

# 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.poetsch@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 Lymphozyten und Tumornekrosefaktor bei der Leishmaniose
- Molekularbiologie der Malaria
- molekulare Mykologie
- Kontrolle der T-Zell-Antwort durch Zellen des angeborenen Immunsystems
- Pathogenität von Salmonellen und Mikrobiomanalysen

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4  
Beschäftigte: 93  
• Ärzte: 10  
• Wissenschaftler: 12  
(davon drittmittelfinanziert: 1)  
• Promovierende: 15

### 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, Salmonellen), Protozoen (Leishmanien,

Plasmodien) und Pilzen (Aspergillus). Das Mikrobiologische Institut verfügt über die dafür notwendigen Laboratorien, eine Hypoxiekammer für *in vitro* Analysen, Fluoreszenz- und Konfokalmikroskope, PCR-Maschinen zur quantitativen mRNA-Analyse, FACS-Geräte zur Durchflusszytometrie, Bilddokumentationssysteme sowie ein *next generation sequencing* Gerät.

### 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. Vor kurzem konnten eine essenzielle Funktion von TLR-MyD88 in der Immunantwort gegen *Coxiella burnetii* nachweisen und ein Mausmodell für die Untersuchung des Q-Fiebers etablieren. *Mycobacterium tuberculosis* ist ein weiterer wichtiger intrazellulärer Erreger. Die Arbeitsgruppe untersucht die Funktion von C-Typ Lektinrezeptoren in der Erkennung von Bestandteilen der mykobakteriellen Zellwand, beispielsweise des Cordfaktors TDM durch MINCLE. Dabei standen bisher die Aktivierung von Makrophagen sowie die Induktion von Th1/Th17-Antworten durch MINCLE im Fokus. Derzeit wird untersucht, inwieweit der Cordfaktor Makrophagen zum Vorteil des Erregers umprogrammiert und welchen Einfluss die Zytokine IL-4 und TNF auf die Expression und Funktion von C-Typ Lektinrezeptoren haben.

### Angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase

PI: Prof. Dr. C. Bogdan

Stickstoffmonoxid (NO), das in Makrophagen und anderen Zellen durch die Interferon- $\gamma$  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. Die Arginase-Reaktion ist aber auch Ausgangspunkt für die Synthese von Polyaminen, die für Wachstum und die Differenzierung von Zellen benötigt werden. Die Forschungsarbeiten der Gruppe untersuchen, durch welche Mechanismen die Wirtszell- und die Parasitenarginase an der Entstehung der kutanen Leishmaniose (*L. major*, *L. mexicana*) und an der lebenslangen Persistenz von Leishmanien beteiligt sind und wie sie die Resolution behindern. Darüber hinaus widmet sich die Gruppe der Frage der Wechselwirkung zwischen iNOS/Arginase 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 gewebe-spezifisch. 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 gefürchtet 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.

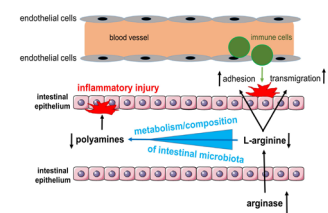


Abbildung: Übersicht über die pathologischen Veränderungen im Darm, die durch Arginase-Expression und anschließenden L-Arginin-Mangel induziert werden. Der Verbrauch von L-Arginin durch Arginase senkt die Diversität der intestinalen Mikrobiota und die Produktion von Polyaminen, was zu einer verstärkten Adhäsion und Extravasation von entzündlichen Immunzellen und einer beschleunigten intestinalen Epithelverletzung führt. (Adaptiert von Baier et al., JCI 2020)

### 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 Lymphozyten und Tumornekrosefaktor bei der Leishmaniose**

PI: PD Dr. U. Schleicher

Innate Lymphozyten sind nach Infektion mit *Leishmania* Parasiten an der frühen Immunreaktion 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 untersucht die Gruppe über welche protektiven Mechanismen das Zytokin Tumor Nekrose Faktor (TNF) zum klinischen Ausheilen einer *Leishmania major* Infektion beiträgt. Im Fokus steht hier auch die Rolle von nicht-hämatopoetischen Zellen.

#### **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.

#### **Kontrolle der T-Zell-Antwort durch Zellen des angeborenen Immunsystems**

PI: Dr. Christian Schwartz

Angeborene Immunzellen initiieren und prägen adaptive Immunantworten bei Infektionen und Entzündungen. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) ist ein wichtiger Regulator der T-Zell-Antwort - mit sowohl hemmenden als auch aktivierenden Eigenschaften. Verschiedene angeborene Immunzellen, darunter dendritische Zellen, Makrophagen und angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2 (ILC2), exprimieren PD-L1 und interagieren mit T-Helferzellen. Wir untersuchen die zellspezifische Funktion dieses Immun-Checkpoint-Moleküls während Typ-2-polarisierten Immunantworten, die bei der Homöostase von Fettgewebe und Helmintheninfektionen auftreten. Außerdem untersuchen wir die mikrobiellen Faktoren, die die PD-L1-Expression auf angeborenen Zellen während der Entzündung regulieren.

#### **Pathogenität von Salmonellen und Mikrobiomanalysen**

PI: Dr. R. Gerlach

Salmonellosen sind eine der am häufigsten auftretenden bakteriellen Infektionskrankheiten weltweit und auch in Deutschland. Die Arbeitsgruppe untersucht molekulare Mechanismen, die der Pathogenität von *Salmonella enterica* zu Grunde liegen. Im Fokus stehen dabei insbesondere bakterielle Sekretionssysteme. Sekretionssysteme spielen eine entscheidende Rolle für die Pathogenität, da Salmonellen mit diesen Strukturen und deren Substraten mit Wirtszellen oder anderen Bakterien in Wechselwirkung treten können. Weiterhin untersucht die Arbeitsgruppe den Einfluss von wirtsspezifischen Milieufaktoren auf die Regulation und Funktion von *Salmonella*-Virulenzfaktoren. Umweltsignale, wie z.B. verringerter Sauerstoff, spielen eine entscheidende Rolle für die Wirtszell-Erkennung sowie die erfolgreiche Adaptation der Bakterien an verschiedene Habitats im Wirt. Für die erfolgreiche Kolonisierung müssen Salmonellen und andere Infektionserreger auch die Barrierefunktion der Wirtsmikrobiota überwinden. Ein weiterer Fokus der Arbeitsgruppe liegt daher in der Analyse der Mikrobiota-Zusammensetzung von Mensch und im Tiermodell mit und ohne Infektionskontext.

#### **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 Lehrmodule des Elitestudiengangs „Integrated Immunology“ (M.Sc.) 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**

Baier J., Gansbauer M., Giessler C., Arnold H., Muske M., Schleicher U., Lukassen S., Ekici A., Rauh M., Daniel C., Hartmann A., Schmid B., Tripal P.,

Dettmer K., Oefner P.J., Atreya R., Wirtz S., Bogdan C. and Mattner J. 2020. Arginase impedes the resolution of colitis by altering the microbiome and metabolome. *J Clin Invest.* 130. 11: 5703-5720

Hayek I, Fischer F, Schulze-Lührmann J, Dettmer K, Sobotta K, Schatz V, Kohl L, Boden K, Lang R, Oefner PJ, Wirtz S, Jantsch J, Lührmann A. (2019) Limitation of TCA-cycle intermediates represents an oxygen-independent nutritional antibacterial effector mechanism of macrophages. *Cell Reports* 26: 3502-3510.

Saunders SP, Floudas A, Moran T, Byrne CM, Rooney MD, Fahy CMR, Geoghegan JA, Iwakura Y, Fallon PG, Schwartz C. Dysregulated skin barrier function in Tmem79 mutant mice promotes IL-17A-dependent spontaneous skin and lung inflammation. *Allergy.* 2020 Jul 9;75(12): 3216-3227.

Paduch K, Debus A, Rai B, Schleicher U\*, and Bogdan C\*. (2019). Resolution of Cutaneous Leishmaniasis and Persistence of *Leishmania major* in the Absence of Arginase 1. *J Immunol* 202(5):1453-1464

Binder J, Shadkhan Y, Oshero N, Krappmann S. The essential thioredoxin reductase of the human pathogenic mould *Aspergillus fumigatus* is a promising antifungal target. *Front Microbiol* 2020, 11: 1383

Tang J., Chisholm S.A., Yeoh L.M., Gilson P.R., Papenfuss A.T., Day K.P., Petter M. and Duffy M.F. 2020. Histone modifications associated with gene expression and genome accessibility are dynamically enriched at *Plasmodium falciparum* regulatory sequences. *Epigenetics Chromatin.* 13. 1: 50

Schick, J., J. Schafer, C. Alexander, S. Dichtl, P. J. Murray, D. Christensen, U. Sorg, K. Pfeffer, U. Schleicher, and R. Lang. 2020. Cutting Edge: TNF Is Essential for Mycobacteria-Induced M1NCLE Expression, Macrophage Activation, and Th17 Adjuvanticity. *Journal of Immunology* 205: 323-328.

#### **Internationale Zusammenarbeit**

Dr. R. Ostuni, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Milano: Italy

Paul A. Beare (Coxiella Pathogenesis Section, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana, USA

Prof. N. Oshero, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University: Israel

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

Prof. Dr. L. Wicker, University of Oxford – Medical Sciences Division, UK

Dr. G. Superti-Furga, Research Center for Molecular Medicine or the Austrian Academy of Science, Vienna, Austria.

Prof. P. Fallon, Trinity Biomedical Sciences Institute, School of Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

Dr. M. Duffy, University of Melbourne

Prof. P. Andersen, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark