtszellen eine pathogenfreundliche Umgebung generiert wird. Die Arbeitsgruppe arbeitet derzeit mit zwei klinisch relevanten humanpathogenen Erregern: (a) dem Bakterium *Listeria monocytogenes*, das eine Lebensmittelvergiftung verursacht, und (b) dem Erreger der kutanen Leishmaniose, *Leishmania major*.

Innate und adaptive Lymphozyten bei der Leishmanieninfektion

PI: PD Dr. U. Schleicher

An der Immunantwort gegen Parasiten des Genus *Leishmania* sind sowohl innate als auch adaptive Lymphozyten beteiligt. Die Arbeitsgruppe erforscht im Mausmodell der kutanen und viszeralen Leishmaniose, welche Bedeutung die verschiedenen Subpopulationen von sogenannten „innate lymphoid cells“ (ILC) für die Abwehr einer Leishmaniose haben und durch welche Signale ihre Effektorfunktionen ausgelöst und beeinflusst werden. Auch im Humansystem wird die Prävalenz und Aktivierung dieser Zellen durch Leishmanien studiert. Des Weiteren un-

tersucht die Gruppe, in welcher Weise B-Lymphozyten die Immunantwort bei der viszeralen Leishmaniose regulieren und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

Molekularbiologie der Malaria

PI: Dr. M. Petter

Die Pathogenese der Malaria hängt von verschiedenen zellulären Prozessen im Lebenszyklus der Parasiten ab, die jeweils vielversprechende Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen und die Impfstoffentwicklung darstellen. Dazu gehören die Invasion von Wirtszellen, die Expression von Virulenzfaktoren sowie die Differenzierung von sexuellen Stadien, die von der Anopheles-Mücke als Vektor übertragen werden. Die Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Mechanismen der transkriptionellen Kontrolle dieser für den Parasiten lebenswichtigen Vorgänge. Im Fokus steht dabei die funktionelle und mechanistische Charakterisierung von Chromatin-assoziierten Faktoren, wie dem Bromodomänenprotein PfBDP1, welches über die Bindung von acetylierten Histonen zur epigenetischen Genregulation in Malariaparasiten beiträgt.

Molekulare Mykologie

PI: Prof. Dr. S. Krappmann

Infektionen durch ubiquitäre Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus*, insbesondere *A. fumigatus*, stellen eine unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation für immunsupprimierte Patienten dar. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Charakterisierung pilzspezifischer Virulenzdeterminanten, wie z. B. Stoffwechselleistungen oder sezernierten Effektoren, die es *A. fumigatus* ermöglichen, einen Wirt zu infizieren. Darüber hinaus ist der sexuelle Vermehrungszyklus dieses Askomyzeten und dessen Einfluss auf den pilzlichen Sekundärmetabolismus Gegenstand aktueller Forschungen. Gemeinsame Forschungsaktivitäten mit Prof. Dr. D. Vöhringer (Infektionsbiologische Abteilung) widmen sich der Wechselwirkung von *A. fumigatus* mit eosinophilen Granulozyten, die im Kontext allergischer Reaktionen auf diesen Pilz von Bedeutung sind.

Lehre

Die Beschäftigten des Institutes unterrichten Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Biologie und Pharmazie im Rahmen der curricularen Lehre. Hervorzuheben sind die immunologische Hauptvorlesung im Masterstudiengang „Molekulare Medizin“, die neu etablierten Lehrmodule für den im WS

2018/19 gestarteten Masterelitestudiengang „Integrated Immunology“, sowie die interdisziplinäre Lehre im Bereich des Querschnittsfaches „Infektiologie und Immunologie“. In Zusammenarbeit mit dem Virologischen Institut ist das Institut Organisator einer regionalen, infektiologischen Fortbildungsreihe für Ärztinnen und Ärzte.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Mattner J, Wirtz S. Friend or Foe? The Ambiguous Role of Innate Lymphoid Cells in Cancer Development. *Trends Immunol.* 2017 Jan;38(1): 29-38

Friedrich A, Pechstein J, Berens C, Lüthmann A. Modulation of host cell apoptotic pathways by intracellular pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2017, 35: 88-99

Ostrop J, Lang R. Contact, Collaboration, and Conflict: Signal Integration of Syk-Coupled C-Type Lectin Receptors. *J Immunol* 2017, 198: 14035

Leitherer S, Clos J, Liebler-Tenorio EM, Schleicher U, Bogdan C, Soulat D. Characterization of the Protein Tyrosine Phosphatase LmPRL-1 Secreted by *Leishmania major* via the Exosome Pathway. *Infect Immun.* 2017, Jul 19;85(8): pii: e00084-17

Messlinger H, Sebald H, Heger L, Dudziak D, Bogdan C, Schleicher U. Monocyte-Derived Signals Activate Human Natural Killer Cells in Response to *Leishmania* Parasites. *Front Immunol* 2018, 9: 24

Yu Y, Blachowicz A, Will C, Szewczyk E, Glenn S, Gensberger-Reigl S, Nowrouzian M, Wang CCC, Krappmann S. Mating-type factor-specific regulation of the fumagillin/pseurotin secondary metabolite supercluster in *Aspergillus fumigatus*. *Mol Microbiol* 2018, 10: 1045-1065

Internationale Zusammenarbeit

Prof. R. Ostuni, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Milan: Italien

Prof. M. Trost, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle: Großbritannien

Prof. C. C.C. Wang, Department of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA: USA

Prof. G. Weiss, University of Innsbruck, Innsbruck: Österreich

Prof. L. Wicker, University of Cambridge, Cambridge: Großbritannien