

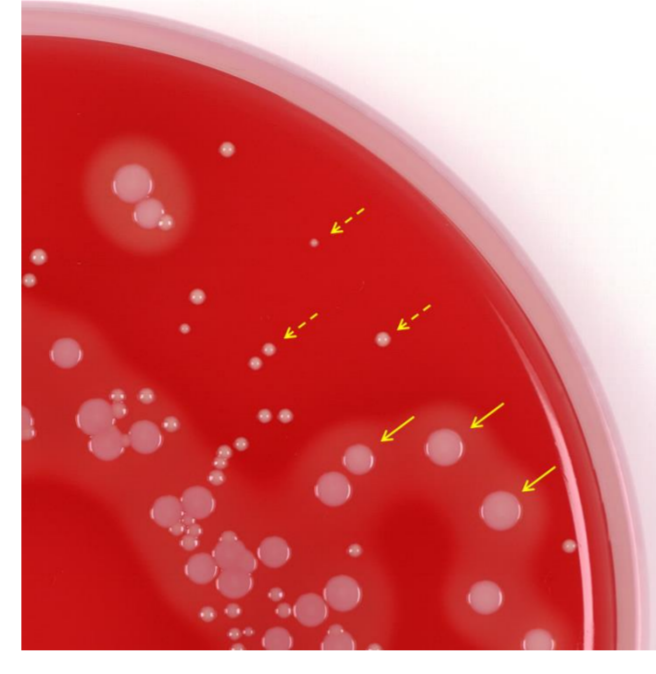
Seit der Gründung im Jahr 1888 durch den Bakteriologen und Mitbegründer der Virologie, Friedrich A. J. Loeffler, widmet sich das heutige **Friedrich Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie* (FLIfMM) der Universitätsmedizin Greifswald (UMG)** den Infektionserkrankungen des Menschen. Im Rahmen der Krankenversorgung identifizieren und charakterisieren wir Infektionserreger oder weisen deren Auseinandersetzung mit dem Wirt nach. In der Lehre vermitteln wir den Studierenden der Human- und Zahnmedizin sowie anderer Fachbereiche die Grundlagen der humanmedizinischen Mikrobiologie. Neben aktuellen SARS-CoV-2-Studien stehen im Fokus unserer Forschungen Staphylokokken-verursachte Erkrankungen, Infektionen durch multiresistente Erreger, immunologische Fragestellungen im Zusammenhang mit viralen und bakteriellen Infektionen sowie diagnostische Innovationen zum Nachweis von Krankheitserregern und ihres Antibiotika-Resistenzverhaltens.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Karsten Becker / Dr. rer. nat. Christian Kohler

Das Management von Infektionen durch multiresistente Erreger gehört mit zu den größten Herausforderungen im klinischen Alltag. Neben gramnegativen Erregern wie z.B. *Extended Spectrum Beta Lactamase* (ESBL)- und Carbapenemase-Bildern (CRE), bilden die grampositiven Spezies wie z.B. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) den Forschungsschwerpunkt der AG Becker. Es werden sowohl Fragestellungen aus der infektionsbiologischen Grundlagenforschung bearbeitet als auch translationale Forschungsansätze, in denen wir Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung auf einen möglichen Nutzen in der Patientenversorgung überprüfen.

Themenschwerpunkte

➤ **Identifizierung und Charakterisierung einer besonderen phänotypischen Subpopulation von *S. aureus*, den *Small Colony Variants* (SCV).** SCVs besitzen als Besonderheit einen intrazellulären Lifestyle und sind dadurch fähig, dem Immunsystem zu entkommen. Sie zeichnen sich durch eine hohe Toleranz gegenüber Antibiotika aus und haben einen stark veränderten Metabolismus. Sie stellen somit diagnostisch und therapeutisch eine große Herausforderung dar. Die molekularen Ursachen für deren Entstehung werden mittels moderner multi-OMICS Technologien (*Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics* und *Whole Genome Sequencing*) und *in vitro*- und *in vivo*-Experimenten bearbeitet.



S. aureus mit normalem Phänotyp (durchgezogene Pfeile) und SCV's (gestrichelte Pfeile) auf Blutagar (Becker et al., Manual of Clinical Microbiology, 12th ed., 2019).

➤ **Epidemiologie, Identifikation, Charakterisierung und Therapie multiresistenter Erreger.** Im Fokus stehen hierbei die sog. ESKAPE-Erreger (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter* spp.). Einen besonderen Forschungsschwerpunkt bilden epidemiologische Untersuchungen zu Ursachen der Entstehung und Verbreitung von MRSA-Stämmen und anderer multiresistenter Bakterien in der Bevölkerung sowie bei Nutz- und Wildtieren und in der Umwelt („One Health-Konzept“). Hinzu kommen Projekte zu alternativen Therapieformen, basierend auf Phagenendolysinen oder Naturstoffen.

Kontakt: Karsten.Becker@med.uni-greifswald.de / Christian.Kohler@med.uni-greifswald.de



Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Ulrike Seifert

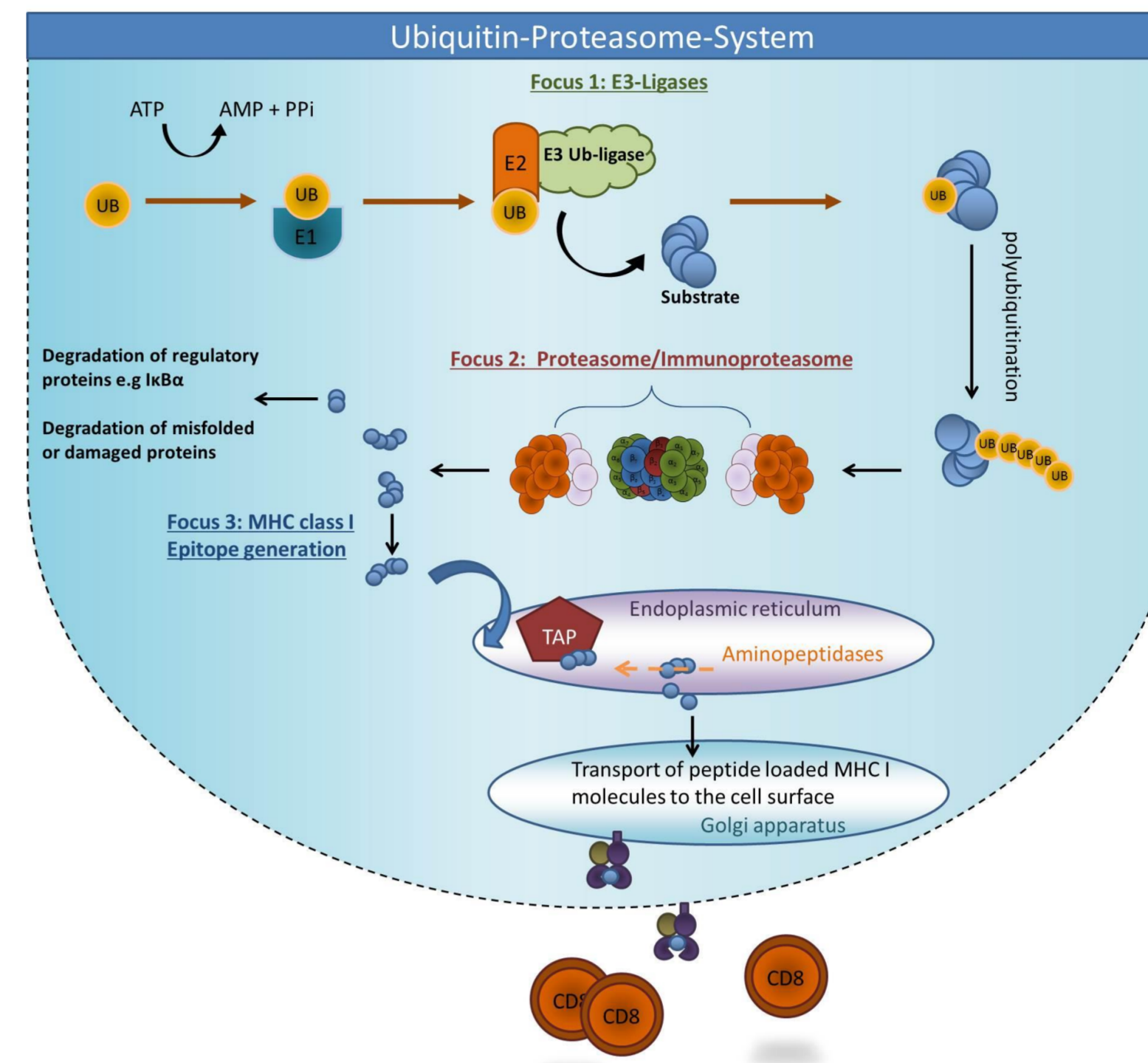
Ziel der AG Seifert ist die Gewinnung innovativer Erkenntnisse im Zusammenspiel zwischen Immun- und Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) als Grundlage für translationale, therapeutische Ansätze bei viralen und bakteriellen Infektionen sowie maligner Entartung.

Themenschwerpunkte

➤ **Identifizierung und Charakterisierung spezifischer E3 Ligasen in Verbindung mit unterschiedlichen infektiösen (z.B. Influenza und *S. pneumoniae* Einzel- bzw. Ko-Infektion) und inflammatorischen Prozessen.**

➤ **Charakterisierung und Modulation von Sonderformen des Proteasoms z.B. des Immunoproteasoms, unter pathophysiologischen Veränderungen wie Infektionen oder maligner Entartung.**

➤ **Identifizierung und Analyse der Häufigkeit präzentrierter pathogen-relevanter viraler Epitope/Peptide (Influenza A, Hepatitis C, SARS-CoV 2) als Ansatz für die Entwicklung innovativer Therapien bzw. der Krankheitsprävention.**



Die Ubiquitinierung von Proteinen wird durch einen enzymatischen Prozess in drei Schritten katalysiert. Das E1 Enzym aktiviert Ubiquitin, das auf ein E2 Enzym übertragen wird. Spezifische E3-Ligasen (mehr als 600 E3s sind bekannt) verbinden Ubiquitin schließlich mit dem Zielprotein. Das so ubiquitinierte Substrat wird von einem Proteinkomplex, dem Proteasom, erkannt und durch dessen Proteaseaktivität degradiert. Das UPS dient hauptsächlich der Aufrechterhaltung der zellinternen Proteinhomeostase, daneben generiert das UPS auch Epitope für die MHC-Klasse-I Antigenpräsentation und ist an der Regulation von Signaltransduktionsprozessen beteiligt.

Kontakt: ulrike.seifert@med.uni-greifswald.de / clemens.cammann@med.uni-greifswald.de



Arbeitsgruppe Dr. rer. nat. Christian Kohler / Dr. med. Lena Ulm / Prof. Dr. med. Karsten Becker

Themenschwerpunkte

Seit Dezember 2019 verursacht das leicht übertragbare und hoch pathogene *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) die bis heute andauernde „*coronavirus disease 2019*“ (COVID-19) Pandemie. Zur Bekämpfung der Pandemie wurden zwei wesentliche Strategien verfolgt: (1.) Entwicklung von Impfstoffen und (2.) eine *Surveillance* des Infektionsgeschehens. Am Institut untersuchen wir das pandemische Geschehen mittels *whole genome sequencing* (WGS) der SARS-CoV-2-RNA und verschiedener PCR-Verfahren sowie komplementär mittels Analyse der Immunantwort des Menschen und anderer Spezies. Neben Proben der UMG werden Proben aus ganz M-V im Rahmen des CoMV-Gen Studienzentrums in enger Kooperation mit dem Hygieneinstitut, dem FLI Riems, den Gesundheitsämtern und weiteren Laboren und Instituten analysiert, interpretiert und in wöchentlichen Berichten der Öffentlichkeit zugänglich macht (www.comv-gen.de). Die Ergebnisse dieser Analysen tragen zum wesentlichen Verständnis der Ausbreitung und Mikroevolution von SARS-CoV-2 in Mecklenburg-Vorpommern (M-V) bei.

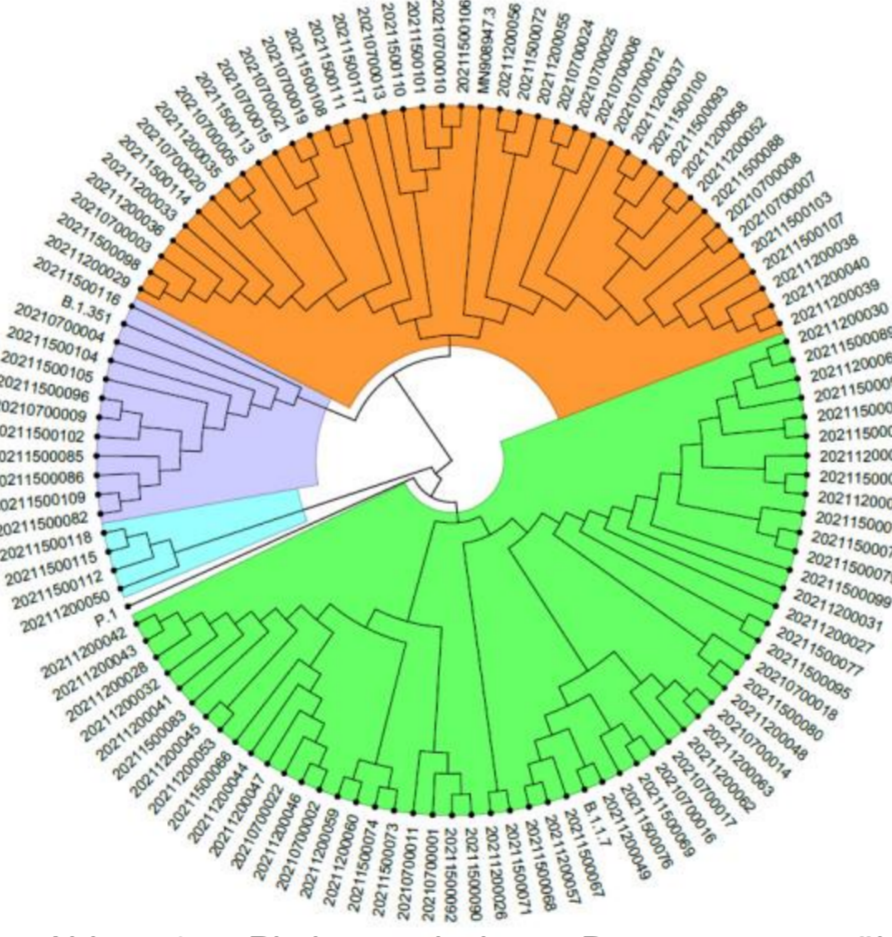


Abb. 1: Phylogenetischer Baum ausgewählter SARS-CoV-2 Virusvarianten inkl. Referenzvarianten. grün: B.1.1.7 Varianten, orange: Wildtypvarianten, lila: B.1.351 Varianten, blau: B.1 Varianten

Gefördert durch: MV Mecklenburg-Vorpommern

➤ **Molekulare Analysen.** Ausgehend von PCR-Ergebnissen werden Proben einer WGS unterzogen, um eine exakte phylogenetische Einordnung der Viruslinien nach Pangolin/Nextstrain (Abb. 1) zu ermöglichen und schnell auffällige oder neue SARS-CoV-2-Varianten zu identifizieren. Die Sequenzierdaten werden mit anonymisierten Patienten-Metadaten kombiniert und weiteren Tiefenanalysen unterzogen, welche u.a. Zusammenhänge zwischen den SARS-CoV-2 Varianten und den verschiedensten COVID-19 Krankheitssymptomen aufzeigen sollen.

➤ **Klinische Fragestellungen.** Ein Schwerpunkt liegt in der Epidemiologie von SARS-CoV-2 in der Allgemeinbevölkerung und beim med. Personal. Im Fokus stehen auch Analysen der Antikörperantwort nach COVID-19-Impfungen. Das Sammeln von Daten und Biomaterialien im Rahmen der klinischen Studien soll außerdem zukünftige Projekte zur Erforschung klinischer, epidemiologischer, infektiologischer und molekularbiologischer Fragestellungen im Kontext von SARS-CoV-2-Infektionen ermöglichen.

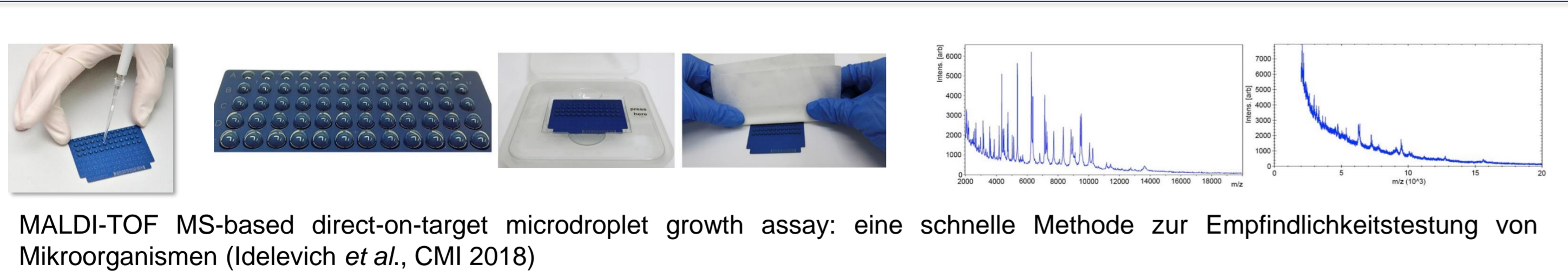
Kontakt: Christian.Kohler@med.uni-greifswald.de / Lena.Ulm@med.uni-greifswald.de / Karsten.Becker@med.uni-greifswald.de

Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Evgeny A. Idelevich

Arbeitsgruppe Dr. med. Jürgen Bohnert

AG Idelevich beschäftigt sich mit Methoden zur Identifikation und Empfindlichkeitstestung von Bakterien und Pilzen. Dabei liegt ein Schwerpunkt auf der Entwicklung von neuartigen Verfahren, die zur Beschleunigung der mikrobiologischen Diagnostik insbesondere bei Sepsis führen. Einige der entwickelten Verfahren zur schnellen mikrobiologischen Sepsis-Diagnostik wurden bereits in vielen Laboren für die klinische Diagnostik etabliert. Weitere Methoden wurden als Patente angemeldet und werden zurzeit in Zusammenarbeit mit der Industrie für eine praktische Verwendung weiterentwickelt.

Ziel der AG Bohnert ist die Charakterisierung von antimikrobiellen Resistenzmechanismen grampositiver und gramnegativer Bakterien und die Identifizierung von Pharmaka, die diesen Resistenzmechanismen entgegenwirken. Der Fokus liegt vor allem auf der Untersuchung von Effluxpumpen und deren Hemmung durch klinisch zugelassene Pharmaka.



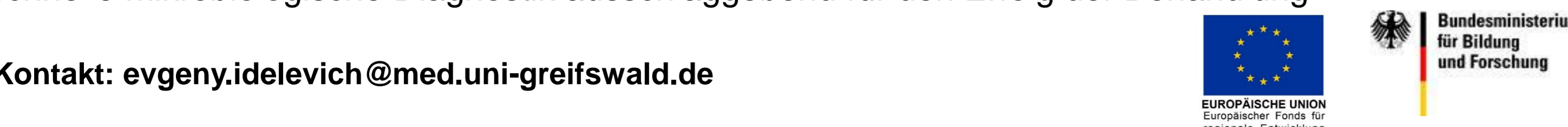
MALDI-TOF MS-based direct-on-target microdroplet growth assay: eine schnelle Methode zur Empfindlichkeitstestung von Mikroorganismen (Idelevich et al., CMI 2018)

Themenschwerpunkte

- **Entwicklung und Optimierung von Methoden zur schnellen Empfindlichkeitstestung und Identifikation der Mikroorganismen.**
- **Isolierung von Mikroorganismen direkt aus Vollblut septischer Patienten und deren Identifikation und Empfindlichkeitstestung innerhalb kürzester Zeit.**
- **Untersuchungen zur Aktivität von neuartigen antimikrobiellen Wirkstoffen und alten Antibiotika gegen multiresistente Erreger.**
- **Translationale klinische Mikrobiologie: Transfer von Know-how aus der universitären Wissenschaft in die Industrie und gemeinsame Entwicklung von neuen diagnostischen und therapeutischen Methoden**

Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer hohen Mortalität. Für das Überleben von Patienten ist eine früh eingeleitete korrekte antimikrobielle Therapie entscheidend. Eine Voraussetzung dafür ist die Kenntnis über den Erreger und seine Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika. Daher ist eine schnelle mikrobiologische Diagnostik ausschlaggebend für den Erfolg der Behandlung.

Kontakt: evgeny.idelevich@med.uni-greifswald.de



In silico-docking verschiedener klinisch zugelassener Pharmaka an ein Proteinhomologiemodell der Effluxpumpe NorA von *Staphylococcus aureus*. (Zimmermann et al., 2019)

Themenschwerpunkte

- **Analyse des Expressionsverhaltens von Effluxpumpen bei Staphylokokken und *Enterobacterales*.**
- **Identifizierung von Aminosäuren, die für die Interaktion zwischen Effluxpumpenproteinen und Substraten verantwortlich sind.**
- **Suche nach Effluxpumpeninhibitoren zur Umkehr von Antibiotikaresistenz (bevorzugt bei klinisch zugelassenen Pharmaka).**
- **Identifikation antimikrobiell wirksamer Pharmaka mittels molekularem Docking (*in silico* Protein-Ligand Docking).**

Antibiotikaresistenz ist ein drängendes Problem unserer Zeit. Die Hochregulierung bakterieller Effluxpumpen kann zu Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika und Antiseptika führen und ist zudem mit vermehrter Erregervirulenz assoziiert. Die Umwidmung von klinisch für andere Indikationsgebiete zugelassenen Pharmaka (sogenannten Non-Antibiotics) ist eine vielversprechende Möglichkeit zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. Diese Substanzen können entweder eine intrinsische antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen oder die Wirksamkeit bereits etablierter Antibiotika synergistisch verstärken. In diese letzte Kategorie fallen z.B. Effluxpumpeninhibitoren, welche die Ausschleusung von Antibiotika verhindern und dadurch die Wirkstoffkonzentration in der Zelle erhöhen.

Kontakt: juergen.bohnert@med.uni-greifswald.de

* F. Loefflers Untersuchungen zu Viruserkrankungen der Tiere wurden 1910 auf die Insel Riems bei Greifswald verlagert und dort in der Kaiserlichen Tierseuchen-Forschungsanstalt, der späteren Forschungsanstalt für Tierseuchen Insel Riems fortgesetzt. Seit 1952 trägt sie seinen Namen und ist heute das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) - Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit.