

Prävention und Bekämpfung von *Campylobacter* Infektionen: Ein “One Health Ansatz”

Aktuelle Ergebnisse des PAC-Campylobacter-Verbundes im Forschungsnetz Zoonosen

Koordination

Thomas Alter/ Stefan Bereswill



ONE HEALTH APPROACH
CAMPYLOBACTER
Preventing and Combating Infections



Federal Ministry
of Education
and Research

Gastrointestinale Mikrobiologie
Institut für Mikrobiologie und
Infektionsimmunologie



Bundesinstitut für Risikobewertung

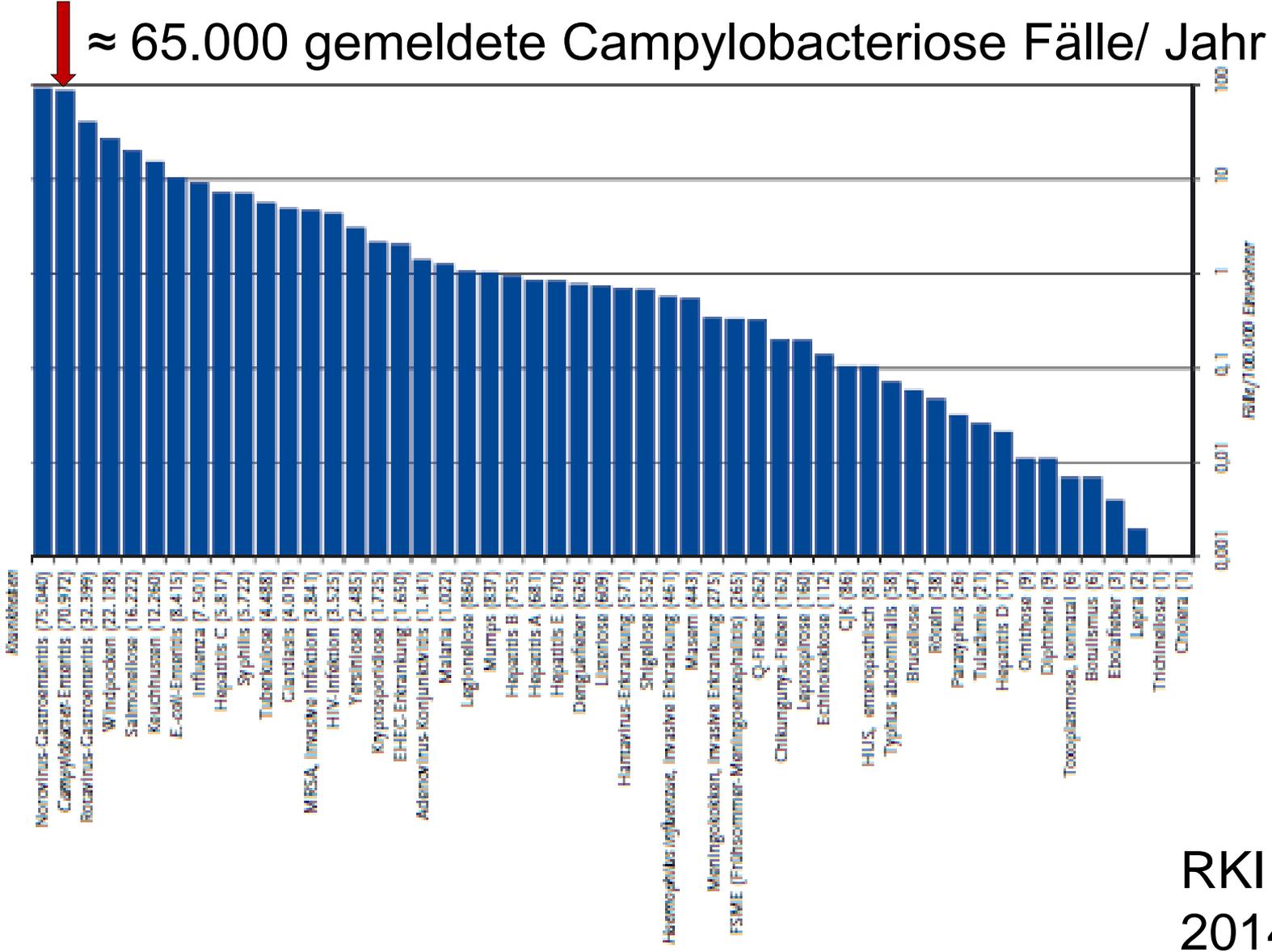
Kerstin Stingl



Tiermodelle für die präklinische
Analyse von medizinischen
Interventionen im Gastrointestinaltrakt

Campylobacteriose - Häufigste meldepflichtige bakterielle Infektion in Industrienationen weltweit

Abb. 4.1.1: Incidenz (logarithmisch) und Anzahl der Fälle aller meldepflichtigen Krankheiten mit mindestens einem Fall, Deutschland, 2014



Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections



ONE HEALTH APPROACH
CAMPYLOBACTER
Preventing and Combating Infections

Ziele liegen in vier
Schwerpunktbereichen der
Campylobacter-Forschung

Entwicklung und Umsetzung von **Interventionsstrategien in der Geflügelhaltung** und entlang der Lebensmittelkette.

Neue therapeutische Ansätze zur Vermeidung, Bekämpfung oder Verminderung der Campylobacteriose beim Menschen.

Verbesserung der molekularen **Charakterisierungsmethoden**.

Untersuchung von Mechanismen, die *Campylobacter*-Bakterien das

Überleben außerhalb des Wirtes ermöglichen und die Übertragung verstärken.

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter Preventing And Combating *Campylobacter* infections



Federal Ministry
of Education
and Research

Interventionen Lebensmittelkette



Freie Universität Berlin



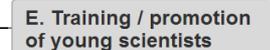
STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION



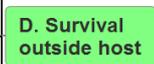
- In vivo platform**
 - Z1. Chicken model (Rösler-FUB-IAE)
 - Z2. Murine model (Heimesaat / Bereswill-CUB-IMH)
- Technical platform**
 - Z3. NGS/Bioinformatics (Semmler-RKI)
 - Z4. In vitro assays (Bücker-CUB-ICP / Backert-FAU)



- IP2. Coordinator (FUB-IFS/CUB-IMH)
- IP10A. Statistics (FUB-IVEB)
- IP1-IP10.



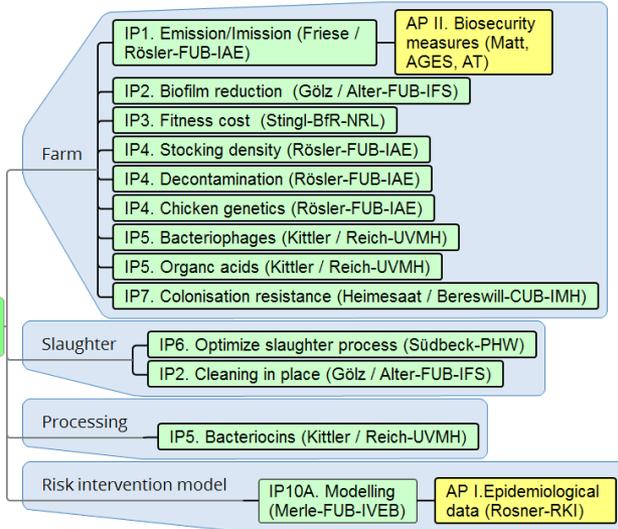
- IP1-IP10.



- IP1. Emission and survival in environment (Friese / Rösler-FUB-IAE)
- AP X. Biofilm characterisation (Lu-UBC, CDN)
- IP2. Biofilm characteristics (Gözl / Alter-FUB-IFS)
- IP3. Genetic variability (Stingl-BfR-NRL)



- AP XII. Quantification assays (Messelhäuser / Huber-LGL)
- AP VII. Molecular diagnostics (Pietsch-CVUA, Freiburg)
- AP IV-VI. Human isolates (MVZ Labor Limbach Berlin, Labor 28, Synlab Berlin-Brandenburg)
- AP VIII. Phage characteristics (Hertwig-BfR)
- IP5. Phage sensitivity assays (Kittler / Reich-UVMH)
- IP2, IP3, IP10B. Strain set (BfR, RKI, FUB)
- IP10B. Host markers (Semmler-RKI)



- IP7. Colonisation resistance (Heimesaat / Bereswill-CUB-IMH)
- AP XI. Microbiota (Hold-Uni Aberdeen, UK)
- IP8. Strengthen intestinal barrier (Bücker / Schulzke-CUB-ICP)
- IP9. Secreted virulence factors (Backert-FAU)

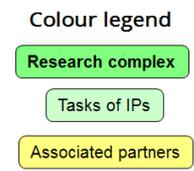


Diagnostik
Epidemiologie

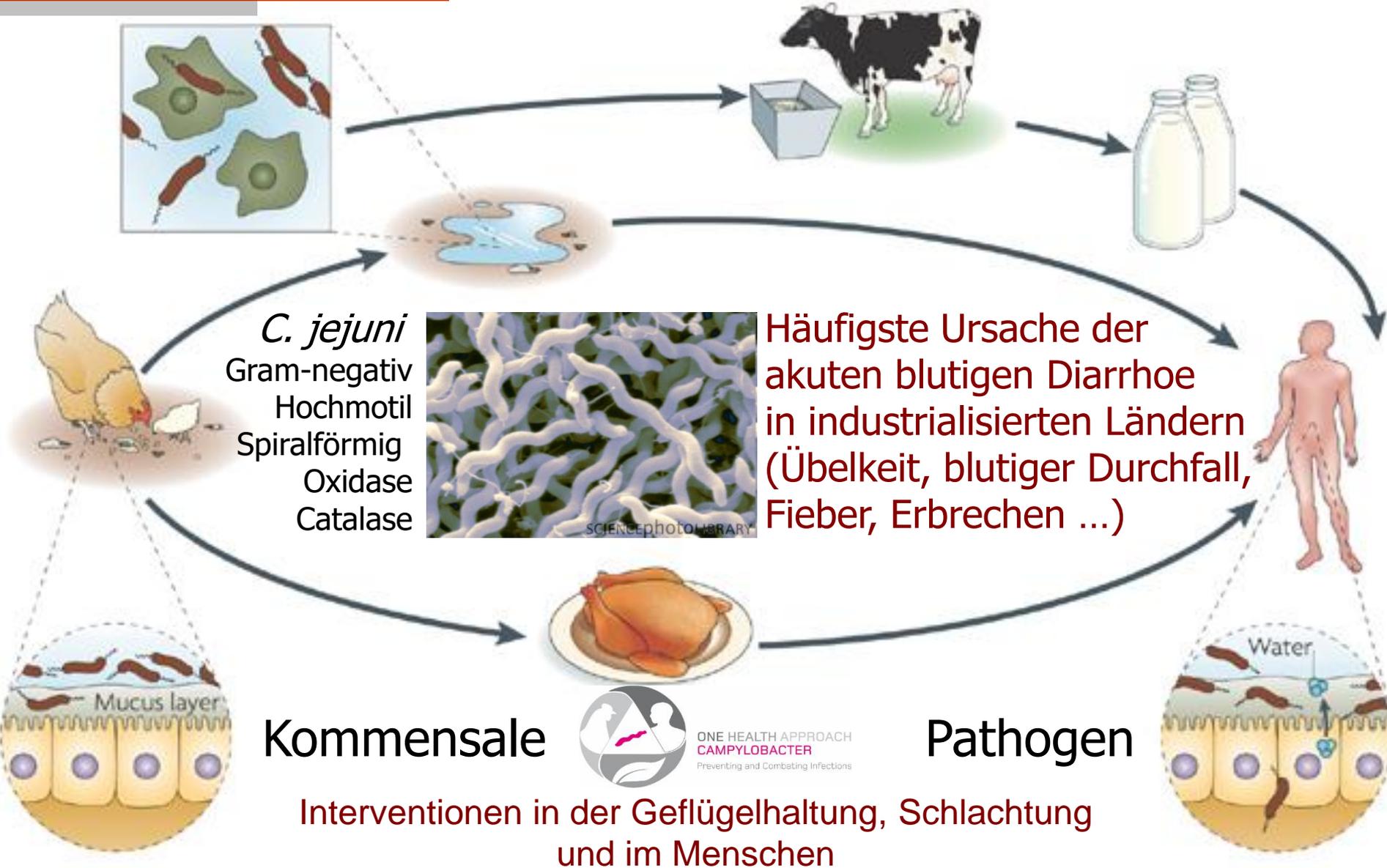
Therapie beim
Menschen



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION



Campylobacter jejuni – Übertragungswege von Nutztieren (meist Geflügel) zum Menschen



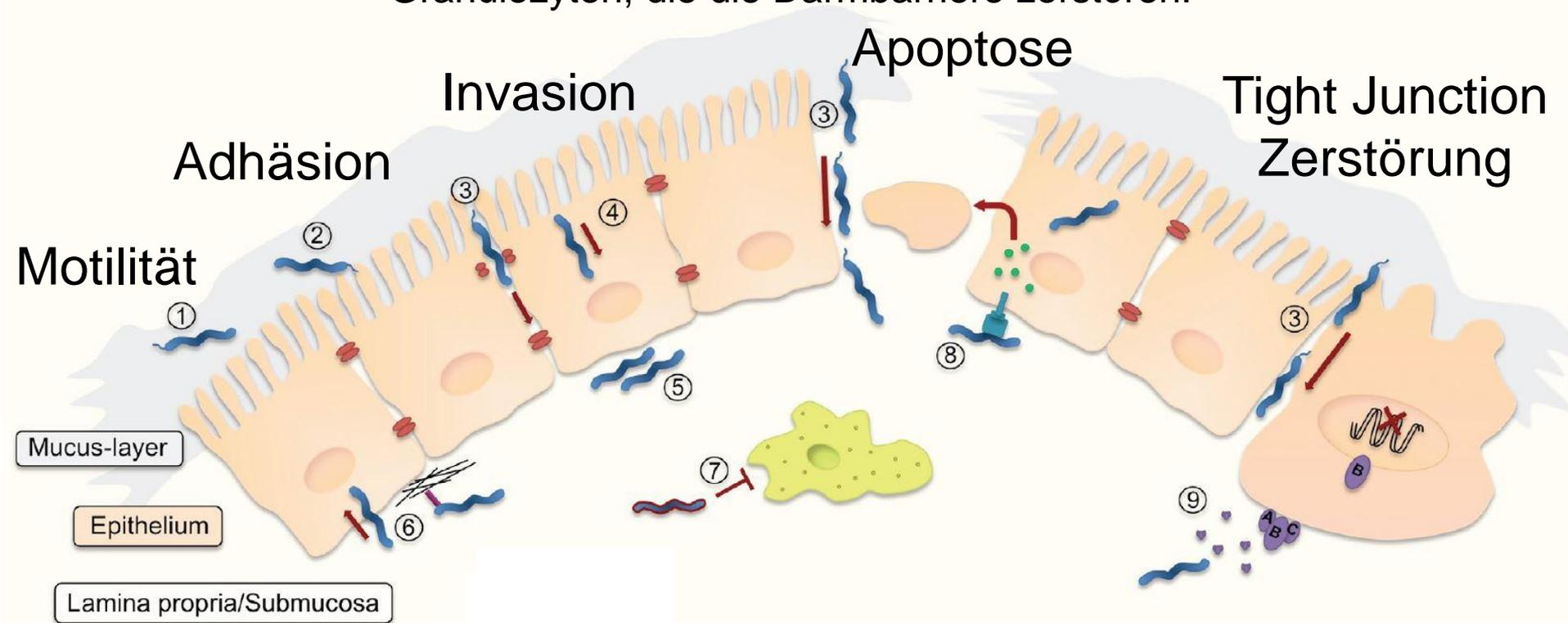
Kathryn T. Young, Lindsay M. Davis & Victor J. DiRita, 2007

Nature Reviews Microbiology 5, 665-679

Campylobacteriose – Zerstörung der Barriere im Darm

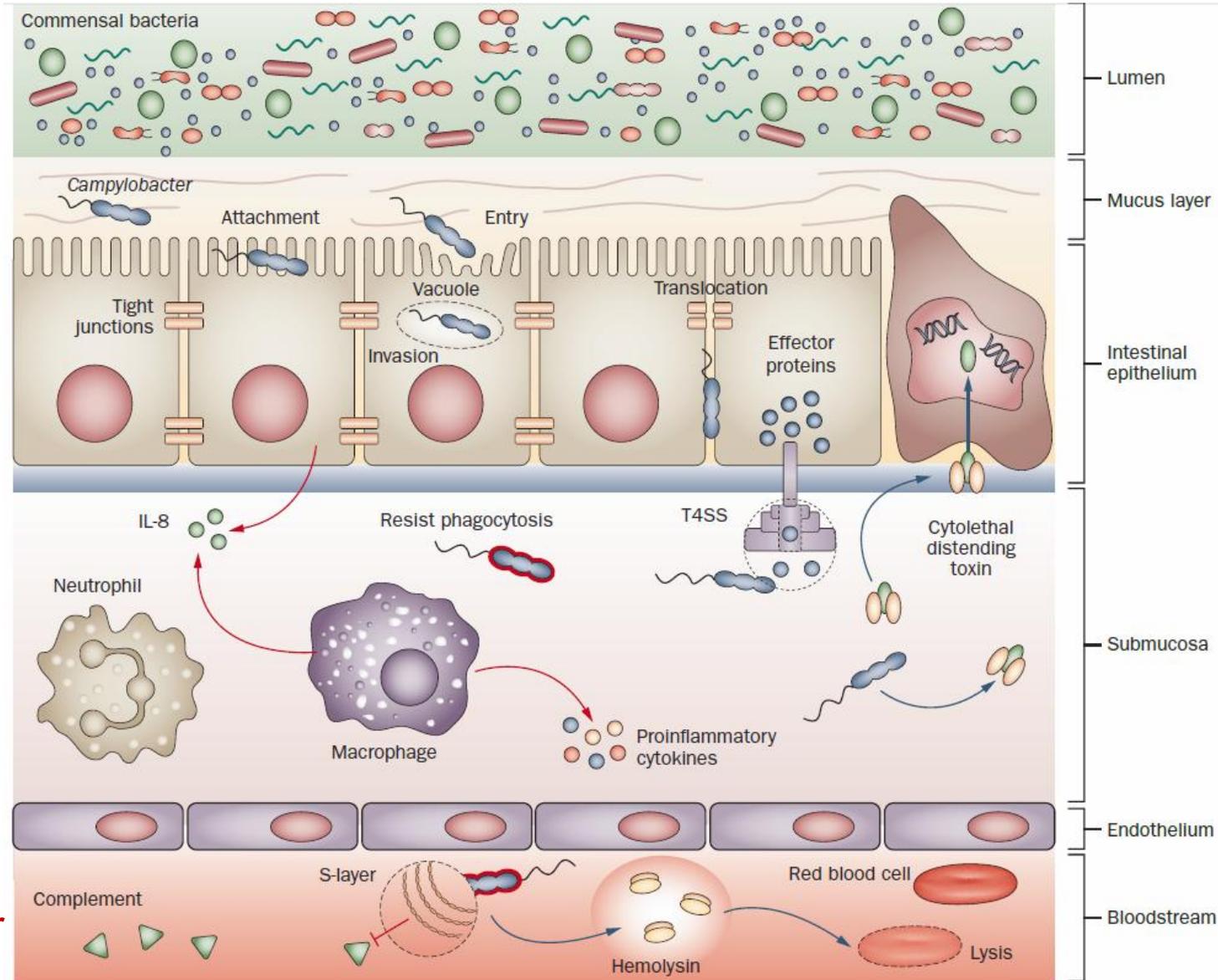
“Leaky Gut Syndrome“

Motilität führt zu Adhäsion und Invasion. In der Submucosa/ Lamina propria bewirkt das Lipo-Oligosaccharid auf der Oberfläche der Bakterien eine massive Akkumulation von Granulozyten, die die Darmbarriere zerstören.

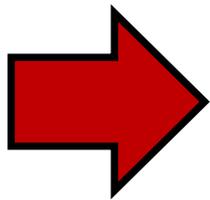


Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch Campylobacter LOS induziert eine massive Entzündung mit Apoptose und Gewebszerstörung!

Campylobacteriosis – Die angeborene Immunantwort bestimmt die Pathogenese



Zellen des angeborenen Immunsystems!



Schlüssel zur Pathogenese und Symptomatik der *Campylobacter* Infektion!

C. jejuni LOS ist ein Mediator der Campylobacteriose im Menschen – Ergebnisse aus klinischen Studien

Teilprojekt 8: Intestinale Barriere-Protektion bei *Campylobacter*-Infektion

Priv.-Doz. Dr. Roland Bücker, Prof. Dr. Jörg-Dieter Schulzke

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik- Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie, Bereich Ernährungsmedizin / Institut für
Klinische Physiologie

Roland Bücker

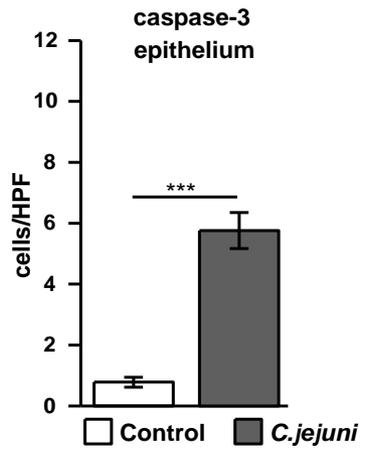
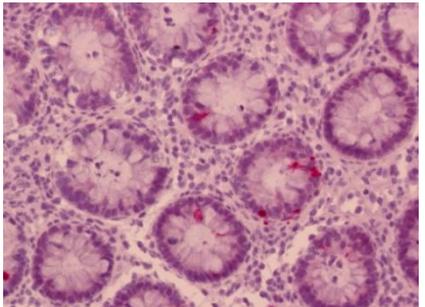
Institut für Klinische Physiologie



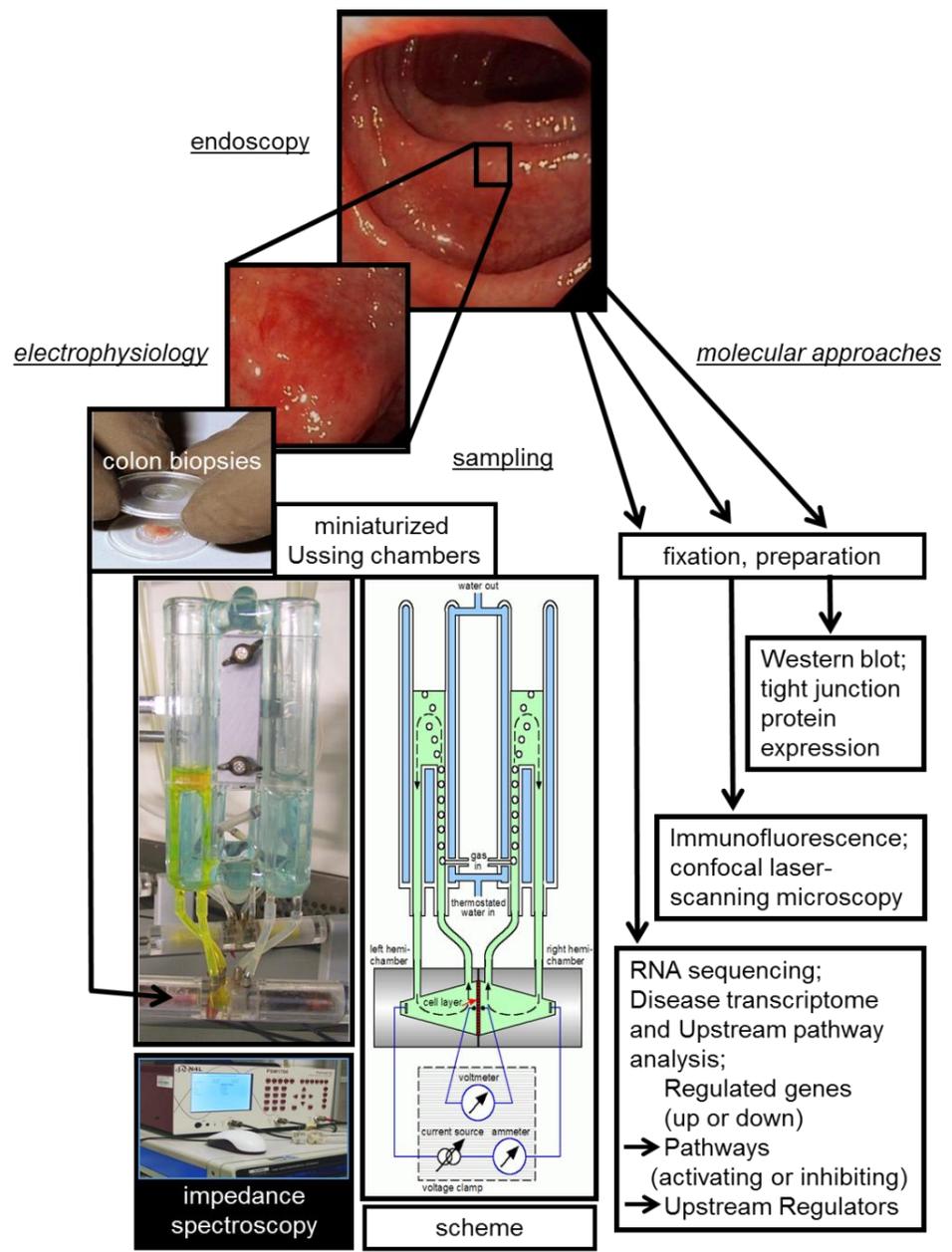
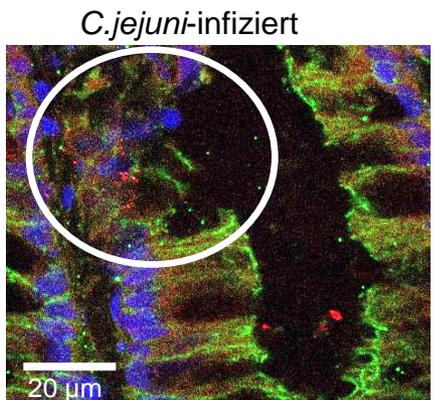
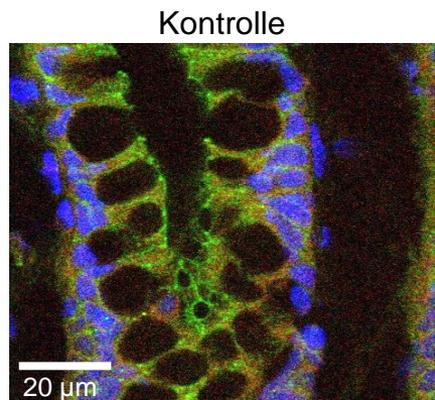
C. jejuni LOS ist ein Mediator der Campylobacteriose im Menschen – Ergebnisse aus klinischen Studien

Biopsien aus Colonoskopien von *C. jejuni*-infizierten Patienten Tage 4-7 n. I. (n=4-6)

C. jejuni-infiziertes Colon



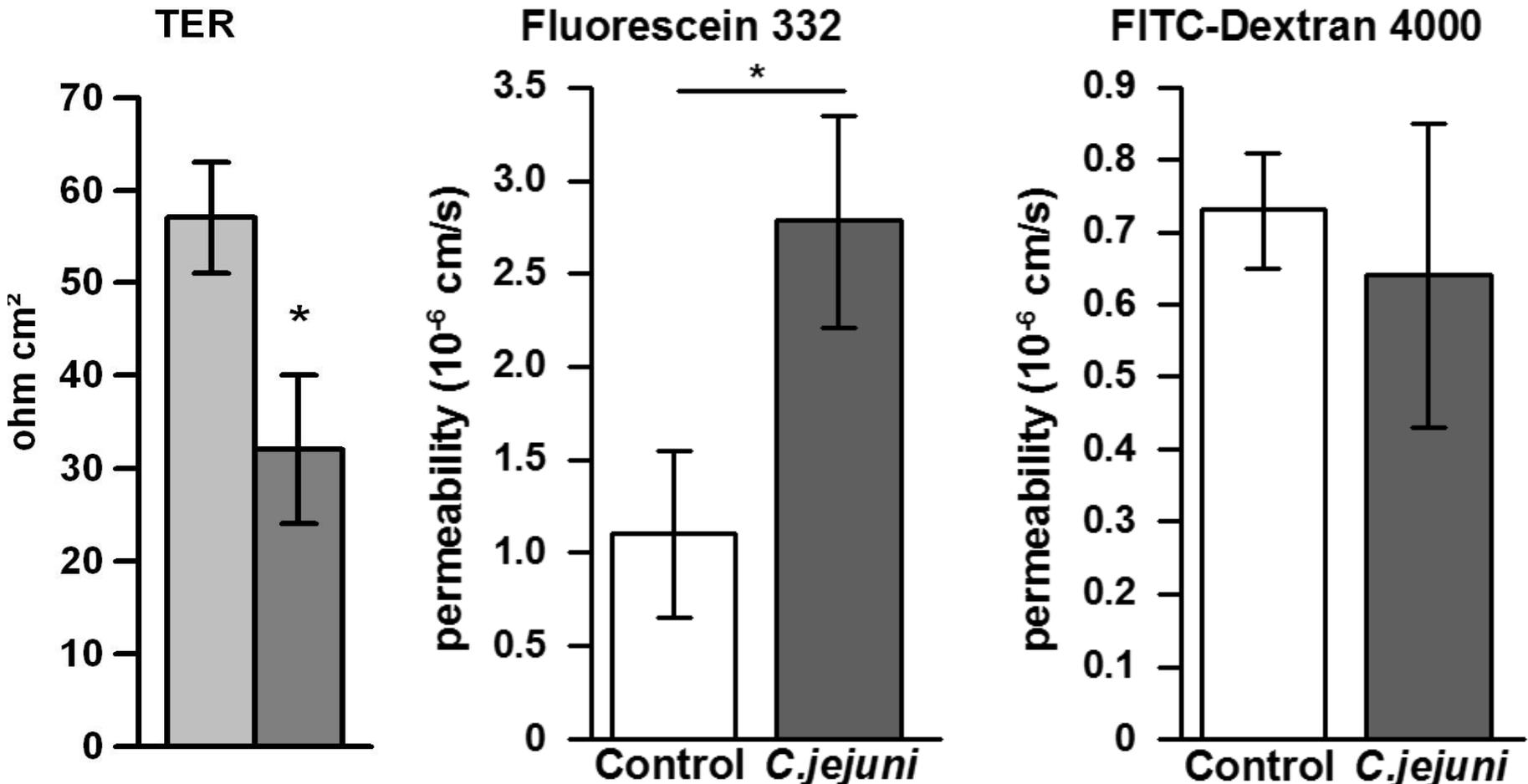
C. jejuni-Transmigration in der CLS-Mikroskopie



C. jejuni LOS ist ein Mediator der Campylobacteriose im Menschen – Ergebnisse aus klinischen Studien

Leaky Gut Disease

CTRL
C. jejuni-infected

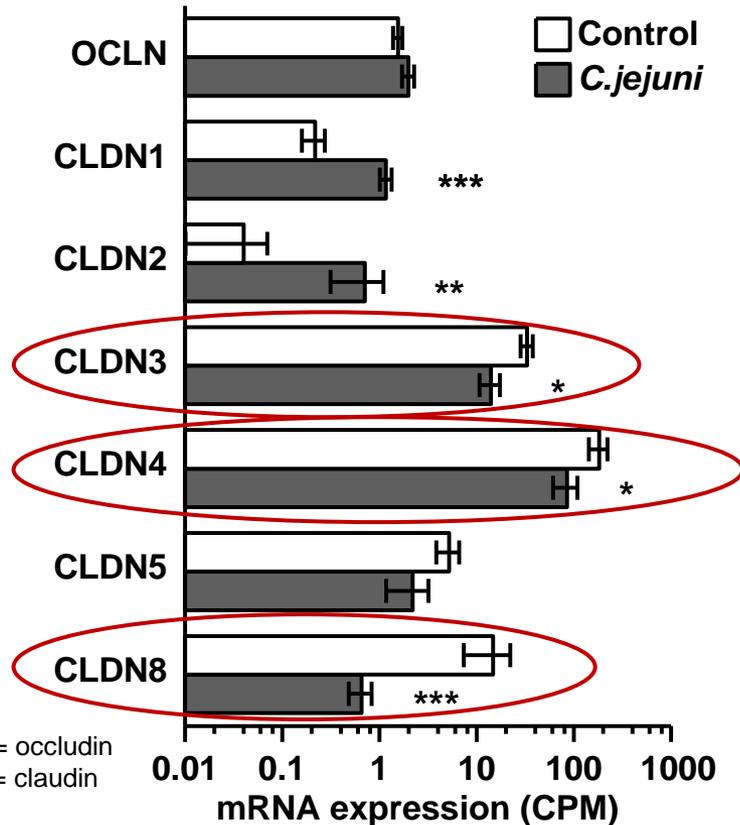


TER = Transepithelial Resistance

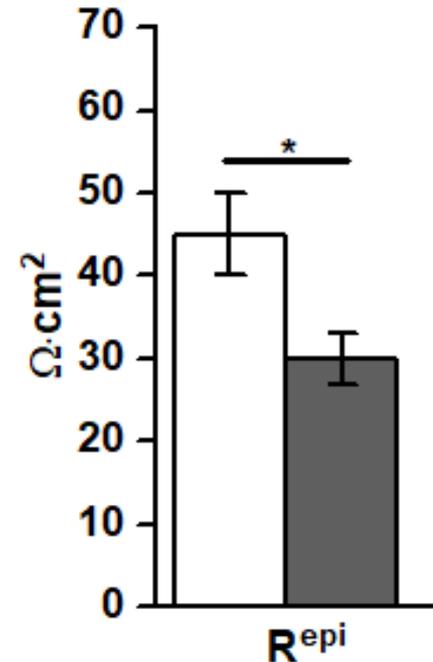
Fluorescein (332 Da)/ Dextran (4 kDa)

C. jejuni LOS ist ein Mediator der Campylobacteriose im Menschen – Ergebnisse aus klinischen Studien

RNA-Seq data



Epithelial resistance



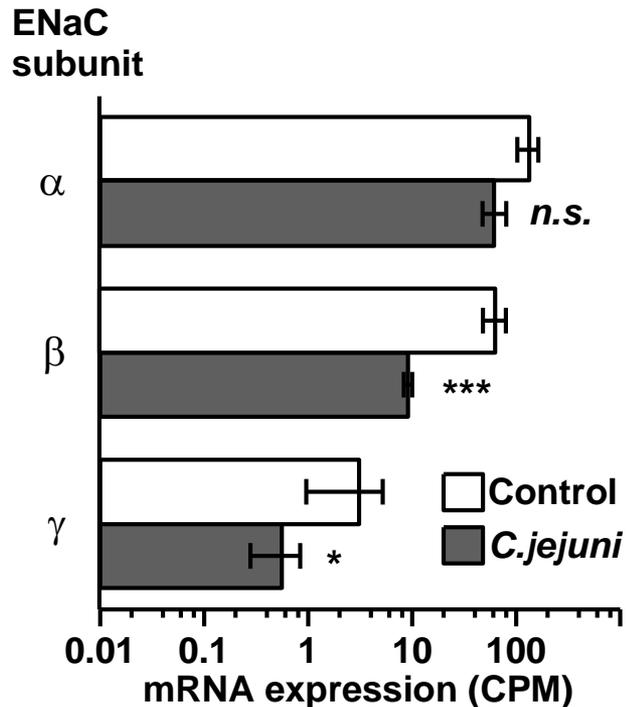
Ussing chamber (impedance spectroscopy)

Epithelbarriere - Dysfunktion

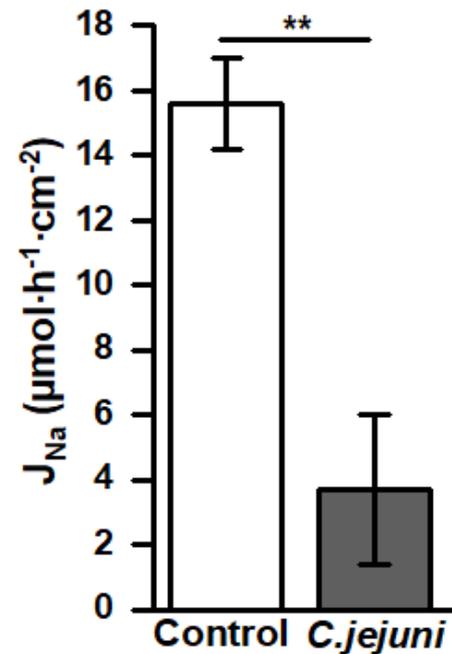
Natrium Malabsorption in Patienten während der Campylobacteriose

Colon Biopsien von *C. jejuni* infizierten Patienten im Vergleich zu Kontrollen (n = 4-6)

Sodium channel (Enac) expression



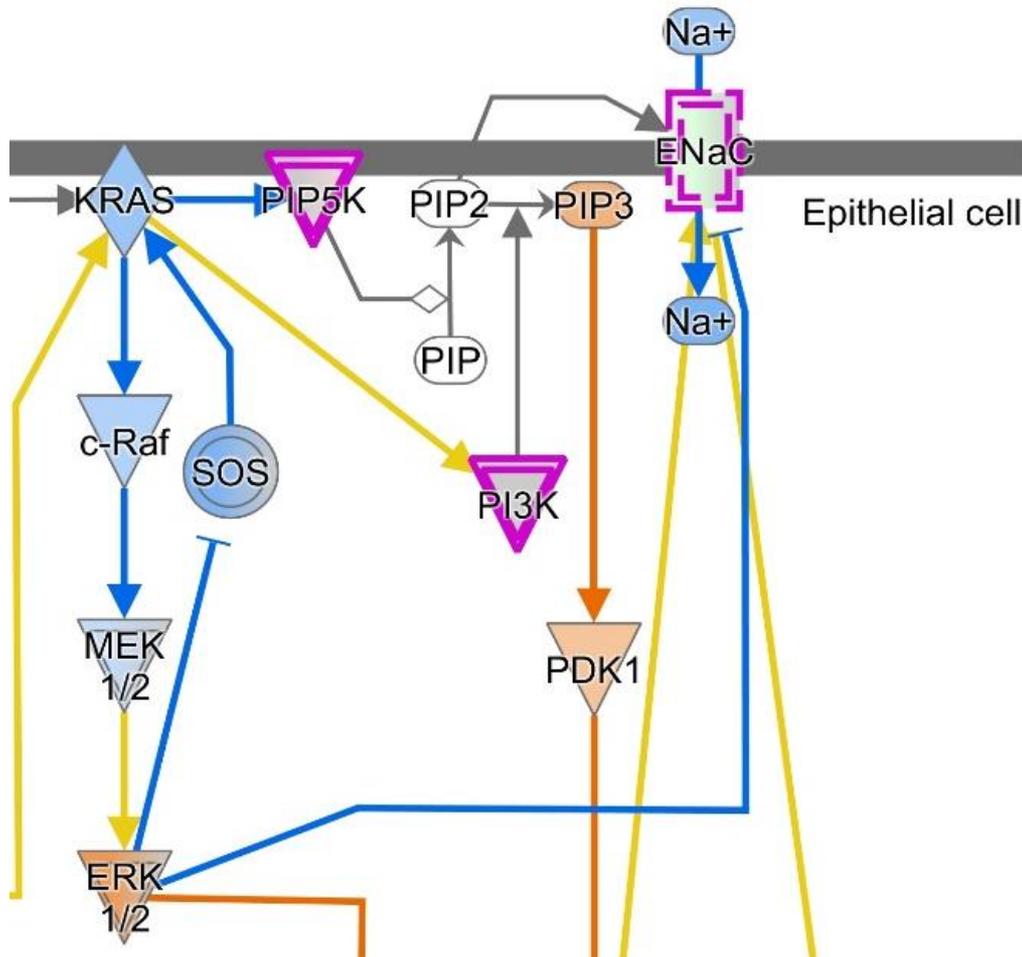
Sodium channel (Enac) activity



Ussing chamber (electrogenic Na^+ transport)

Natrium - Malabsorption

Natrium Malabsorption in Patienten während der Campylobacteriose

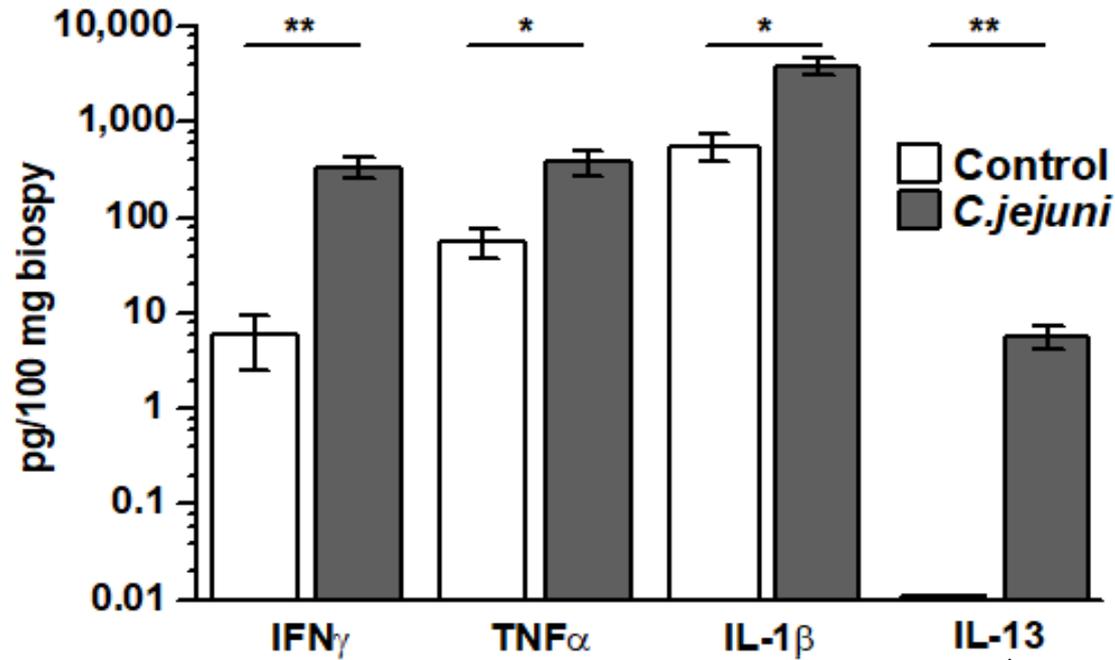


Der ENaC Natriumkanal wird durch die *C. jejuni* Infektion über IL13 gehemmt!

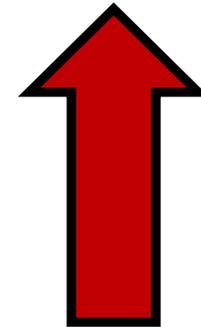
Barmeyer *et al.* (2016) ENaC dysregulation through activation of MEK1/2 contributes to impaired Na⁺ absorption in lymphocytic colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*

Dames *et al.* (2015) Interleukin-13 affects the intestinal epithelial sodium channel (ENaC) by coordinated modulation of STAT6 and p38 MAPK activity. *J. Physiol. (Lond.)*

Cytokinfreisetzung in Biopsatüberständen von Patienten mit Campylobacteriose (CBA-Messung)

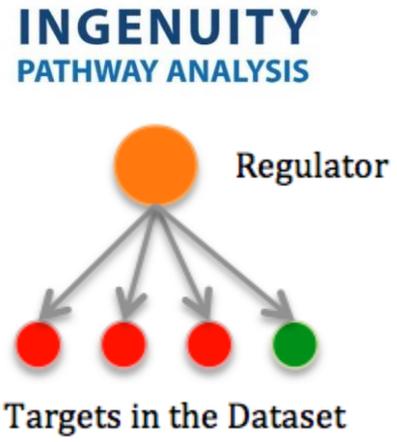


Induktion der IL13 Produktion
in Patienten mit
Campylobacteriose



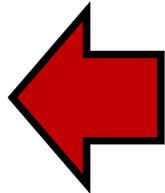
C. jejuni LOS als Hauptregulator der Campylobacteriose – Ergebnisse von Signaltransduktions-Analysen

Entzündungsaktivierende Signalwege und Moleküle bei C. jejuni Infektion im Menschen



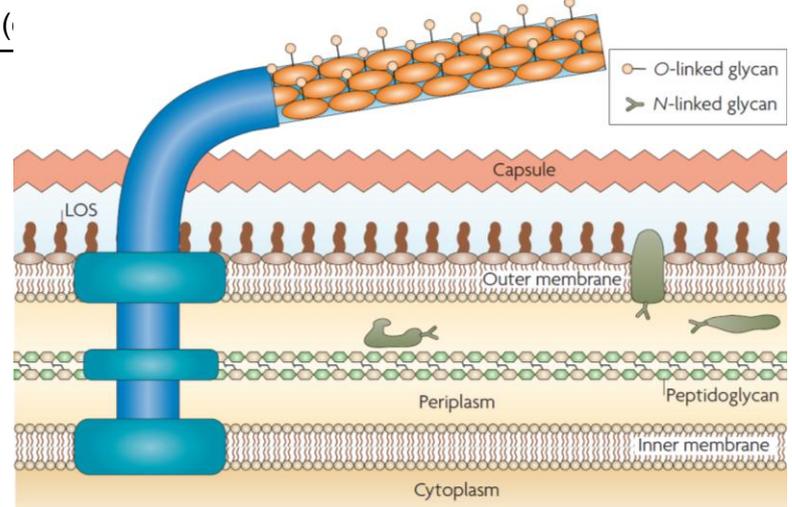
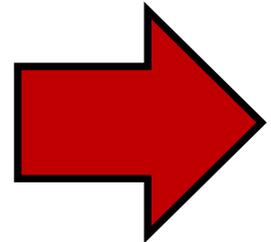
Upstream regulator	Overlap P-value	Activation z-score	Number of genes that have expression direction consistent with activation of the regulator
LPS	3.22E-66	11.94	343 (of 501 affected downstream targets)
IFN γ	3.95E-44	9.62	253 (of 370 affected downstream targets)
CSF2	2.58E-42	10.15	144 (of 182 affected downstream targets)
TNF α	3.23E-41	9.00	279 (of 462 affected downstream targets)
IL6	1.18E-38	7.25	134 (of 236 affected downstream targets)
IL13	1.39E-12	2.12	87 (of 45 affected downstream targets)
IL1 β	1.54E-24	8.57	165 (of 212 affected downstream targets)

The activation z-score determines that an upstream transcription regulator has significantly more "activated" predictions (z>0) than "inhibited" predictions (z<0).



C. jejuni
LOS!

C. jejuni LOS – Hauptregulator der Campylobacteriose im Menschen



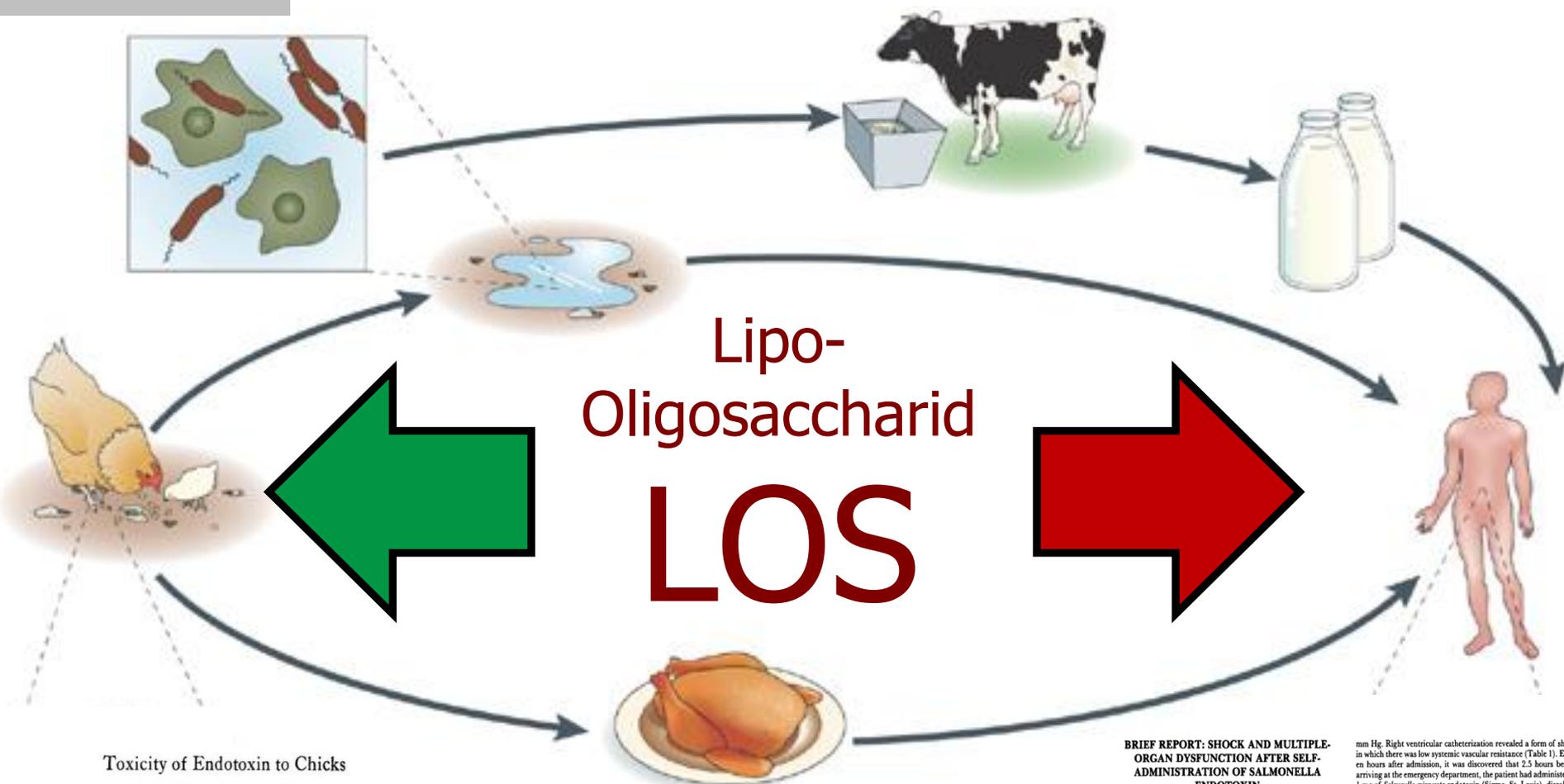
Campylobacteriose-Suszeptibilität: LOS macht den Unterschied



Kathryn T. Young, Lindsay M. Davis & Victor J. DiRita, 2007

Nature Reviews Microbiology 5, 665-679

Campylobacter – Kolonisation versus Infektion



Toxicity of Endotoxin to Chicks
 H. E. Adler and A. J. DaMassa
 Department of Epidemiology and Preventive Medicine
 School of Veterinary Medicine
 University of California, Davis 95616
 Received 6 September 1978

SUMMARY
 Large doses of purified lipopolysaccharide (LPS) purified from *Escherichia coli* induced clinical signs but no mortality in chicks. Five chicks survived a mean dose of 517 mg/kg. One individual that received LPS at 577 mg/kg recovered from clinical manifestations within two days. Attempts failed to produce a generalized Shwartzman-like reaction with two intravenous inoculations of LPS at about 24-hour intervals. Prior injection of uric acid did not protect chicks from LPS by intravenous exposure.

**Hühner sind 1.000.000
 fach resistenter gegen
 LOS/ LPS als der
 Mensch!**

BRIEF REPORT: SHOCK AND MULTIPLE-ORGAN DYSFUNCTION AFTER SELF-ADMINISTRATION OF SALMONELLA ENDOTOXIN
 ANGELO M. TAVEIRA DA SILVA, M.D., Ph.D.,
 HELEN C. KAULBACH, M.D.,
 FRANCIS S. CHUIDIAN, M.D.,
 DAVID R. LAMBERT, M.D.,
 ANTHONY F. SUFFREDINI, M.D.,
 AND ROBERT L. DANNER, M.D.

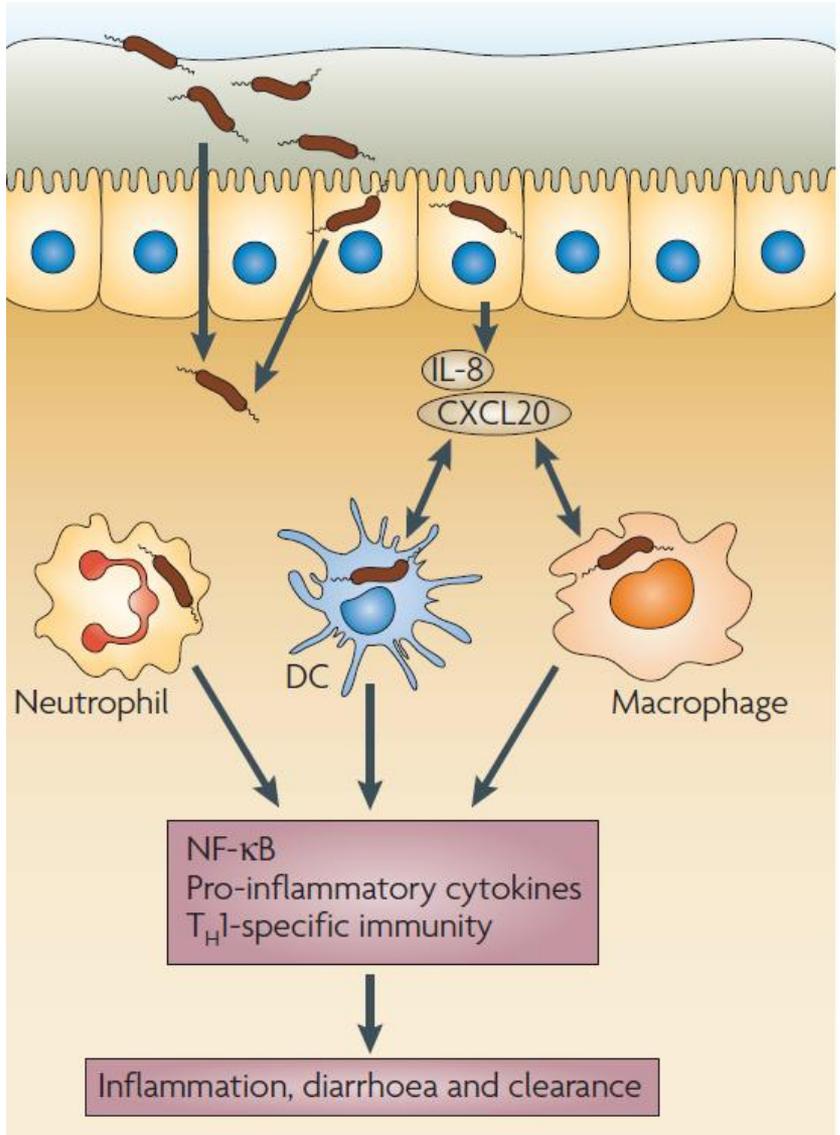
ENDOTOXIN, a lipopolysaccharide component of the outer membrane of gram-negative bacteria, is involved in the pathogenesis of septic shock, but it is unclear whether endotoxin alone is capable of causing all the manifestations of the septic shock syndrome. In animals, endotoxin causes many of the clinical features¹ but produces a low-cardiac-output form of shock that is unlike the hyperdynamic cardiovascular profile of septic shock in humans.^{2,3} In humans, the administration of endotoxin (4 ng per kilogram of body weight) triggers the release of cytokines,⁴ activates the coagulation and fibrinolytic systems,^{5,6} and causes a decrease in systemic vascular resistance and an increase in cardiac output.⁷ At these low doses, however, endotoxin does not cause shock, disseminat-

ion, or multiple-organ dysfunction. In a patient with multiple-organ dysfunction, however, right ventricular catheterization revealed a form of shock in which there was low systemic vascular resistance (Table 1). Eleven hours after admission, it was discovered that 2.5 hours before arriving at the emergency department, the patient had administered 1 mg of *Salmonella minnesota* endotoxin (Sigma, St. Louis), dissolved in sterile water, intravenously in an attempt to treat a recently diagnosed tumor. Consequently, a 100-mg dose of HA-1A antibody (Centocor, Centocor, Malvern, Pa.) was administered 23 hours after the injection of endotoxin. Forty-four hours after the injection of endotoxin, the patient was alert, oriented, and afebrile. The respiratory rate was 30 per minute, and rales were audible bilaterally. A chest roentgenogram showed bilateral interstitial infiltrates consistent with the presence of pulmonary edema. Furosemide was administered, and a brisk diuresis followed. The norepinephrine infusion was discontinued 50 hours after the injection of endotoxin. All cultures (blood, urine, and stool) were negative for pathogens. The patient was sent home on the eighth hospital day.

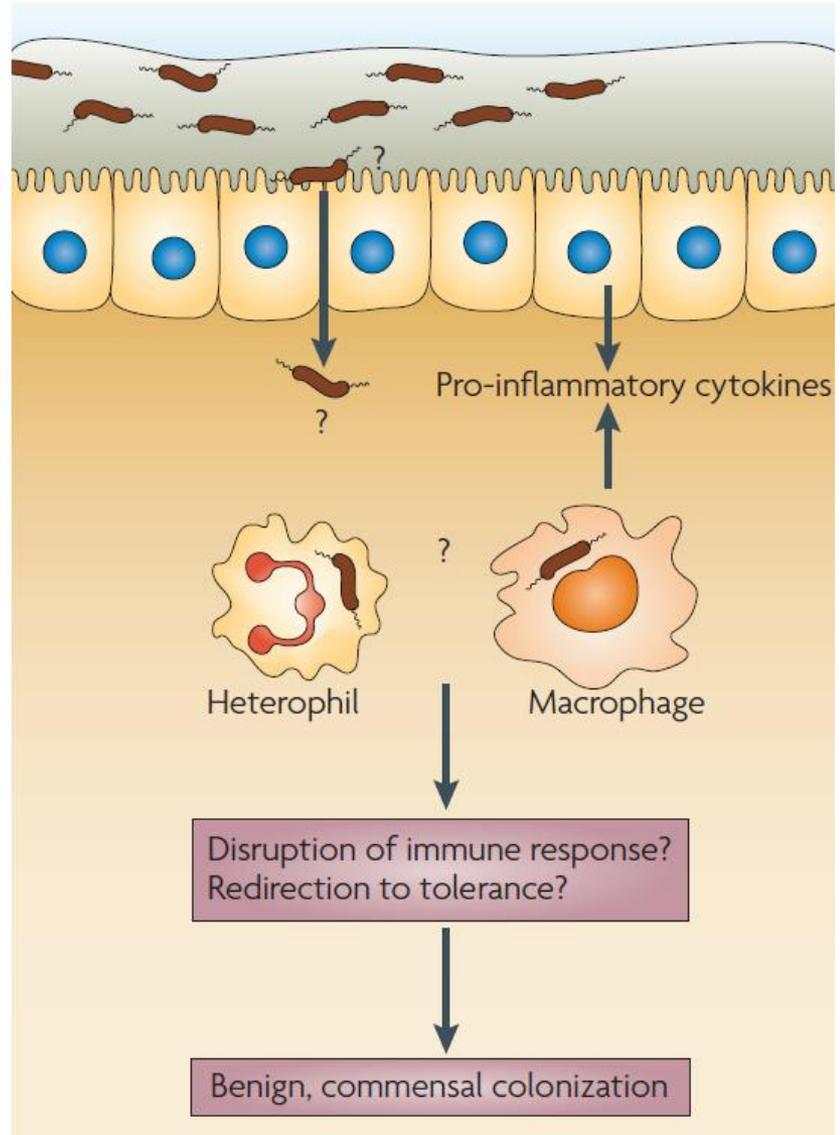
METHODS
 Informed consent was obtained from the patient to transcribe relevant clinical data and draw blood specimens. Serum specimens were frozen at -20°C until assayed. Before the specimens arrived at the research laboratory, no special precautions were taken to keep them free of pyrogens, with the exception of the use of sterile techniques. The specimens were thawed and kept at 4°C before testing was conducted. Aliquots were assayed for endotoxin with a chromogenic Limulus amoebocyte lysate method (Whittaker M.A. Biological Products, Walkersville, Md.) as previously described,¹¹ but with the kinetic modification recommended by the manufacturer.¹² This assay was sensitive to a concentration of 0.05 endotoxin units (EU) per milliliter.
 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) was measured at Centocor

Campylobacter – Kolonisation versus Infektion

Mensch (LOS/LPS Sensitiv)



Huhn (LOS/LPS Resistent)



Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections



Federal Ministry of Education and Research

Interventionen Lebensmittelkette



Freie Universität Berlin



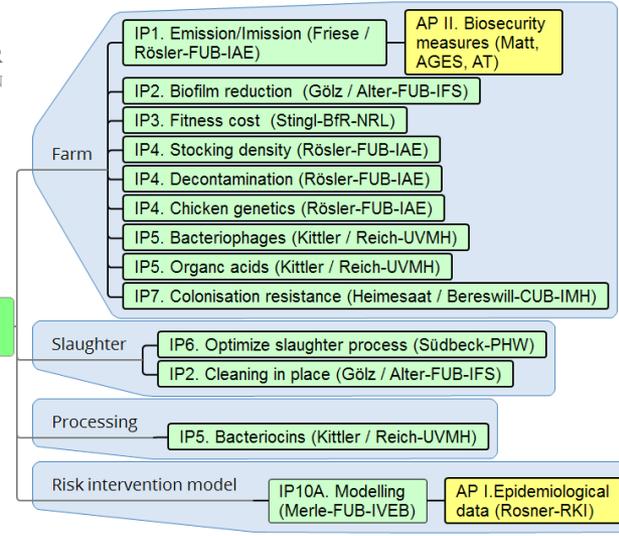
STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION



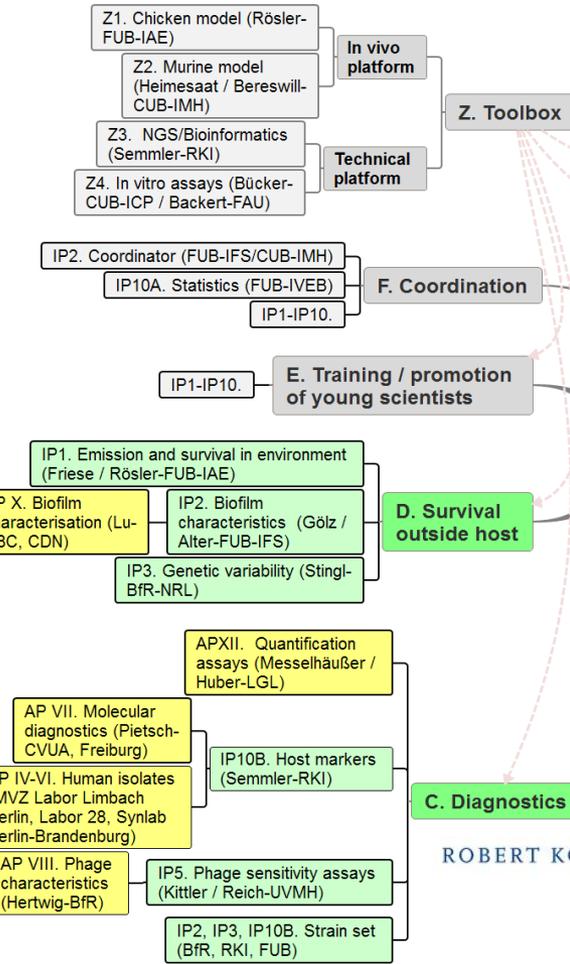
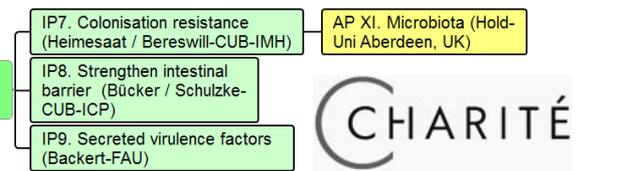
Bundesinstitut für Risikobewertung



A. Intervention strategies



B. Therapeutic approaches

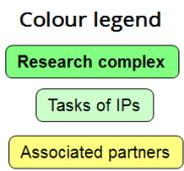


Diagnostik Epidemiologie

Therapie beim Menschen



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION



Campylobacteriose/ Ziele im PAC-Campylobacter Konsortium

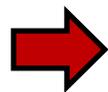
Geflügelgerichte



Schwere intestinale Erkrankung



Keine Antibiotika/ Keine Therapie!



Dringlicher
Bedarf für
Alternative
Therapien!

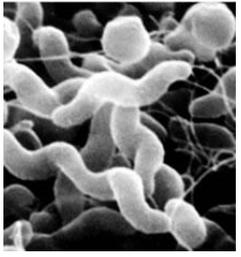
Wir analysieren nichttoxische Phytotherapeutika, deren Wirkungen gegen Darmerkrankungen aus der traditionellen Medizin bekannt sind im Tiermodell Maus.

Diese sollen die Prophylaxe und Therapie der Campylobacteriose unterstützen und schwere Komplikationen wie CED, reaktive Arthritis oder Guillain-Barré-Syndrom vermeiden helfen!

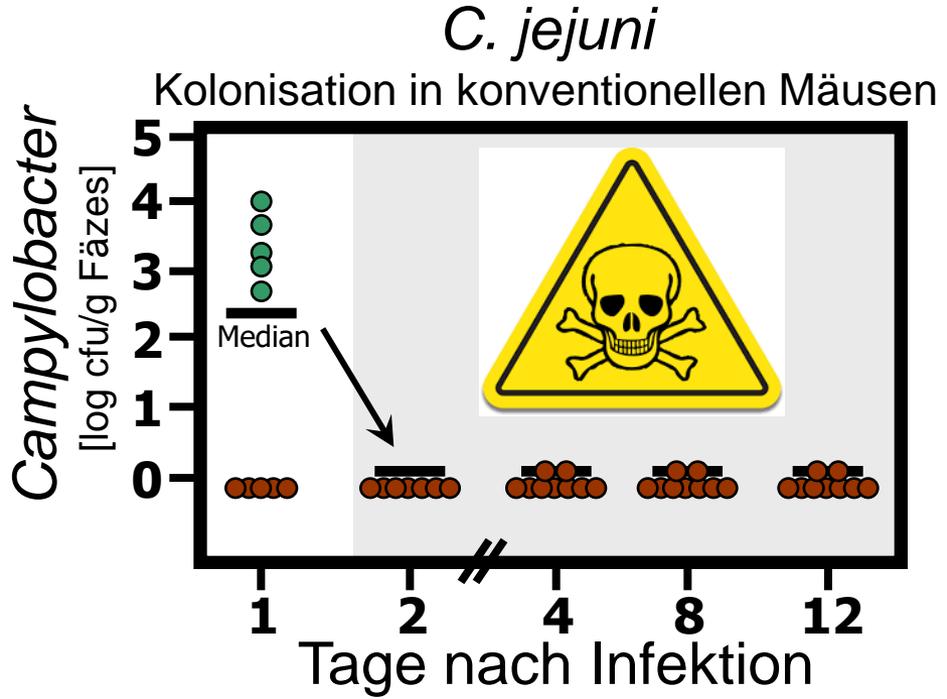
Mäuse mit normaler Darmmikrobiota weisen eine extreme Kolonisationsresistenz gegen *Campylobacter jejuni* auf

C. jejuni

ATCC43431
81-176
B2



Kolonisationsresistenz



Hypothese:

Die molekulare Basis der Kolonisationsresistenz gegen *Campylobacter jejuni* in der Maus kann genutzt werden, um neue Wirkstoffe für die Prophylaxe und Therapie der Campylobacteriose zu entwickeln.

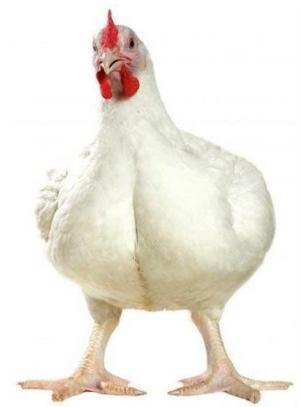
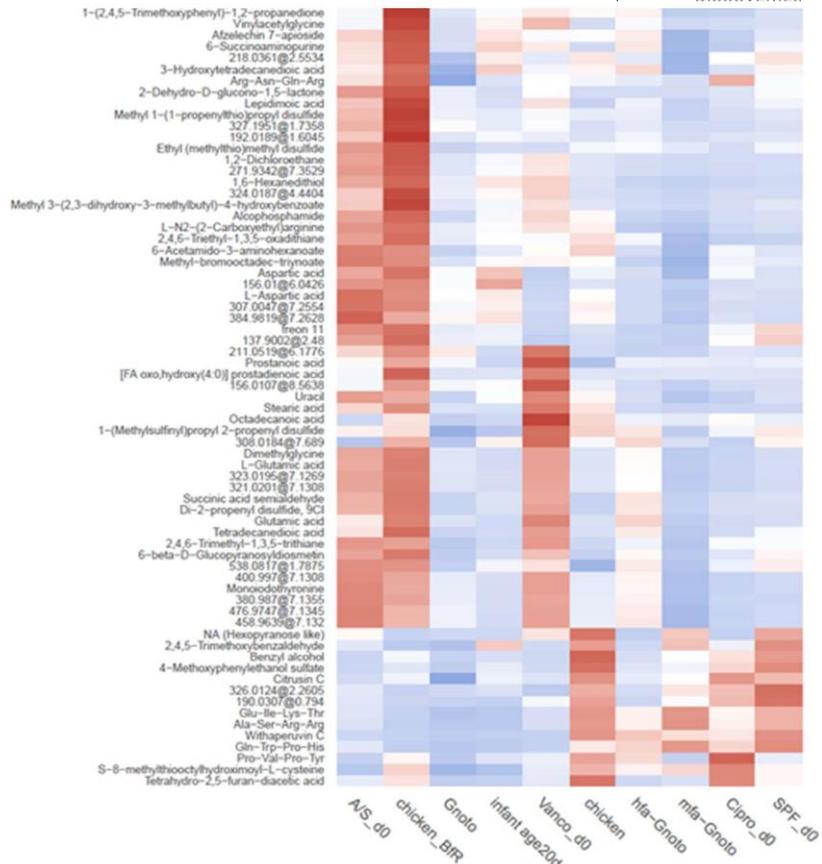
Metabolomanalysen für die Identifikation von intestinalen Metaboliten als Medikamente gegen die Campylobacteriose



Bundesinstitut für Risikobewertung

Kerstin Stingl

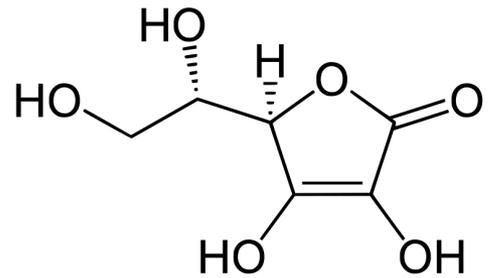
Metabolitzusammensetzung



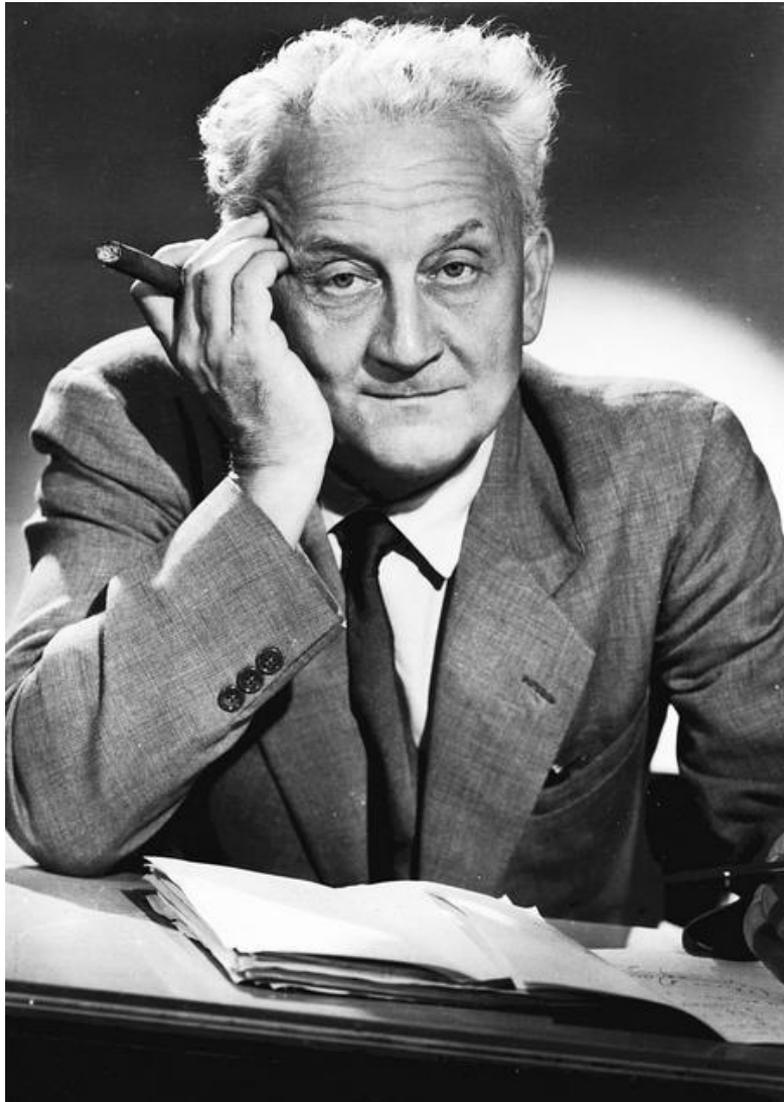
Hoch

Niedrig

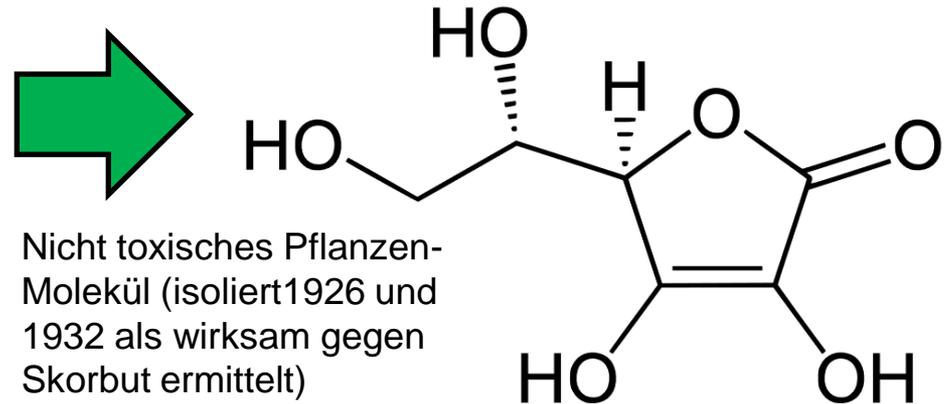
Ascorbat (Vitamin C)



Intestinale Metabolite, die an der Kolonisationsresistenz gegen *Campylobacter jejuni* in der Maus beteiligt sind



Albert Szent-Györgyi/ 1948
(1893-1986)



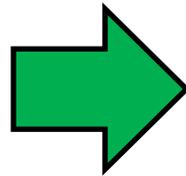
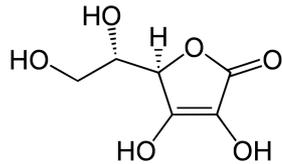
Nicht toxisches Pflanzen-Molekül (isoliert 1926 und 1932 als wirksam gegen Skorbut ermittelt)

- Gesundheitsfördernde Wirkungen und immunomodulatorische/entzündungshemmende Wirkungen von Vitamin C sind gut belegt!
- Ascorbat hat auch antimikrobielle Aktivität gegen *Campylobacter*, Mycobakterien, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Staphylococci* ... u. a.) Der niedrige pH - aber auch oxidative Prozesse - werden als Wirkungsmechanismen diskutiert.

Analyse der neuen Interventionsstrategien gegen die Campylobacteriose in präklinischen Behandlungsstudien



Fünffach Antibiose
(8 Wochen)



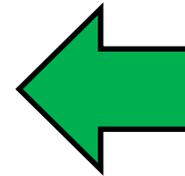
Sterile Käfige



Fütterung und Haltung
unter strikt sterilen Bedingungen



Sekundär abiotsche Mäuse
(ohne Mikrobiota)



Behandlung mit
nichttoxischen
intestinalen
Metaboliten, die
Kolonisationsresistenz
vermitteln

Rekolonisation/ Infektion



Human
Flora



Murine
Flora



Defined
Commensals



C. jejuni



Analyse der *C. jejuni* vermittelten Immunpathologie in Sekundär abiotischen IL-10 defizienten Mäusen

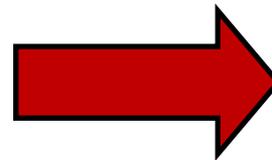
**Mäuse sind 10.000 fach resistenter gegen
LPS/ LOS als der Mensch!**

IL-10 Defizienz stellt die LPS/ LOS Sensitivität der Maus wieder her.
Antibiose direkt nach dem Absetzen von der Mutter verhindert die
Kolonisationsresistenz und die Colitis,
die durch die Darmflora vermittelt wird.

***C. jejuni* induziert akute intestinale Entzündung!**

C. jejuni

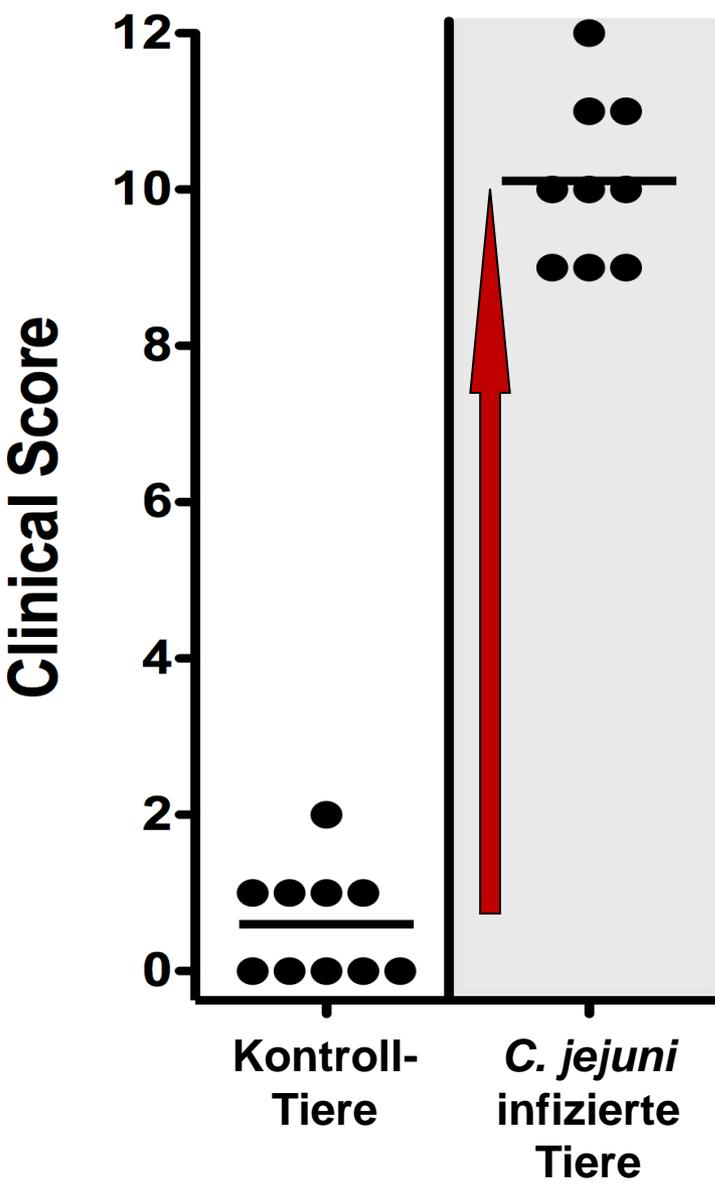
81-176
NCTC11168
ATCC43431
B2



Haag *et al.*, PLoS One 2012;7(7):e40761.

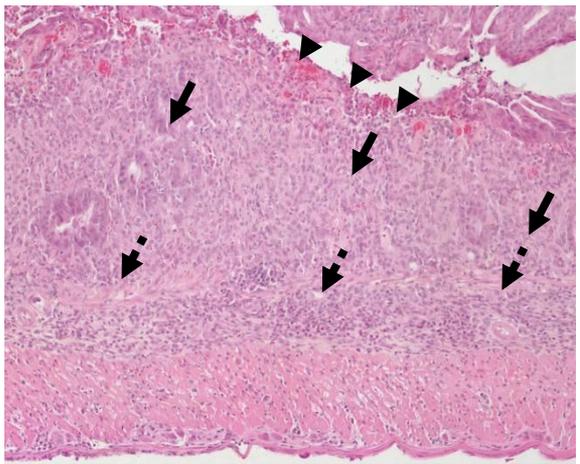
Sekundär abiotische Mäuse
IL-10^{-/-}
TLR4^{-/-} TLR2^{-/-}

Sekundär abiotische IL-10 defiziente Mäuse als Modell für die Campylobacteriose/ Symptome und Verlauf wie im Menschen



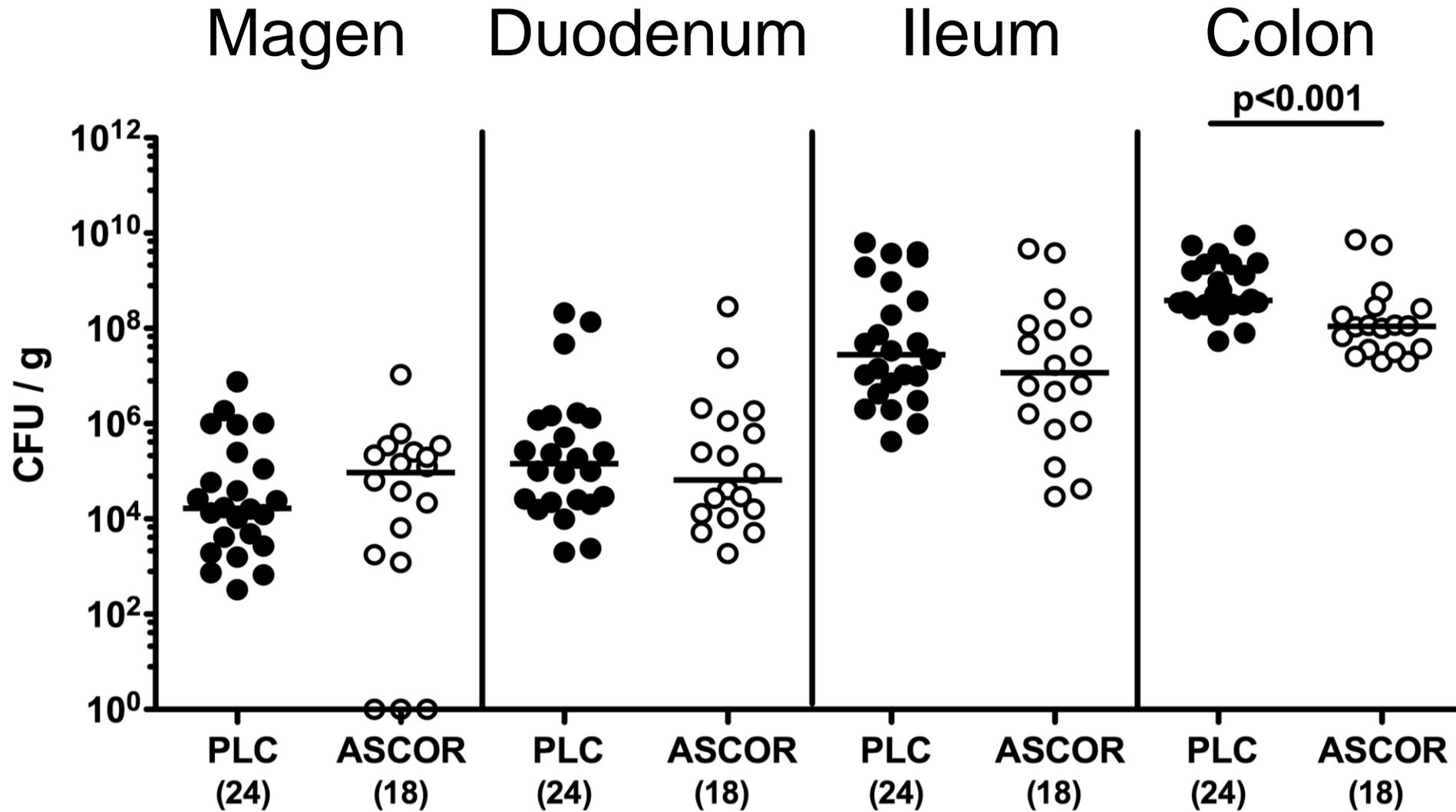
Sekundär abiotische IL10^{-/-} Mäuse

Diarrhoe
Blutige Fäzes
Symptomatik der Campylobacteriose wie beim Mensch!



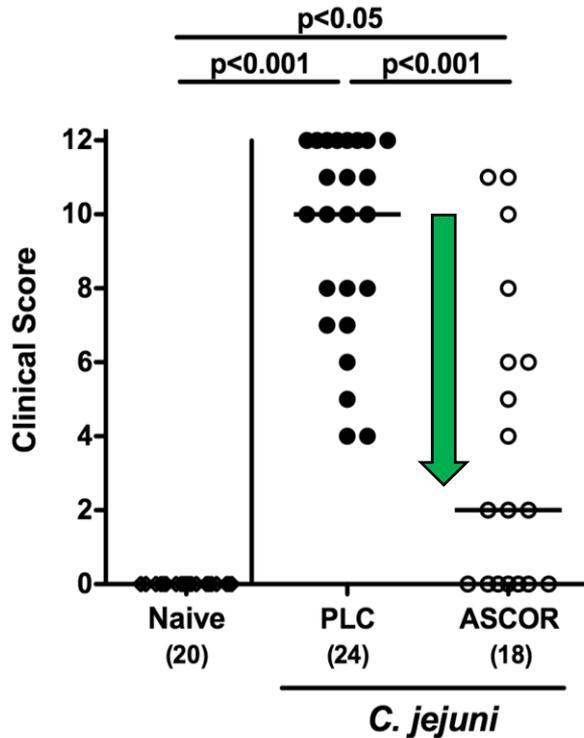
C. jejuni infizierte abiotische IL10^{-/-} Mäuse entwickeln schwere ulzerative gastrointestinale Entzündung, die alle Aspekte der Campylobacteriose beim Menschen präsentiert!

Ascorbat hat keinen Einfluß auf die gastrointestinalen *C. jejuni* Konzentrationen

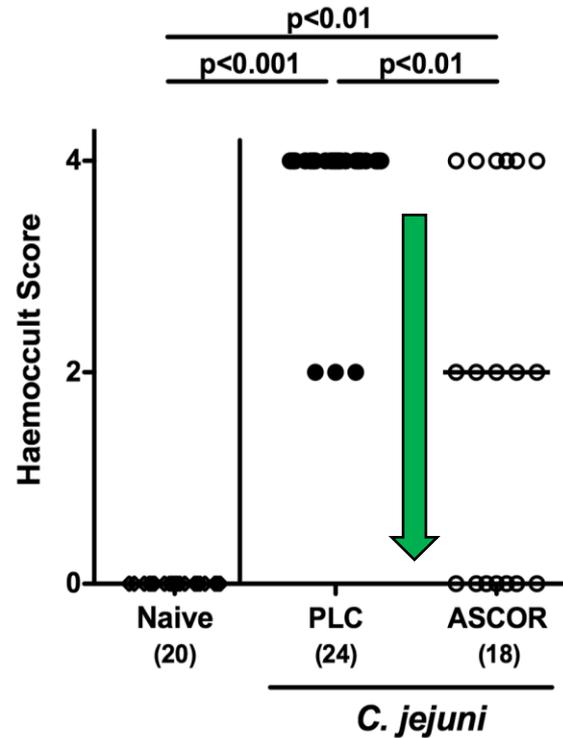


Ascorbat verbessert die klinischen Zeichen der Campylobacteriose

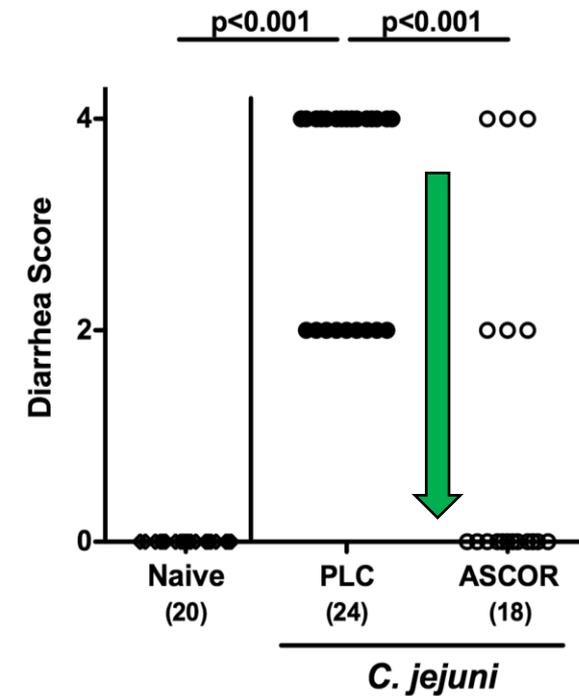
Symptomatik



Hämoccult

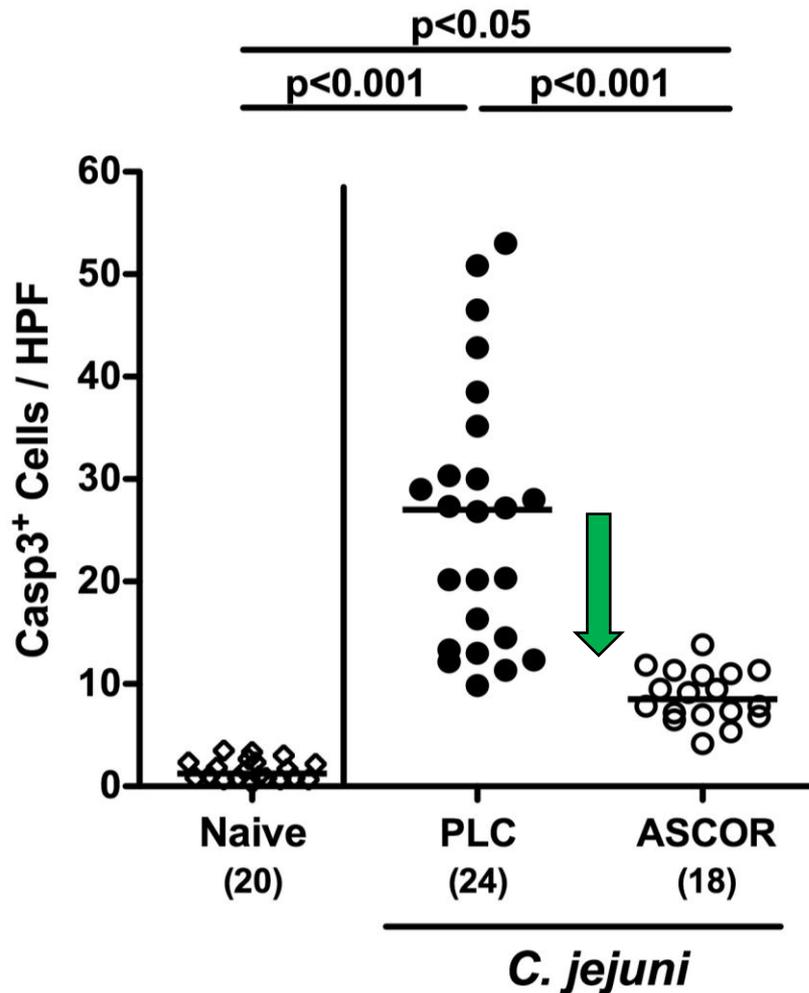


Diarrhoe

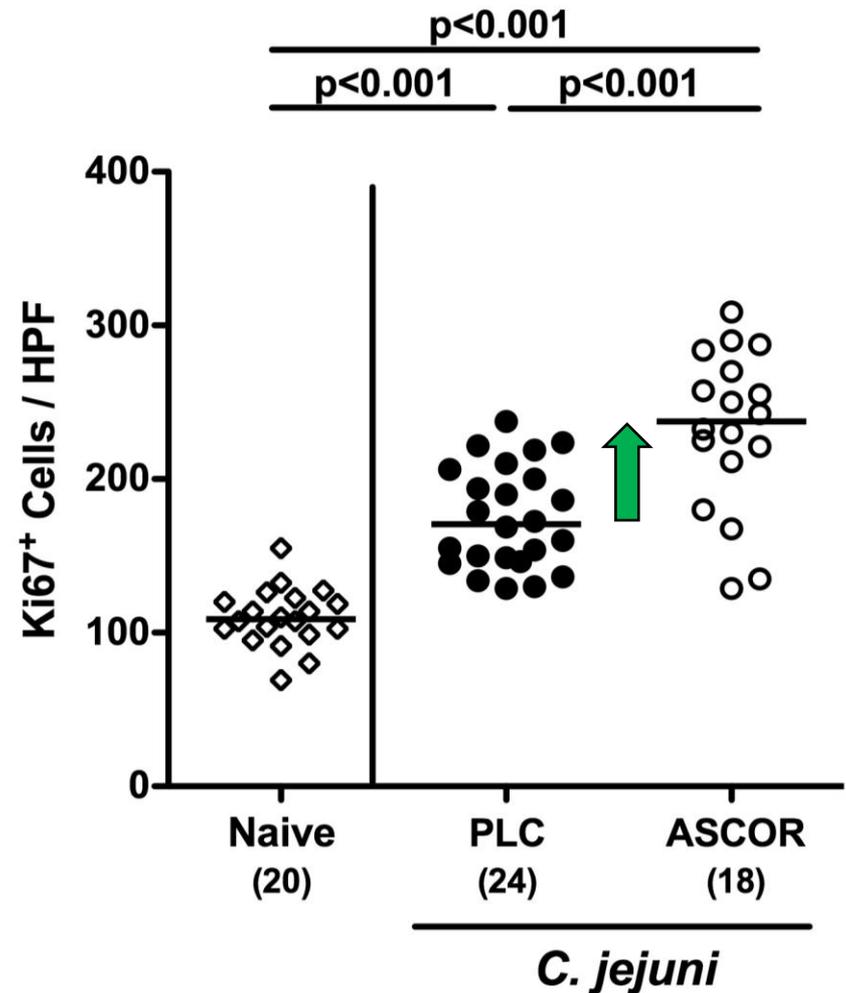


Ascorbat reduziert die intestinale Apoptose

Apoptose Colon



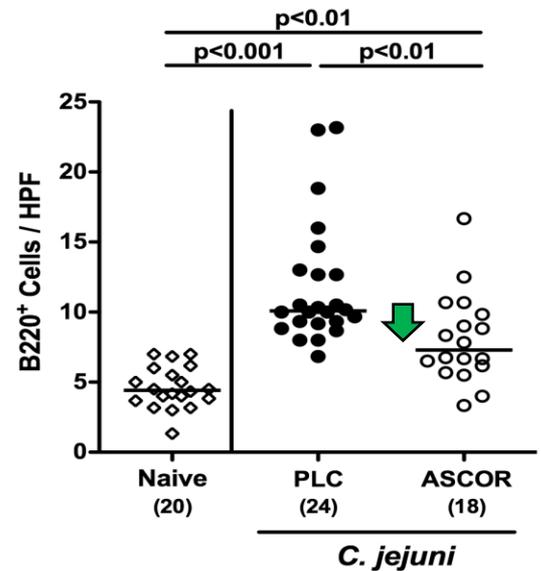
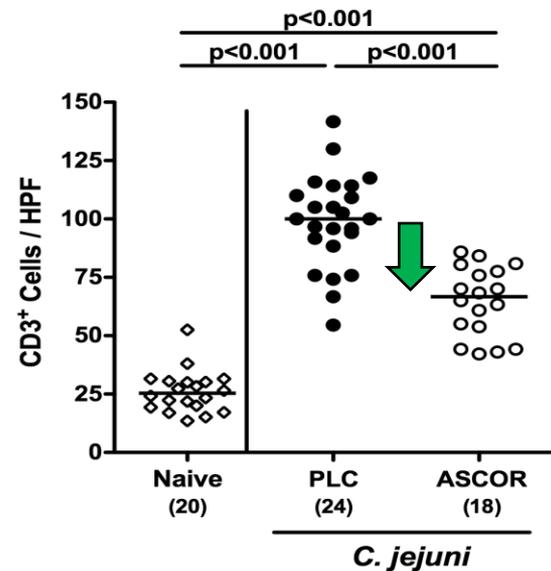
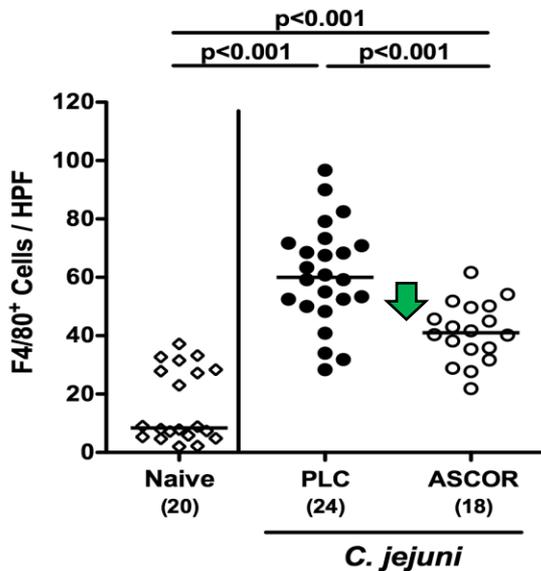
Proliferation Colon



Ascorbat hemmt die intestinale Entzündung im Colon

Macrophagen/ Monocyten T-Lymphozyten

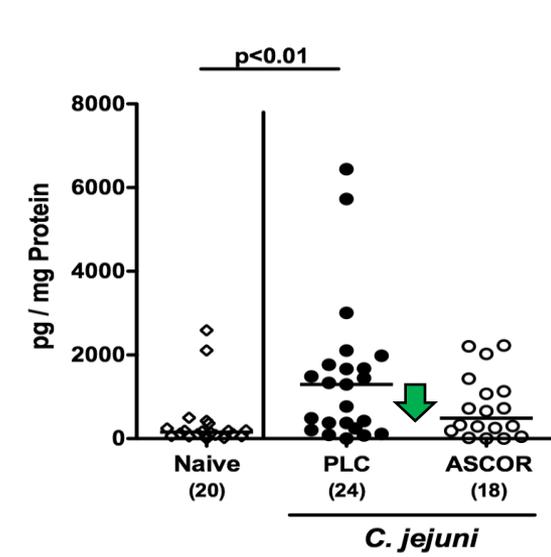
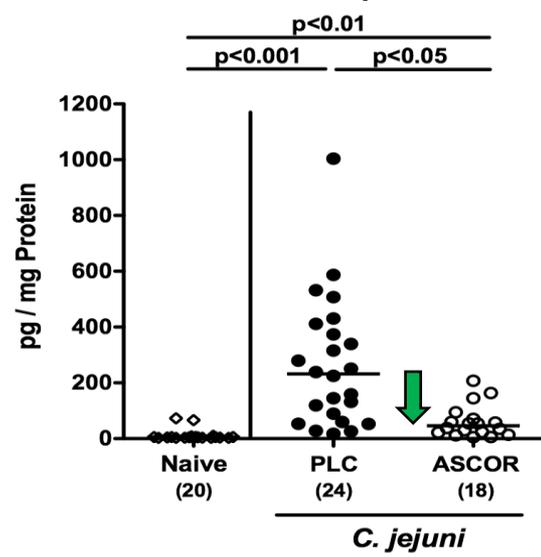
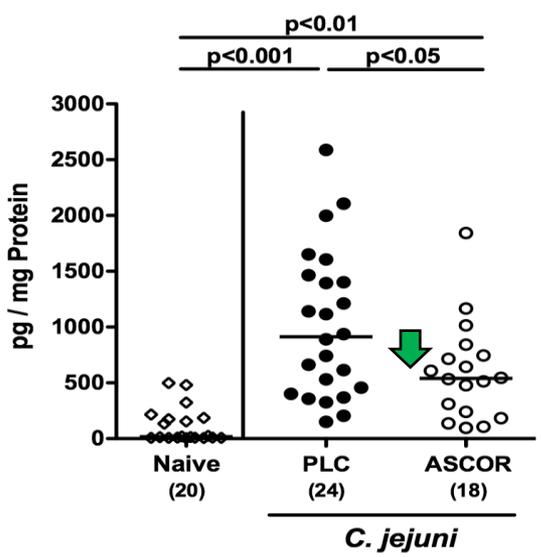
B-Lymphozyten



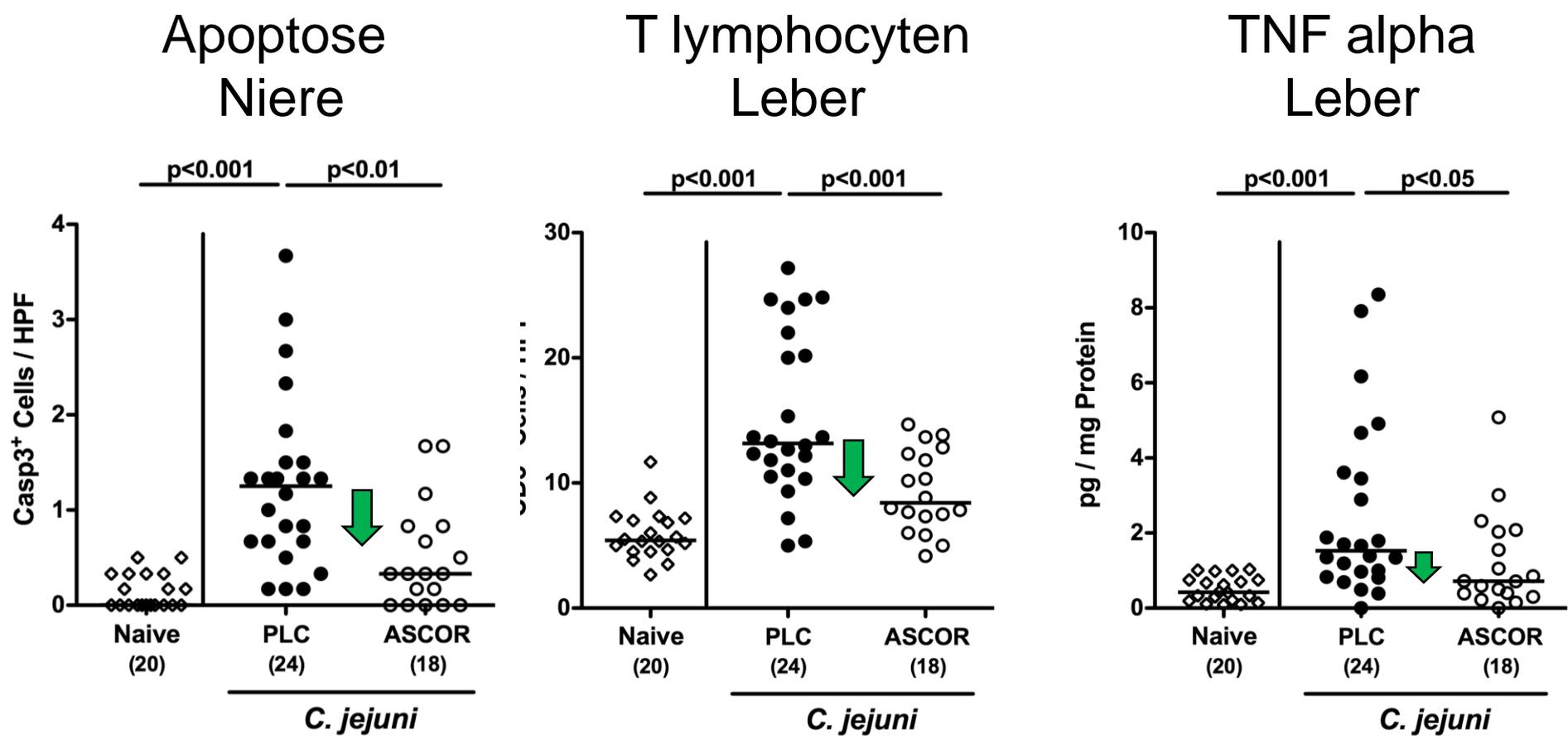
Stickstoffmonoxid

TNFalpha

Interleukin-6



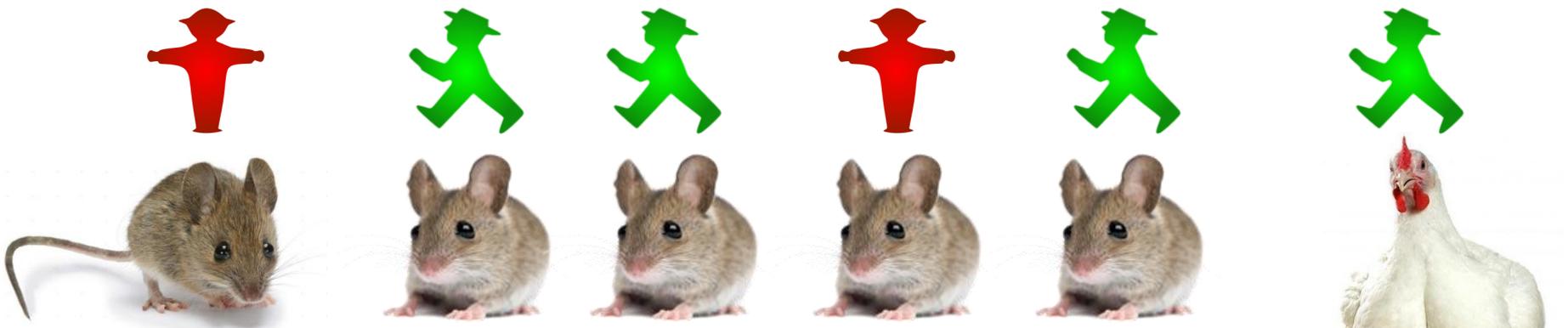
Ascorbate reduziert Apoptose und Entzündung im ganzen Organismus



Metabolomanalysen für die Identifikation von intestinalen Metaboliten als Medikamente gegen die Campylobacteriose



Kerstin Stingl
Metabolitzusammensetzung



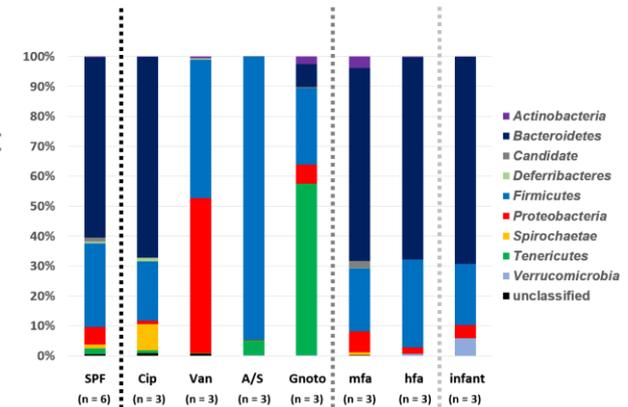
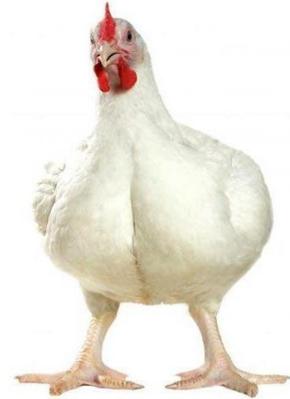
SPF

Infant

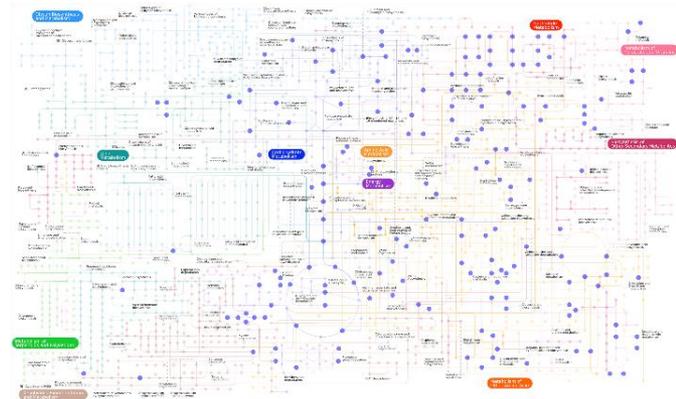
ABx

Abx
Darmflora
Maus

Abx
Darmflora
Mensch



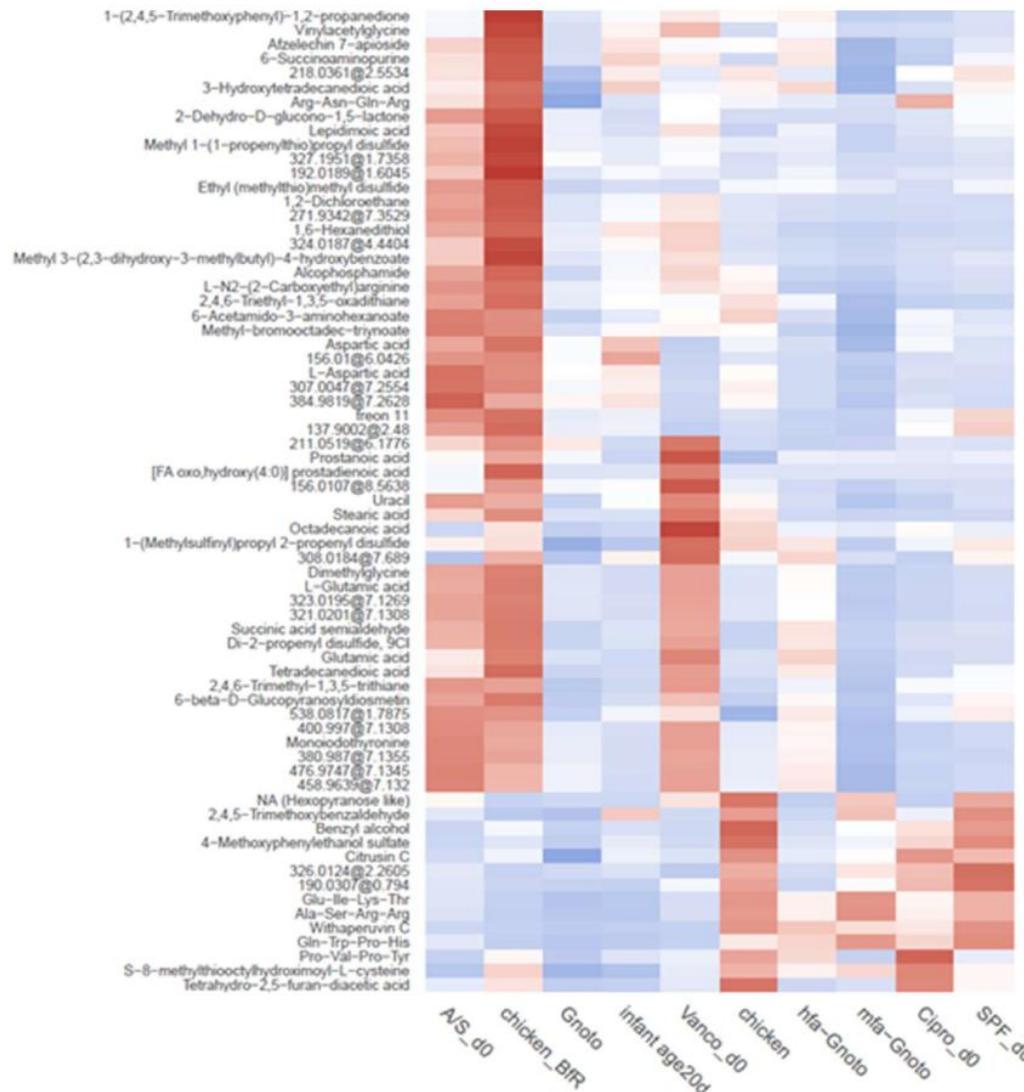
Mikrobiom- & Metabolom-Analysen



Metabolomanalysen für die Identifikation von intestinalen Metaboliten als Medikamente gegen die Campylobacteriose



Metabolite Heatmap



Abx
Murine
Flora

Abx
Human
Flora

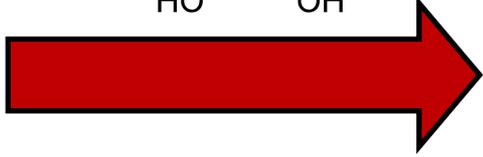
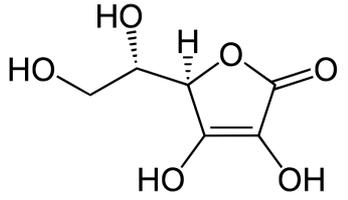
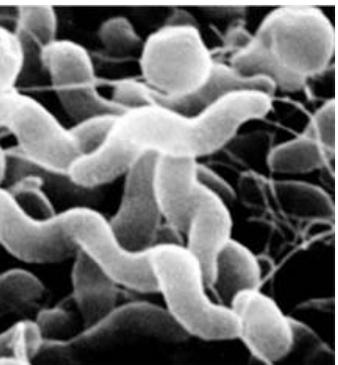
Hoch

Niedrig

Gallensäuren
Kurzkettenige Fettsäuren
Bicoumarine
Phenolische Pflanzenstoffe
Curcumin, Carvacrol, Resveratrol

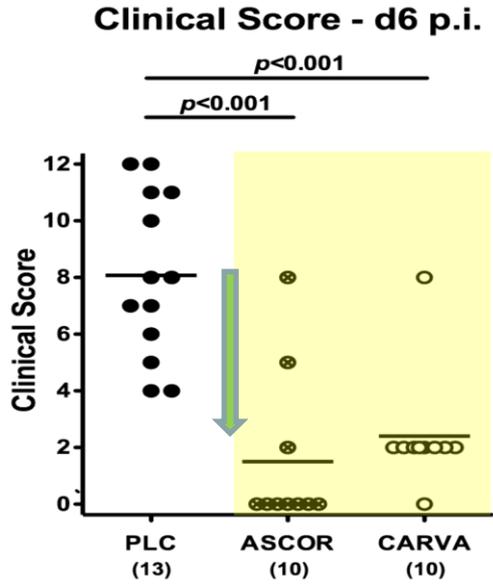
Treatment of campylobacteriosis in mice mice with nontoxic gut metabolite derivatives mediating colonization resistance against *Campylobacter jejuni*

C. jejuni
81-176



Secondary abiotic IL-10^{-/-} mice

Behandlung mit
Carvacrol, Resveratrol,
Curcumin und
Vitamin D
...



Signifikante Reduktion
der *Campylobacter*
Kolonisation und der
Symptomatik der
Campylobacteriose
nach der Behandlung!

Polyphenolic plant compounds including Curcumin, Carvacrol, Resveratrol and Vitamin D alleviate *Campylobacter jejuni* induced acute enterocolitis in secondary abiotic IL10^{-/-} mice

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections



Federal Ministry of Education and Research

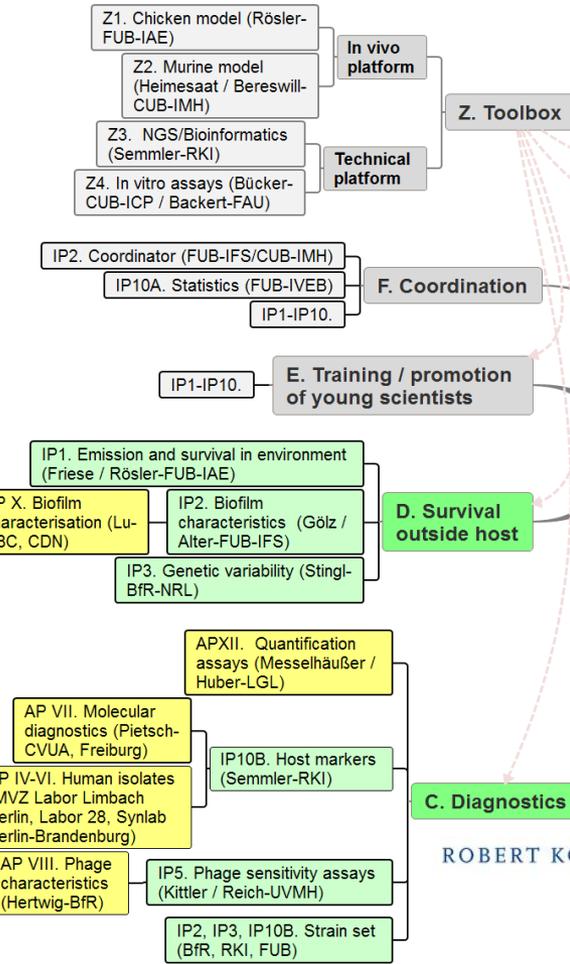
Interventionen Lebensmittelkette



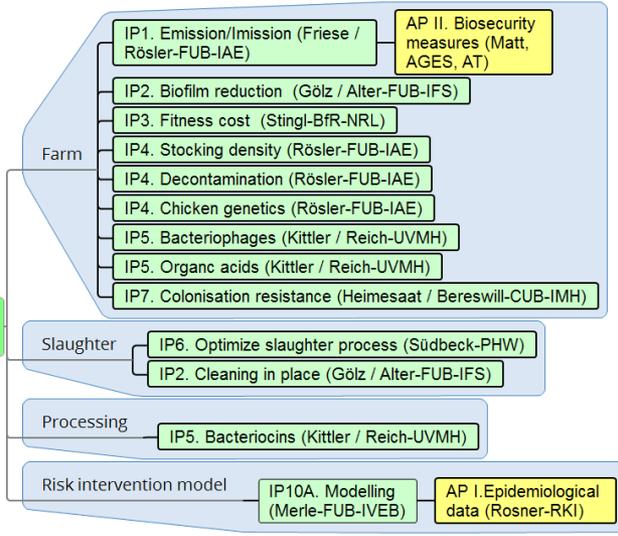
Freie Universität Berlin



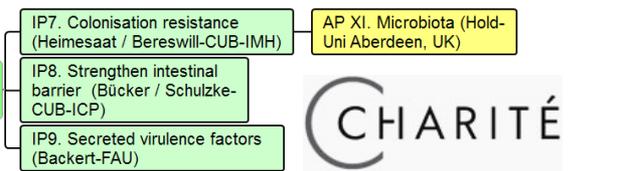
STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION



A. Intervention strategies

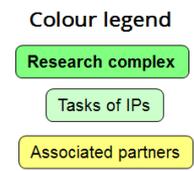


B. Therapeutic approaches



Diagnostik Epidemiologie

Therapie beim Menschen



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

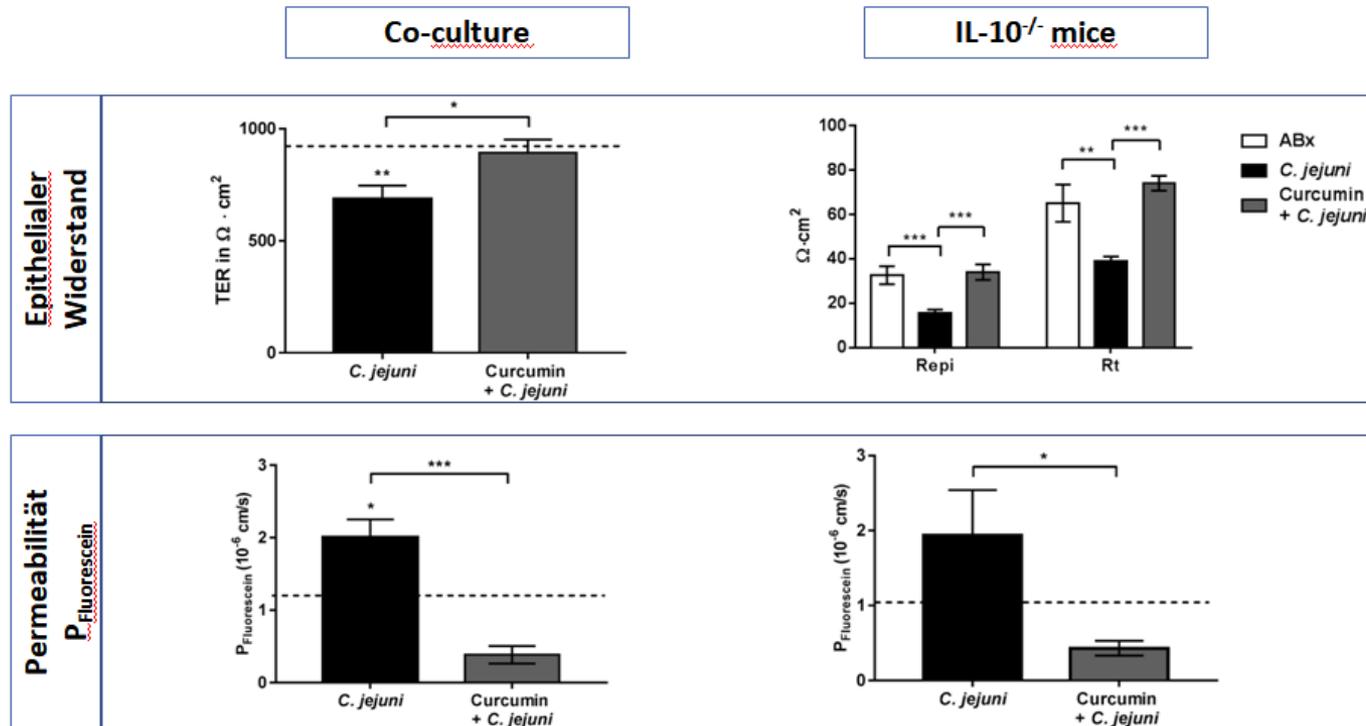
Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 8: Intestinale Barriere-Protektion bei *Campylobacter*-Infektion

Priv.-Doz. Dr. Roland Bückler, Prof. Dr. Jörg-Dieter Schulzke

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik- Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Bereich Ernährungsmedizin / Institut für Klinische Physiologie

Curcumin mitigates barrier dysfunction *in vitro* and *in vivo*



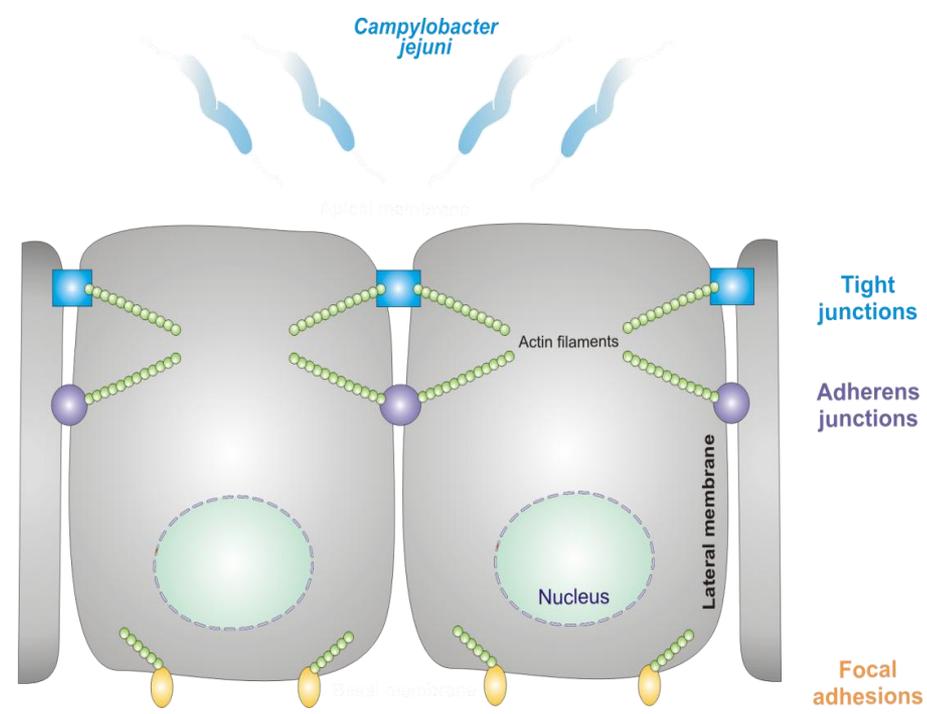
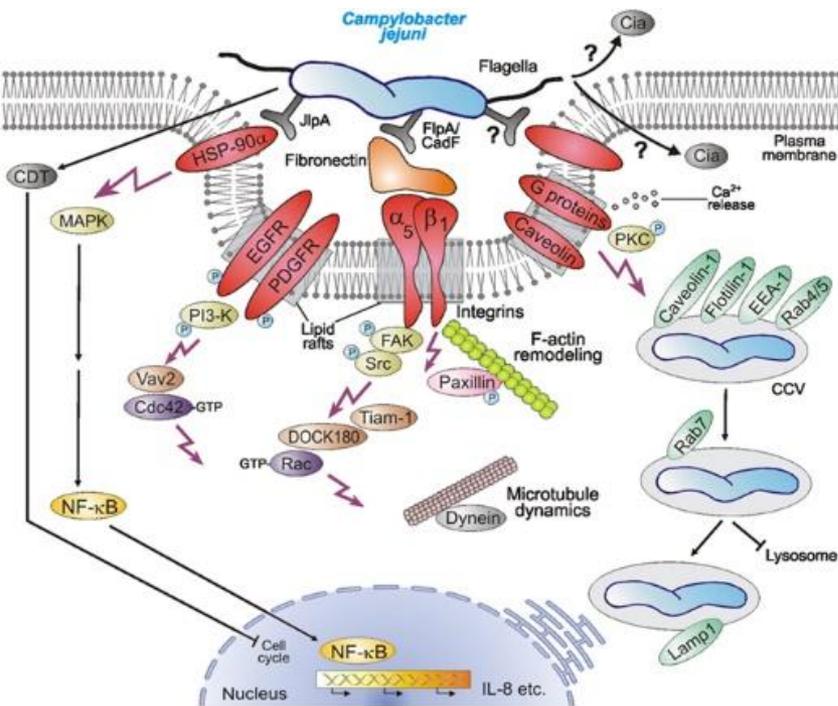
Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 9: Identifizierung und Charakterisierung neuer sekretierter Virulenzfaktoren von *C. jejuni* und *C. coli* anhand von kultivierten Zellen und in vivo Infektionsmodellen

Prof. Dr. Steffen Backert

Friedrich Alexander Universität Erlangen, Lehrstuhl für Mikrobiologie



Bacterial factors	Kinases	F-actin	Transcription factors
Receptors	Scaffold proteins	Tubulins	GTPases
ECM proteins	Endocytic markers	Motor proteins	GEFs

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 3: Horizontaler Gentransfer als Faktor einer erhöhten Fitness

Dr. Kerstin Stingl

Bundesinstitut für Risikobewertung, Nationales Referenzlabor für
Campylobacter



Anzucht in einer Schüttelkultur
mikroaerob

**Whole genome sequencing reveals extended natural transformation in
Campylobacter impacting diagnostics and the pathogens adaptive potential**

Running title: WGS analysis of *Campylobacter* hybrid strains

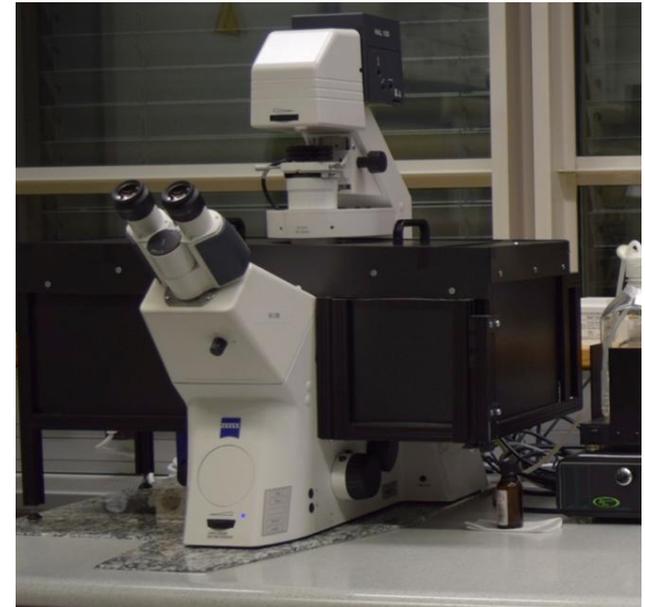
Julia C. Golz^{1a}, Lennard Epping^{2#}, Marie-Theres Knüver^{1a}, Maria Borowiak^{1b}, Felix Hartkopf²,
Carlus Deneke^{1b}, Burkhard Malorny^{1b}, Torsten Semmler², Kerstin Stingl^{1a*}

¹German Federal Institute for Risk Assessment, Department of Biological Safety, ^a National Reference Laboratory for *Campylobacter*, ^b Study Centre for Genome Sequencing and Analysis, Berlin, Germany

²Robert Koch Institute, Microbial Genomics, Berlin, Germany



DNA Aufnahme,
mikroaerob, anschließend
DNase-Verdau zur
Entfernung freier DNA



Analyse im Fluoreszenzmikroskop

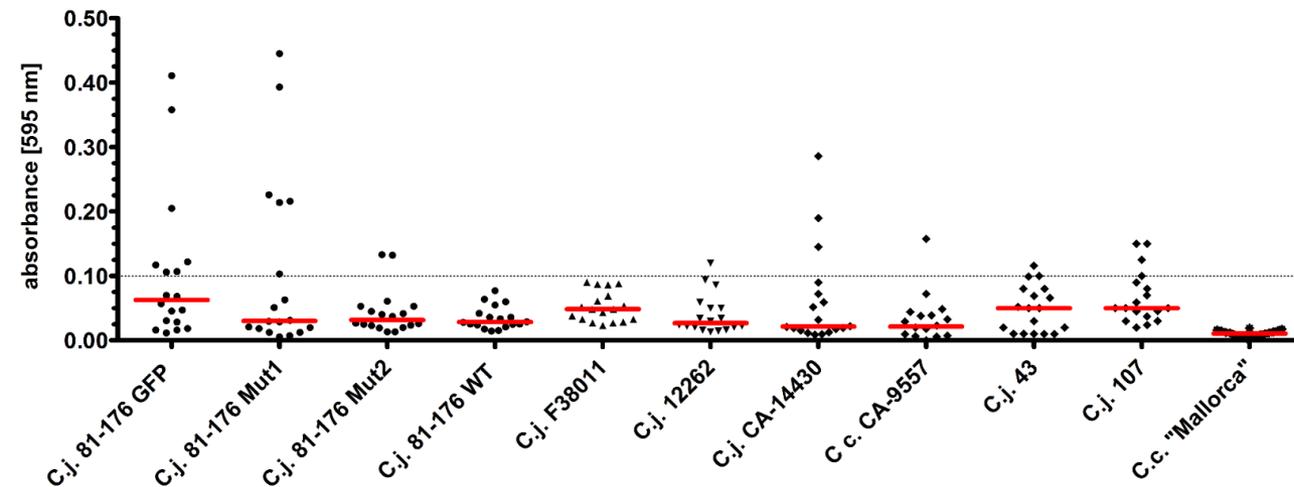
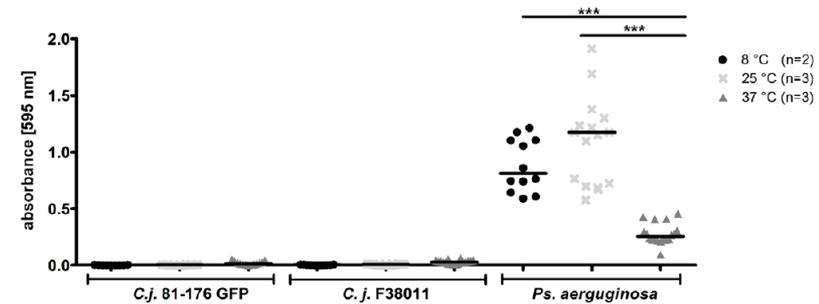
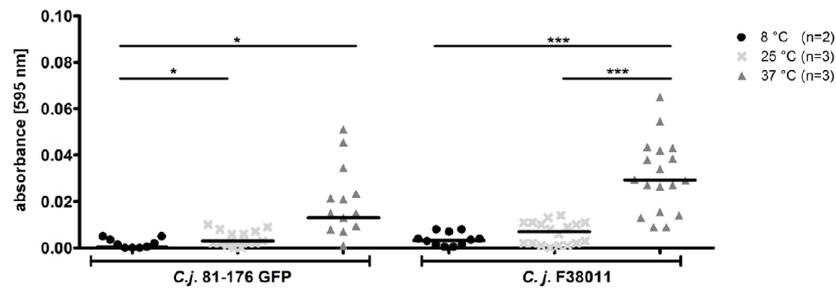
Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 2: Biofilme und Strategien zu deren Reduktion

Dr. Greta Gölz / Prof. Dr. Thomas Alter

Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene, FU Berlin



**Reduktion von
Campylobacter-
Biofilmen durch
Dnase
Behandlung!**

Campylobacteriose/ Mission erfüllt!

Gute Nachrichten!

Basierend auf den potenten anti-inflammatorischen Wirkungen gegen die *C. jejuni* Infektion in der Maus

...

können wir Patienten Vitamin C, Curcumin, Resveratrol, Vitamin D und Carvacrol für die Besserung der akuten Campylobacteriose und für die Vermeidung von Komplikationen wie Reaktive Arthritis, Reiter-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom oder sogar Guillain-Barré-Syndrome empfehlen!

...

Und klinische Studien im Mensch auf den weg bringen

Geflügel



Schwere Enteritis

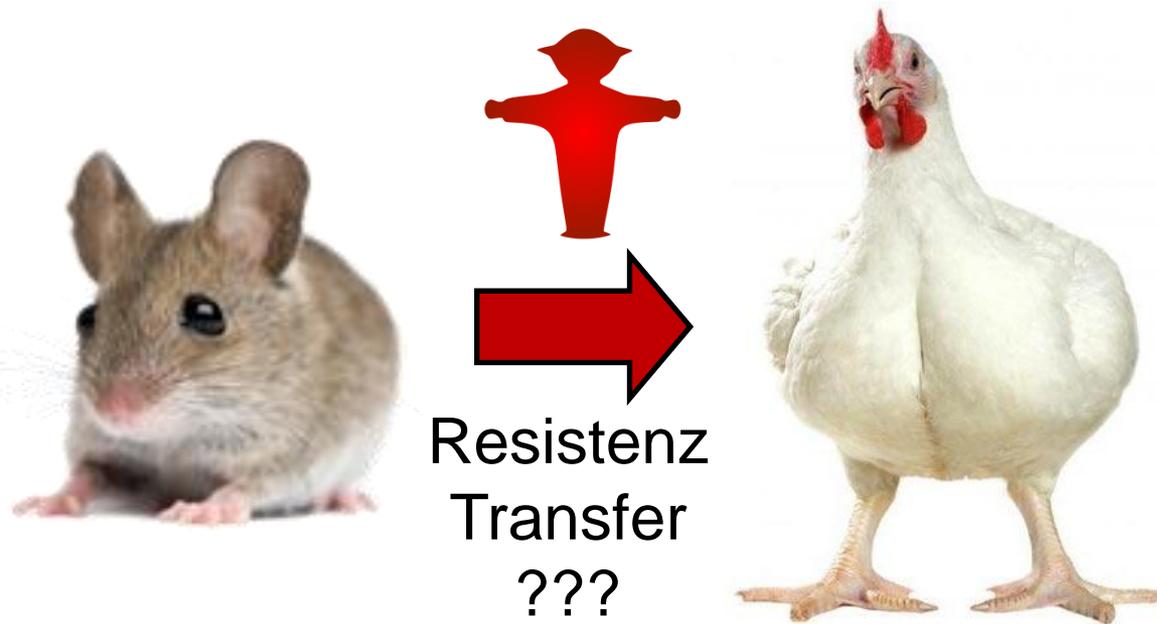


Alternativen zu Antibiotika!



Ascorbate
Carvacrol
Vitamin D
Curcumin
Resveratrol

Gretchenfrage – Transfer der Kolonisationsresistenz von der Maus zum Huhn?



Die Behandlung von Hühnern wird aktuell von Partnern im PAC-Campylobacter Konsortium durchgeführt!



ONE HEALTH APPROACH
CAMPYLOBACTER
Preventing and Combating Infections

Die Metabolomanalyse der Kolonisationsresistenz gegen *C. jejuni* in der Maus ist für die Entwicklung neuer Strategien gegen die Campylobacteriose sehr hilfreich!

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 1: Ein- und Austrag von *Campylobacter* in und aus Masthähnchenbetrieben sowie deren Tenazität in der Umwelt

Dr. Anika Friese / Prof. Dr. Uwe Rösler

Institut für Tier- und Umwelthygiene, FU Berlin

Teilprojekt 4: Nicht-biosicherheitsbasierte Interventionsmaßnahmen

Prof. Uwe Rösler / Dr. Anika Friese

Institut für Tier- und Umwelthygiene, FU Berlin

Teilprojekt 5: Spezifische Minimierungsstrategien zur Reduktion von *Campylobacter* entlang der Lebensmittelkette

Prof. Dr. Madeleine Plötz / Dr. Sophie Kittler

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit

Teilprojekt 6: Optimierung des Schlachtprozesses und Implementierung von Interventionsmaßnahmen unter Praxisbedingungen

Dr. Michael Südbeck

Lohmann & Co. AG

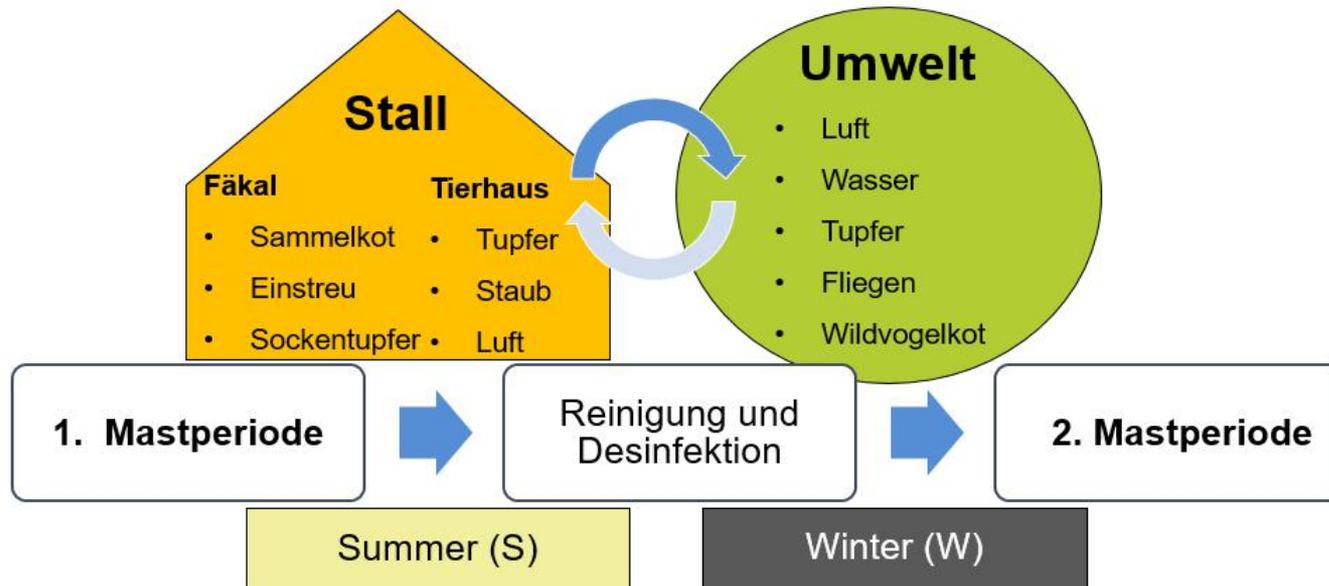
Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 1: Ein- und Austrag von *Campylobacter* in und aus Masthähnchenbetrieben sowie deren Tenazität in der Umwelt

Dr. Anika Friese / Prof. Dr. Uwe Rösler

Institut für Tier- und Umwelthygiene, FU Berlin



Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Nachweise

Sommer

- Hohe *Campylobacter* Prävalenz in den Ställen von Betrieb 1 und 2
- ein kultivierbarer *Campylobacter* in der Umwelt (Stallwasser von Betrieb 1) isoliert

Winter

- Niedrigere Prävalenz im Stall (Saisonalität von *Campylobacter*)
- Aber: kultivierbare *Campylobacter* in der Stallumgebung nachgewiesen von Betrieb 1 und 2 (Farmequipment, Sockentupfer und Wasserproben)

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Genotypisierung

flaA-Typisierung

- **Betrieb 1**

Veränderung des *Campylobacter flaA*-Typs zwischen zwei Durchgängen

→ Reinigung und Desinfektion kann kultivierbare *Campylobacter* erfolgreich reduzieren

Betrieb 2

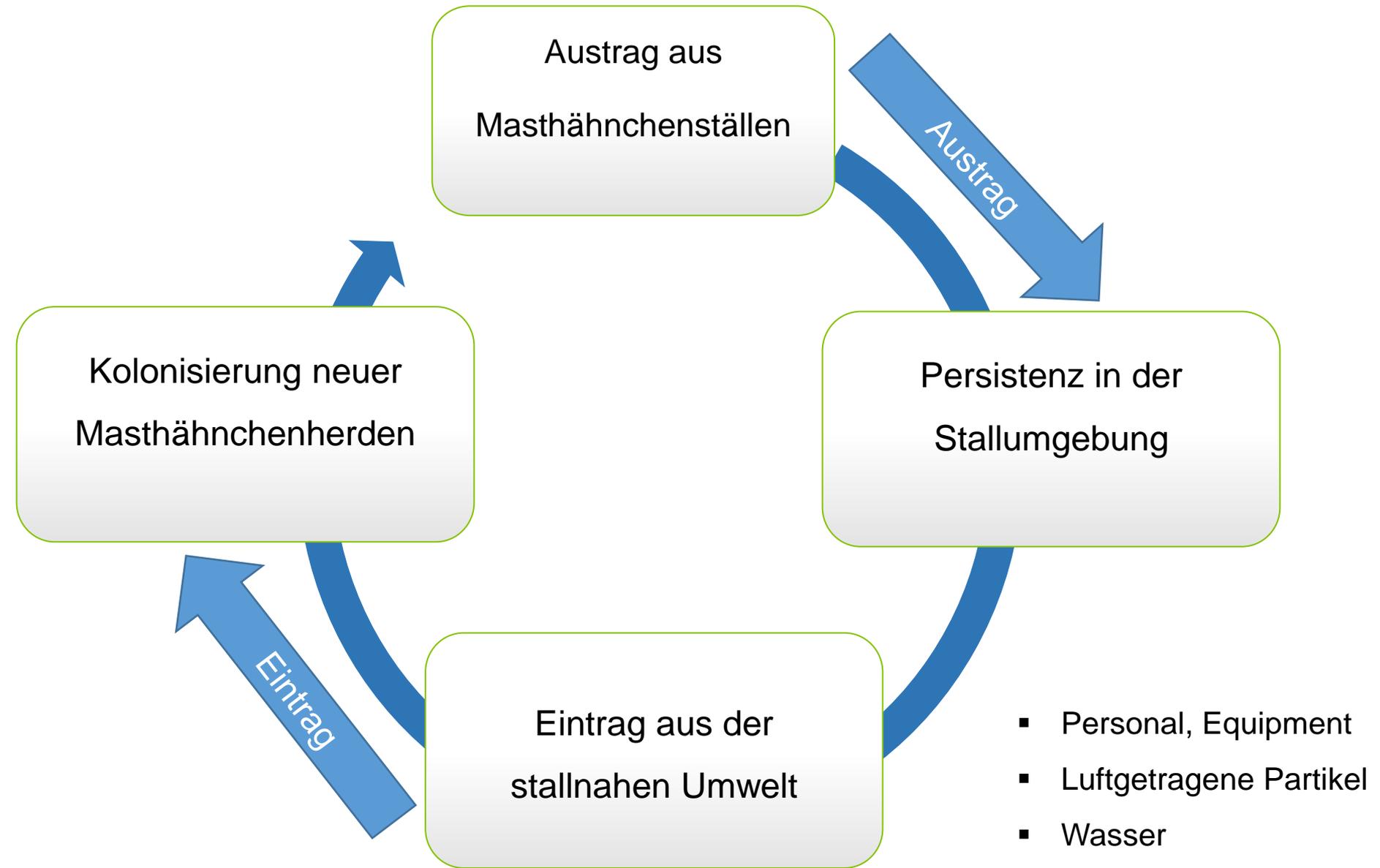
Wiederkehrender FlaA Typen (67) Sommer und Winter, Stall und Umwelt, und nach R&D

→ Persistenz in der Stallnahen Umwelt nach Austrag möglich → VBNC ???

→ VBNC im Stall nach R&D

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections



Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

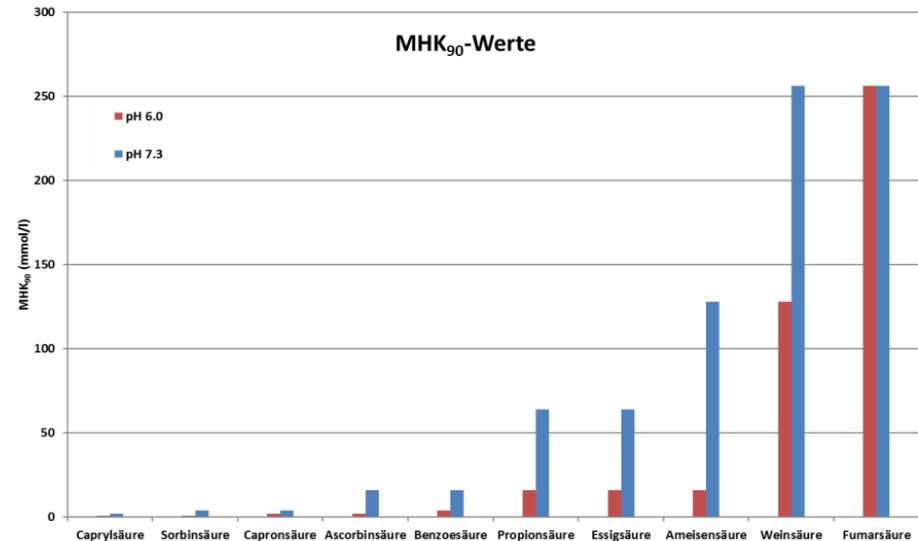
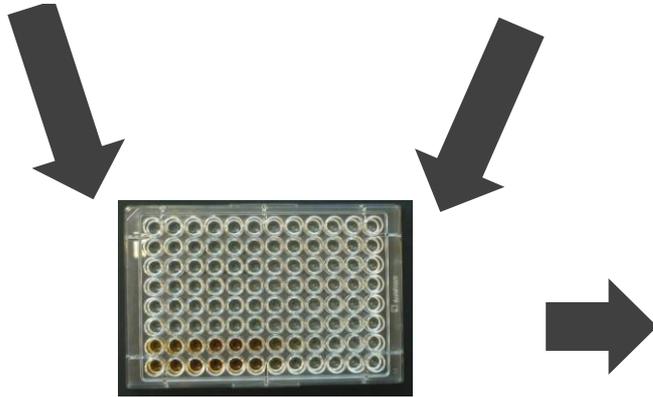
Preventing and combating *Campylobacter* infections



30 *Campylobacter* spp.



10 organische Säuren



Teilprojekt 5: Spezifische Minimierungsstrategien zur Reduktion von *Campylobacter* entlang der Lebensmittelkette

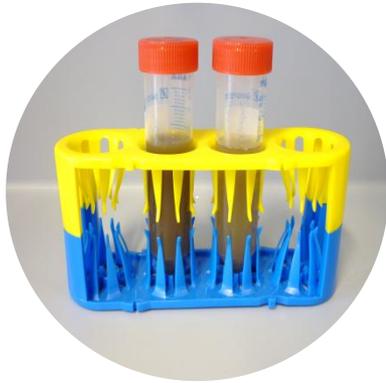
Prof. Dr. Madeleine Plötz / Dr. Sophie Kittler

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

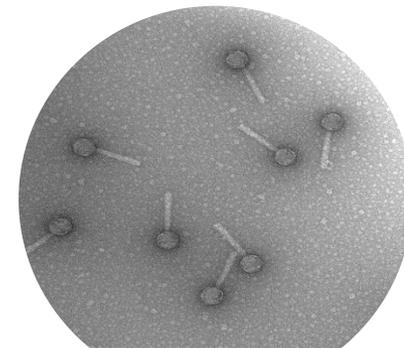
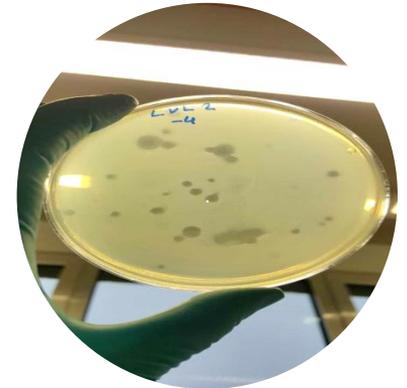
Isolierung neuer Bakteriophagen



288 Kot-, Haut- und
Blinddarmproben aus
dem Huhn



Phagen-Isolierung



35 neue Phagen



Phagencocktail

Teilprojekt 5: Spezifische
Minimierungsstrategien zur
Reduktion von *Campylobacter*
entlang der Lebensmittelkette

Prof. Dr. Madeleine Plötz / Dr.
Sophie Kittler

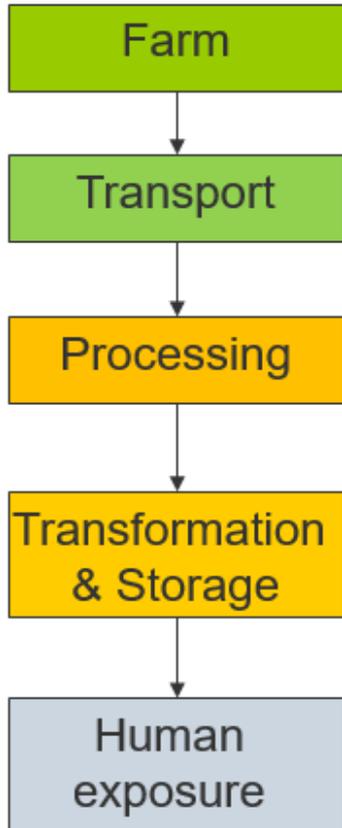
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Hannover, Institut für
Lebensmittelqualität und -sicherheit

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 10A: Epidemiologische Untersuchungen, Risikointerventionsmodell

PD Dr. Roswitha Merle, Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie, FU Berlin

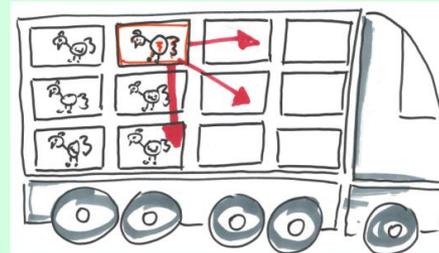


- Entwicklung eines quantitativen Risikobewertungsmodells für *Campylobacter* in Geflügelfleisch für Deutschland
- Bewertung der Effektivität von Nicht-Biosicherheitsmaßnahmen für die Reduktion von humanen *Campylobacter*-Infektionen, die mit Geflügelfleisch assoziiert sind.

Transport model

Previous models

- FAO/WHO model: vertical and horizontal cross contamination between crates



Chosen approach

- Adaptation of the FAO/WHO model
- Field study in progress

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

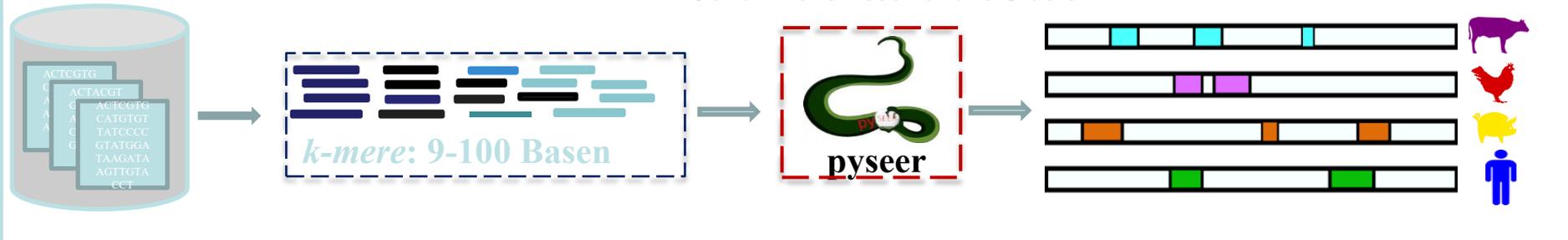
Preventing and combating *Campylobacter* infections

Teilprojekt 10B: Epidemiologische Aspekte: Risikointervention und Wirtsspezifität (Identifikation Wirtsassoziiierter *Campylobacter*-Varianten)

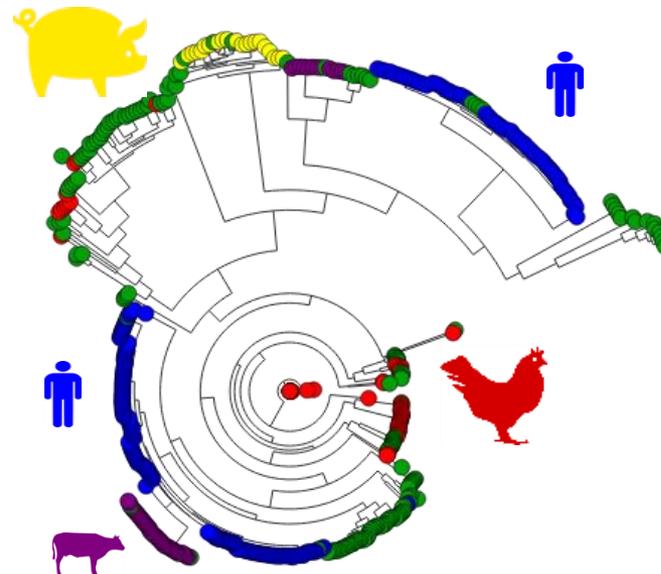
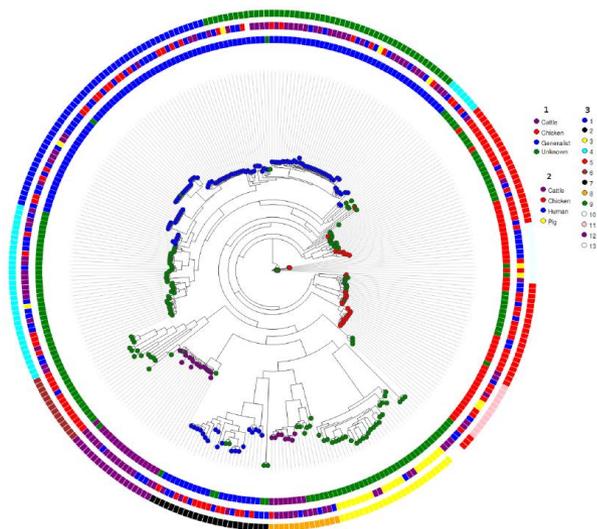
Dr. Torsten Semmler

Identifikation Wirtsspezifischer Genomabschnitte

Genomweite Assoziations Studien



Core Genome Phylogeny



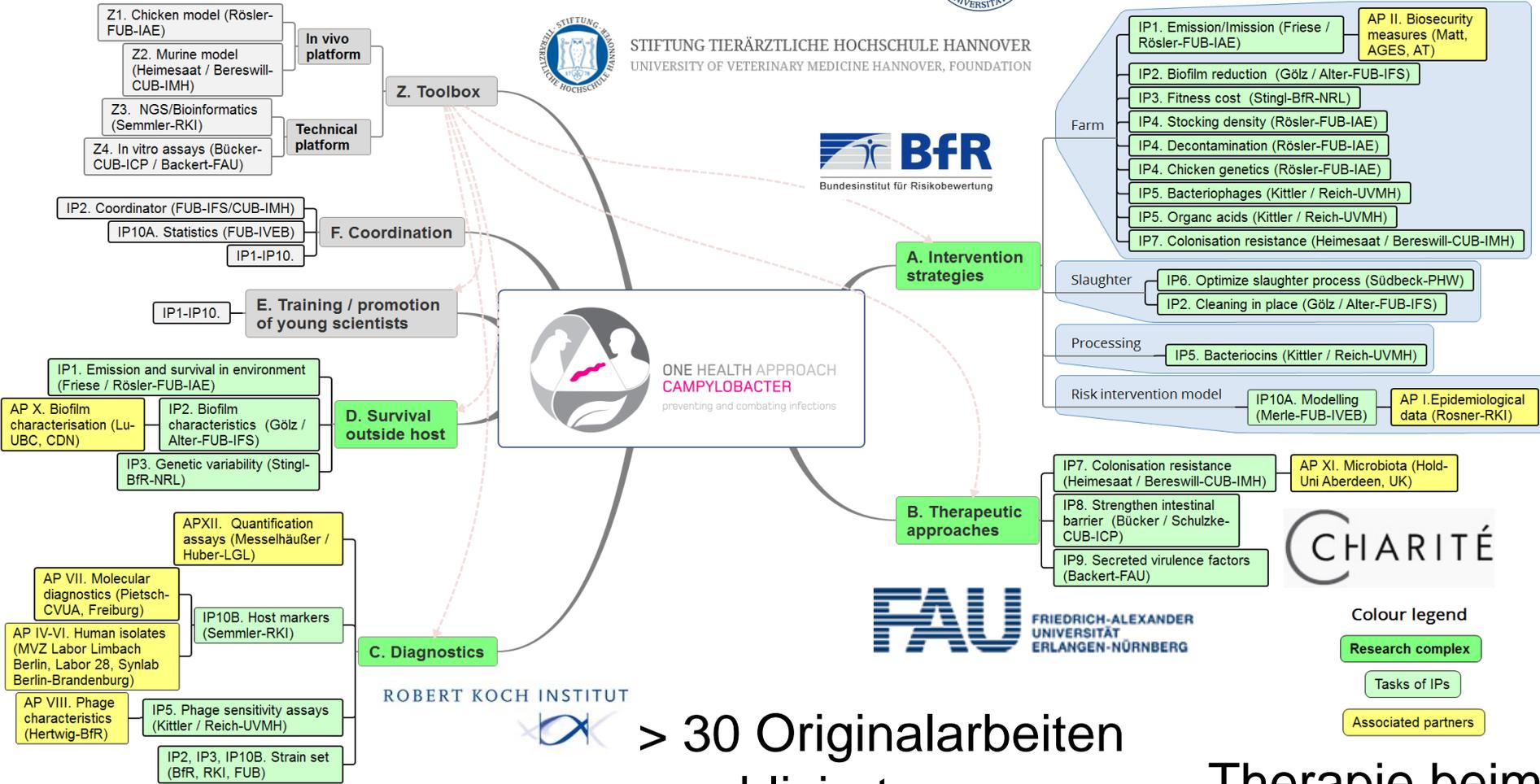
Assoziation

- Rind
- Huhn
- Generalist
- Schwein
- Unbekannt

Der Forschungsverbund PAC-Campylobacter

Preventing and combating *Campylobacter* infections

Interventionen Lebensmittelkette



> 30 Originalarbeiten
publiziert



Therapie beim
Menschen



Und wer hat das letzte Wort?

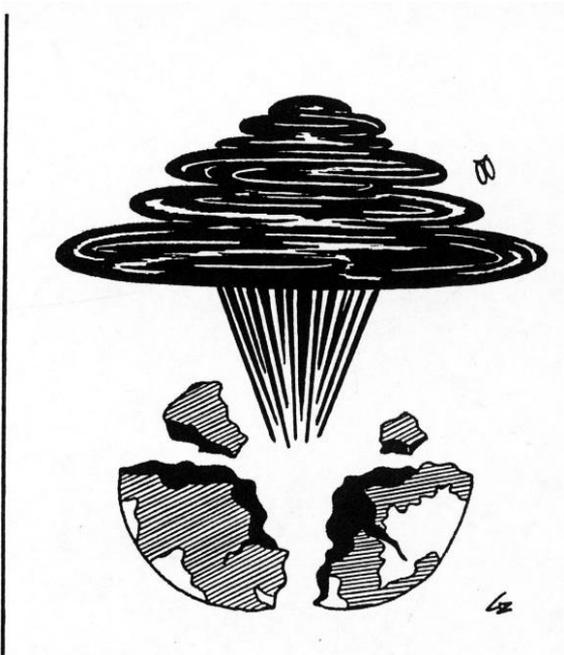


Louis Pasteur
[1822-1895]

L. Pasteur



ONE HEALTH APPROACH
CAMPYLOBACTER
Preventing and Combating Infections



***Die Mikroben werden das letzte Wort haben!**