SCHLUSSBERICHT für das Vorhaben:

HELDIVPAT - *Helicobacter pylori* diversity in pathogenesis, antibiotic resistance, and evasion from natural and vaccine-induced immune responses

Förderkennzeichen 0315905B

WP3 – “Correlating variation in the *H. pylori* *cag* pathogenicity island (*cagPAI*) with function and host selective forces”

**Projektleiter: Prof. Dr. Christine Josenhans (MHH)
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Strasse 1
30625 HANNOVER
Tel.: 05115324348**

Beteiligung an WP1, WP2, und WP5

Laufzeit des Vorhabens: 01.03.2011 - 31.10.2014

I. Wissenschaftlicher Stand zu Projektbeginn

Helicobacter pylori ist ein pathogenes Bakterium, das die Magenschleimhaut von mehr als der Hälfte der Weltbevölkerung kolonisiert und bei ~ 15% der Infizierten Folgeerkrankungen wie Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre und bösartige Tumore des Magens (Magenadenokarzinom, malignes MALT-Lymphom des Magens) auslöst (Review: Suerbaum & Michetti, N. Engl. J. Med. 2001). Wir und andere Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren zeigen können – u.a. mit Hilfe der Förderung des Kooperationsprojekts HELDIVNET im ERA-NET PathoGenoMics, dass *H. pylori* ein genetisch außerordentlich variables Bakterium ist (Review: Suerbaum & Josenhans, Nat. Rev. Microbiol. 2007). Auch während der chronischen Infektion eines individuellen Menschen kommt es zu gravierenden Veränderungen des bakteriellen Genoms von *H. pylori*. Hieran sind eine hohe Mutationsrate sowie die Fähigkeit von *H. pylori*, DNA aus der Umgebung aufzunehmen und in sein Chromosom zu integrieren, beteiligt (Falush *et al.*, PNAS 2001; Kennemann *et al.*, PNAS 2011). Bakterien aus verschiedenen geographischen Regionen können mit Hilfe populationsgenetischer Verfahren unterschieden werden (Falush *et al.*, Science 2003; Linz *et al.*, Nature 2007) und zeigen auch charakteristische Verteilungsmuster von Virulenzfaktoren wie der *cag*-Pathogenitätsinsel (Olbermann *et al.*, PLoS Genet. 2010). Die *cagPAI* ist mit stärkerer Erkrankungswahrscheinlichkeit sowie mit der Schwere der Erkrankung durch die *H. pylori*-Infektion stark assoziiert. Es war in dieser vorangegangenen Arbeit aus unserem Arbeitskreis auch gezeigt worden, dass die *cagPAI* verschiedener globaler Isolate sowohl genetisch als auch funktionell sehr variabel ist. Bei einer gemischten Infektion mit mehreren *H. pylori*-Stämmen kommt es daher zu Rekombinationsereignissen, die große Teile des Chromosoms austauschen können. Es war zu Beginn des Projekts unbekannt, welche Veränderungen sich bei der akuten Infektion und kurzzeitigen Anpassung im Menschen sowie im Tiermodell ergeben können. Ebenfalls war die Korrelation der genetischen verschiedener Oberflächenfaktoren und Virulenzfaktoren von *H. pylori* mit funktioneller Variation nicht bekannt. Im Zentrum des HELDIVPAT-Projekts stand daher die Klärung funktioneller Implikationen der genetischen Diversität von *H. pylori*

(und seiner Virulenzfaktoren) im Kontext von akuter und chronischer Infektion sowie im Zusammenhang mit Impfstoffentwicklung und Antibiotikaresistenz.

Relevante Literatur:

Fischer, W., J. Püls, R. Buhrdorf, B. Gebert, S. Odenbreit und R. Haas. 2001. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol.* 42(5):1337-48. Erratum in: *Mol Microbiol.* 2003 Mar;47(6):1759.

Josenhans, C. und S. Suerbaum. 2002. The role of motility as a virulence factor in bacteria. *Int. J. Med. Microbiol.* 291:605-614. (Übersichtsartikel)

Rieder, G., J.L. Merchant, R. Haas. 2005. *Helicobacter pylori* *cag*-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. *Gastroenterology.* 128(5):1229-42.

Schreiber, S., R. Bückler, C. Groll, M. Azevedo-Vethacke, P. Scheid, S. Gatermann, **C. Josenhans** und S. Suerbaum. 2006. Antibacterial efficiency is different for pepsin A and C. *Arch. Microbiol.* 184:335-340.

Kraft, C., A. Stack, **C. Josenhans**, E. Niehus, G. Dietrich, P. Correa, J. G. Fox, D. Falush und S. Suerbaum. 2006. Genomic changes during chronic *Helicobacter pylori* infection. *J. Bacteriol.* 188:249-254.

Andrzejewska, J., S. K. Lee, P. Olbermann, N. Lotzing, E. Katzowitsch, B. Linz, M. Achtman, C. I. Kado, S. Suerbaum und **C. Josenhans**. 2006. Characterization of the pilin ortholog of the *Helicobacter pylori* type IV pathogenicity apparatus, a surface-exposed protein expressed during infection. *J. Bacteriol.* 188:5865-5877.

Josenhans, C., D. Beier, B. Linz, T. F. Meyer und S. Suerbaum. 2007. Pathogenomics of *Helicobacter*. *Int. J. Med. Microbiol.* 297:589-600. (Übersichtsartikel)

Suerbaum, S. und **C. Josenhans**. 2007. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat. Rev. Microbiol.* 5:441-452. (Übersichtsartikel)

Olbermann, P., **C. Josenhans**, Y. Moodley, M. Uhr, C. Stamer, M. Vauterin, S. Suerbaum*, M. Achtman* und B. Linz. 2009. A global overview of the genetic and functional diversity in the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island. *PLoS Genet.* 6:e1001069. * Korr. Autoren.

Nell, S., S. Suerbaum und **C. Josenhans**. 2010. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat. Rev. Microbiol.* 8:564-577. (Übersichtsartikel)

II. Aufgabenstellung

Das von mir geleitete WP3 verfolgte das Ziel, die genomischen Veränderungen in *H. pylori*-Stämmen zu untersuchen, die entweder während der akuten

Infektion/Adaptation in experimentell infizierten Tieren oder menschlichen Freiwilligen zustande kommen, oder die sich während der chronischen Infektion im Tiermodell bzw. im Menschen entwickeln. Dabei lag die Betonung auf der genetischen und funktionellen Charakterisierung sowie Stammvergleichen des wichtigen Virulenzfaktors, der *cag*-Pathogenitätsinsel. Die Charakterisierung der genomischen Variation während der akuten und chronischen Infektion im Tiermodell sollte mit der Untersuchung der *in-vivo*-Rolle und Variation eines weiteren wichtigen Kolonisierungsfaktors von *H. pylori*, der intrabakteriellen Energiewahrnehmung, verbunden werden. Eine klinische Vakzinierungsstudie, VP992, eine Zusammenarbeit zwischen der Firma Novartis und der Klinik für Gastroenterologie der Universität Magdeburg (Prof. Malfertheiner) war kurz vor dem Beginn des Projekts abgeschlossen worden, und die im Verlauf dieses Projekt isolierten *H. pylori*-Stämme waren ebenfalls eine wesentliche Grundlage des Projekts. Ziel in WP3 war nach der vollständigen Genomsequenzierung der in der akuten Infektion angepassten Isolate vor allem die Annotierung und funktionelle Charakterisierung der identifizierten Veränderungen in deren *cagPAI*. Ein weiteres wichtiges Thema des WP3 in Kooperation mit WP1 war die Charakterisierung *in vivo*-variabler Oberflächenproteine von *H. pylori*, insbesondere der bakteriellen Adhäsine. In enger Kooperation mit anderen WPs wurden außerdem weitere Beiträge zum Erfolg des HELDIVPAT geleistet (s.u.).

III. Planung und Ablauf des Vorhabens

Task 1: Herstellung und Charakterisierung von *H. pylori*-Stämmen mit chromosomalen Variationen in *cagPAI*-Genen und intergenischen Regionen. Gesamtgenome und *cagPAI*s verschiedener Stämme aus akuter und chronischer Infektion wurden aufgeklärt und ausführlich miteinander verglichen. Die Analyse der Variabilität der gesamten *cagPAI* und seiner intergenischen Regionen zwischen vier komplett sequenzierten *H. pylori*-Gesamtgenomen wurde abgeschlossen und ist in einer Publikation enthalten (Behrens et al., Infect Immun 2013). Funktionelle Arbeiten zur Variabilität, Diversität und der Funktion konservierter und variable Bereiche von *cagPAI*-Proteinen für die Funktion des Cag-Apparats in der Wirtsinteraktion wurden dann hauptsächlich auf ein Protein begrenzt. Zahlreiche Mutanten in der *cagPAI* wurden hergestellt und zusammen mit natürlichen Genvarianten in *cagPAI*-Proteinen funktionell charakterisiert. Eine Publikation der in diesem Task durchgeführten Arbeiten ist noch in Vorbereitung. Dieser Task wurde in Kooperation mit HELDIVPat-Partner Prof. R. Haas (WP2) und Dr. Wolfgang Fischer (WP2) durchgeführt. In Task 1 wurde außerdem das Gesamtgenom eines weiteren weltweit sehr gebräuchlichen *H. pylori*-Stamms (N6) aufgeklärt und annotiert, der eine ungewöhnliche *cagPAI* mit einem separat kodierten *cagA*-Gen aufweist. Dieses Genom wurde ausführlich mit anderen *H. pylori*-Gesamtgenomen verglichen. Die Genomanalysen des N6-Stamms wurden 2012 publiziert (Behrens, W., Bönig, T., et al., J Bacteriol 2012).

Task 2: Funktionelle Charakterisierung globaler Varianten von oberflächenassoziierten oder sezernierten Proteinen im *H. pylori cagPAI*-System im Tiermodell des mongolischen Gerbil. Dieser Projektteil, der die Analyse der gesamtgenomischen und genetischen Anpassung von *H. pylori* im Tiermodell des Mongolischen Gerbils einschloss sowie die Charakterisierung von natürlichen Varianten und Mutanten, wurde erfolgreich mit einer sehr umfangreichen

wissenschaftlichen Publikation abgeschlossen. In diesem Projektteil wurde ebenfalls die Veränderung der *H. pylori*-cag-Pathogenitätsinsel (*cagPAI*) während der chronischen Infektion untersucht sowie die Rolle von Energiewahrnehmung der Bakterien in der Infektion. Die Ergebnisse von Task 2 wurden Ende 2013 publiziert (Publikation Behrens et al., Infect Immun 2013). Sie zeigten auch eine entscheidende Rolle der bakteriellen Energiewahrnehmung während der *H. pylori*-Infektion in vivo auf, da Mutanten in diesem System eine stark verminderte Kolonisierungsfähigkeit im Tier hatten. Die Ergebnisse sind wegweisend für die Analyse der gesamtgenomischen Evolution von *H. pylori* während der Wirtsanpassung nach der akuten Infektion und lieferten entscheidende Vorarbeiten zur Verbesserung der existierenden Tiermodelle sowie der Wirkstoff- und Impfstoffentwicklung gegen *H. pylori*.

Task 3: Charakterisierung von Veränderungen in der *H. pylori* *cagPAI* in infizierten und vakzinierten Individuen. Es wurden in Kooperation mit WP1 und WP5 zahlreiche *H. pylori*-Stämme funktionell und genetisch (*cagPAI*) charakterisiert. Diese Stämme stammten von Impffreiwilligen (BCM300-Derivate) aus einer *H. pylori*-Impfstudie und von chronisch infizierten *H. pylori*-Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsausprägung. Wir haben dabei beigetragen zur Gesamtgenomsequenzierung und -Analyse des als Challenge-Stamm nach der experimentellen Impfung eingesetzten *H. pylori*-Stamms BCM300 (zur Verfügung gestellt von HELDIVPat partner P. Malfertheiner), insbesondere zur Annotation und Variabilitätsanalyse der *cagPAI* dieses Stamms. Wir haben genetische Vergleiche der *cagPAI*-Gene von Stamm BCM 300 mit den *cagPAI*s einer globalen Stammsammlung von *H. pylori*-Isolaten durchgeführt, die vorher in unserer Gruppe aufgeklärt worden waren (Olbermann et al., PLoS Genetics 2010).

Weitere detaillierte Ergebnisse sowie die kompletten Listen der Primärliteratur zum Hintergrund der Projekte sind den projektspezifischen Publikationen zu entnehmen.

Kooperationen:

Mit WP2: Die Charakterisierung und Mutagenese von variablen Bestandteilen der *cag*-Pathogenitätsinsel wurde in Kooperation mit dem Projekt von Prof. R. Haas durchgeführt.

Mit WP1: In vivo-variable Gene im Bereich der *cag*-Pathogenitätsinsel wurden in Zusammenarbeit mit dem Projekt von Herrn Prof. S. Suerbaum untersucht. Ebenfalls wurden in-vivo-variable Oberflächenproteine von *H. pylori* mit Relevanz in der Impfstoffentwicklung gemeinsam mit der Suerbaum-Gruppe charakterisiert (Publikationen: Kennemann L., et al., Infect Immun 2012; Nell S., et al., mBio 2014)

Mit WP1 und WP5:

Im Task 3 wurden gemeinsam mit Prof. Suerbaum und Prof. Malfertheiner gesamtgenomische Analysen von *H. pylori*-Reisolaten aus Impffreiwilligen durchgeführt.

IV. Erzielte Ergebnisse

Siehe oben unter Planung und Ablauf (Punkt III, tatsächlicher Ablauf, einschließlich einer Kurzdarstellung der Ergebnisse) des Vorhabens, und untenstehende sowie beiliegende Publikationen (wie folgt):

Bereits erschienene Publikationen (umgekehrt chronologisch):

- 1) Krebs, J., R. D. Morgan, B. Bunk, C. Spröer, K. Luong, R. Parusel, B. P. Anton, C. König, **C. Josenhans**, J. Overmann, R. J. Roberts, J. Korlach, **S. Suerbaum**. 2014. The complex methylome of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Res.* 42(4):2415-32.
- 2) Nell, S., L. Kennemann, S. Schwarz, **C. Josenhans**, **S. Suerbaum**. 2014. Dynamics of Lewis b binding and sequence variation of the *babA* adhesin gene during chronic *Helicobacter pylori* infection in humans. *mBio* 5(6):e02281-14. Erratum mit Erwähnung der Förderung durch HELDIVPat ist im Druck in *mBio*.
- 3) Behrens, W., T. Schweinitzer, J. Bal, M. Dorsch, A. Bleich, F. Kops, B. Brenneke, X. Didelot, **S. Suerbaum**, **C. Josenhans**. 2013. Role of the *Helicobacter pylori* energy sensor TlpD in gerbil colonization and genome analyses after adaptation in the gerbil. *Infection and Immunity* 81: 3534-3551.
- 4) Kennemann, L., B. Brenneke, L. Engstrand, T. F. Meyer, T. Aebischer, **C. Josenhans**, **S. Suerbaum**. 2012. Sequence variation in HopZ, a phase variable outer membrane protein of *Helicobacter pylori*. *Infection and Immunity* 80:4364-73.
- 5) Behrens, W., T. Bönig, **S. Suerbaum**, **C. Josenhans**. Genome Sequence of the *Helicobacter pylori* hpEurope Strain N6. 2012. *Journal of Bacteriology* 194:3725-6. doi: 10.1128/JB.00386-12.

Übersichtsartikel mit Nennung des HELDIVPat im Acknowledgement:

De Bernard, M., C. Josenhans. 2014. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 19(Suppl. 1): 11-18.

Publikationen geplant bzw. in Vorbereitung:

Tobias Bönig, Patrick Olbermann, Wolfgang Fischer, **Christine Josenhans**. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* *cagPAI* tip protein CagL.

Nell, S., J. Krebs, I. Estibariz, I. Yang, J. Korlach, B. Bunk, C. Spröer, J. Overmann, T. Wex, P. Malfertheiner, **C. Josenhans**, **S. Suerbaum**. Genome and methylome evolution of *Helicobacter pylori* in challenged human volunteers.

Ein Patent ist in Vorbereitung bzw. die Patentierbarkeit unpublizierter Daten aus WP3, Task 1 wird geprüft.

V. Finanzen

Gegenüber der ursprünglichen Planung des Projekts wurde durch Verzögerungen der Personalrekrutierung eine Reihe von Umdispositionen und Mittelverschiebungen nötig, die sämtlich in Abstimmung mit dem PTJ durchgeführt wurden. Keine dieser Verzögerungen hatte negative Auswirkungen auf den Erfolg des Gesamtprojekts

HELDIVPAT. Die Bewilligung der von uns beantragten Mittelverschiebungen sowie der bewilligten kostenneutralen Laufzeitverlängerung hat uns erlaubt, die oben genannten Ergebnisse zu erzielen, die international sehr große Beachtung gefunden haben. Ansonsten entsprachen die finanziellen Aufwendungen unseren Erwartungen und den beantragten Summen für Personal und Verbrauchsmittel. Die Mittel wurden rein projektbezogen verwendet und waren für die Durchführung des Projekts absolut essenziell und notwendig, da eine weitere finanzielle Förderung des Projekts nicht vorlag. Eine separate Aufstellung des zahlenmäßigen Nachweises liegt getrennt vor.

VI. Voraussichtlicher Nutzen (Verwertungsplan und dessen geplante Fortschreibung)

Ursprüngliche Formulierung des Verwertungsplans Projekte 0315905A und E :

- A) „Die Charakterisierung der genomischen Adaptationsmechanismen von *H. pylori* an das Wirtsindividuum dient dem Erkenntnisgewinn im Bereich der Mikrobiologie und Gastroenterologie. Unter unserer entscheidenden Mitwirkung ist *H. pylori* zu einem Paradigma bakterieller Populationsdynamik und spezifischer genetischer Diversifizierung geworden. Die in diesem Projekt angestrebte Aufklärung der funktionellen Bedeutung der genetischen Variation von *H. pylori* für den Infektionsprozess wird voraussichtlich über das *Helicobacter*-Feld hinaus wesentliche Auswirkungen auf das Verständnis chronischer bakterieller Infektionsprozesse haben.“

Die in diesem Abschnitt genannten Ziele zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und der Verbreitung der Erkenntnisse (Fachpublikum und Öffentlichkeitsarbeit) konnten in vollem Umfang erreicht werden, wie anhand der Publikationen (und im Schlussbericht) dokumentiert wurde.

- B) „Für Anpassungsprozesse relevante Proteine von *H. pylori* (z.B. neu identifizierte Adhäsine) sind potentielle Zielmoleküle für die therapeutische oder prophylaktische Intervention (Therapeutika- und Impfstoffentwicklung) und könnten Grundlage für Screeningverfahren zur Identifizierung antiadhäsiv wirkender Medikamente oder Bestandteil von Impfstoffen werden. Die Arbeiten zur Populationsstruktur von *H. pylori* (WP1) sind eine wichtige Grundlage für innovative diagnostische Verfahren mit dem Ziel der Identifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln. Zeithorizont für wirtschaftliche Verwertung: Diagnostische Verfahren: 3-5 Jahre nach Patentierung; Lizenzierung für Therapie oder Impfstoffentwicklung 5-10 Jahre nach Patentierung.“

Die in diesem Abschnitt genannten eher anwendungsbezogenen Ziele waren sehr zukunftsorientiert formuliert. Deutlicher Erkenntniszugewinn in diesen Bereichen während des Projektverlaufs hat die genannten Hypothesen bestätigt und neue variable Moleküle (Adhäsine: BabA, HopZ, Virulenzfaktoren der *cagPAI*) konnten definiert und charakterisiert werden, die weiterhin als Zielmoleküle für neue therapeutische oder prophylaktische (Impfung) und ggf. diagnostische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Dafür ist der Zeithorizont weiterhin nicht genau abzuschätzen und entspricht den obengenannten Zeiträumen (ca. 10 bis 15 Jahre von einer Patentierung bis zur Anwendung im Menschen).

Weiterhin nehmen wir zu diesem Punkt wie folgt Stellung (Ergänzung des Schlussberichts):

- ”
- Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte, die vom Zuwendungsempfänger oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen wurden, sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten.

Es wurden bisher keine Erfindungen und/oder Schutzrechtsanmeldungen (Patente) geltend gemacht. Die mögliche Nutzung noch unpublizierter Projektergebnisse und deren Patentierbarkeit werden derzeit geprüft.

- Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - z.B. auch funktionale/wirtschaftliche Vorteile gegenüber Konkurrenzlösungen, Nutzen für verschiedene Anwendergruppen/-industrien am Standort Deutschland, Umsetzungs- und Transferstrategien (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt).

Es sind jetzt unmittelbar keine wirtschaftlichen Anschlussmöglichkeiten vorhanden, da der Erkenntnisgewinn noch deutlich gesteigert werden muss. Eine Patentierbarkeit wird trotzdem geprüft, da unpublizierte Teile der Projektergebnisse (z.B. in WP 3, Task 1) prinzipiell für eine Anwendung in therapeutischer Hinsicht in den kommenden 5 bis 10 Jahren infrage kommen (Pharmaindustrie Deutschland, falls Interesse vorhanden).

- Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - u.a. wie die geplanten Ergebnisse in anderer Weise (z.B. für öffentliche Aufgaben, Datenbanken, Netzwerke, Transferstellen etc.) genutzt werden können. Dabei ist auch eine etwaige Zusammenarbeit mit anderen Einrichtungen, Firmen, Netzwerken, Forschungsstellen u.a. einzubeziehen.

Die Ergebnisse können, ausgehend von den publizierten Ergebnissen, für öffentliche Aufgaben, z.B. die Aufklärung der Öffentlichkeit (Öffentlichkeitsarbeit, Broschüren) über die *H. pylori*-Erkrankung und ihre derzeitigen Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten genutzt werden. Dabei findet ein intensiver Austausch mit anderen Forschungseinrichtungen und Universitäten sowie wissenschaftlichen Arbeitsgruppen statt. Ebenfalls werden die publizierten Ergebnisse in der universitären Lehre (Bachelor, Master und Doktorandenausbildung, Nachwuchsförderung im wissenschaftlichen Bereich) genutzt. Eine Präsentation der Ergebnisse im wissenschaftlichen Bereich (z.B. über Übersichtsvorträge) findet kontinuierlich statt und dient unter anderem auch der fachlichen Weiterbildung von Ärzten, medizinischem Personal und Wissenschaftlern/wissenschaftlichem Nachwuchs.

- Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase bzw. die nächsten innovatorischen Schritte zur erfolgreichen Umsetzung der Ergebnisse.

Es besteht eine deutliche wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit des Vorhabens. Die in diesem Projekt gewonnenen und gesteigerten Erkenntnisse zur genetischen Variationsfähigkeit von *H. pylori* haben gezeigt, dass diese ein zentrales Element der Pathobiologie von *H. pylori* ist, die bei diagnostischen, therapeutischen und präventiven Maßnahmen (Impfung) vorrangig in die Überlegungen einbezogen werden muss. Unsere Ergebnisse haben auch gezeigt und bestehende Erkenntnisse verstärkt, dass die hohe Mutationsrate und die hohe Rekombinationsfrequenz *H. pylori* in die Lage versetzt hat, innerhalb von wenigen Jahren Resistenzen gegen die Mehrzahl der therapeutisch eingesetzten Antibiotika zu entwickeln. Sie ermöglicht den Bakterien auch, sich den Schutzmechanismen des Immunsystems zu entziehen, sowohl im Rahmen der natürlichen Infektion als auch nach Impfung. Das in diesem Projekt generierte Wissen, gerade auch über wichtige bakterielle Wirtsinteraktionsfaktoren in der Bakterienhülle, ist daher eine wichtige Voraussetzung für die etwaige Entwicklung zukünftiger Impfstoffe und Wirkstoffe in einer nächsten Phase. Dazu gehören auch die erzielten Fortschritte im Bereich der Entwicklung und detaillierten Charakterisierung eines *H. pylori*-Tiermodells (Mongolisches Gerbil). Für diese Anschlussfähigkeit wird vor allem eine weitere

finanzielle Förderung der Projektpartner/des Projektpartners benötigt. Die erzielten Ergebnisse werden u.a. die Arbeiten des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) befördern, in dem neue antibakterielle Wirkstoffe gegen *H. pylori* und ein Impfstoff gegen *H. pylori* entwickelt werden sollen und (nach Projektantrag durch den Projektpartner) schon eine teilweise finanzielle Weiterförderung von Zielen erreicht werden konnte. Weitere Schritte zur Umsetzung und möglicher Anwendungen der Ergebnisse (wirtschaftliche Anschlussfähigkeit) werden derzeit geplant bzw. neue finanzielle Möglichkeiten zur Umsetzung der Planungen und wissenschaftlichen Anschlussmöglichkeiten exploriert und zur Beantragung vorbereitet.“

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel <i>Helicobacter pylori</i> diversity in pathogenesis, antibiotic resistance, and evasion from natural and vaccine-induced immune responses (HELDIVPAT, WP3) WP3: Genetische Variation in der <i>H. pylori</i> cag-Pathogenitätsinsel und anderen funktionell assoziierten genomischen Funktionen: Korrelation mit der Funktion und dem selektiven Anpassungsdruck im (menschlichen) Wirt	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Prof. Dr. Josenhans, Christine	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.10.2014
	6. Veröffentlichungsdatum mehrere
	7. Form der Publikation Artikel in wiss. Zeitschriften
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Medizinische Hochschule Hannover Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 0315905B
	11. Seitenzahl
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben
	14. Tabellen
	15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Veröffentlichte wissenschaftliche Fachartikel; allgemein zugänglich. Diverse Präsentationen bei internationalen Konferenzen und ERA-NET Pathogenomics Projekttreffen	
18. Kurzfassung Das Projekt der Arbeitsgruppe Josenhans im Verbundprojekt HELDIVPAT verfolgte im Rahmen des Arbeitspakets WP3 das Ziel, die Evolution und Diversität des Virulenzfaktors Cag-Pathogenitätsinsel von <i>Helicobacter pylori</i> während der chronischen Infektion besser zu verstehen. Zusätzlich sollte Genomdiversität im Allgemeinen und während der akuten und chronischen Infektion sowie synergistische Leistungen des Genoms in der bakteriellen Energiewahrnehmung genetisch und funktionell untersucht und definiert werden. Als Grundlage wurden in Kooperation verschiedene Gesamtgenomsequenzen von <i>H. pylori</i> -Isolaten aus Patienten, Vakzineprobanden und während einer experimentellen Infektion im Mongolischen Gerbil untersucht und analysiert. Die Variabilität der Genome, der Cag-Pathogenitätsinsel und der intragenischen Sequenzen der Cag-Pathogenitätsinsel wurden ausführlich untersucht. Genomische und funktionelle Anpassungsvorgänge von <i>H. pylori</i> in der akuten und chronischen experimentellen Infektion wurden im Detail definiert. Ebenfalls wurde die Funktion eines variablen CagPAI-Bestandteils durch systematische Mutagenese detailliert aufgeschlüsselt. Weitere Arbeiten in Kooperation dienten der Charakterisierung der <i>H. pylori</i> -Adhäsine HopZ und BabA und seiner Adaptation während der chronischen Infektion. Zusammenfassend haben unsere Arbeiten in Zusammenarbeit mit den anderen Partnern in diesem internationalen Netzwerk unser Verständnis der genetischen Variation von <i>H. pylori</i> unter verschiedenen Selektionsdrücken in vivo wesentlich erweitert. Verschiedene wissenschaftliche Arbeiten in internationalen Zeitschriften wurden veröffentlicht, die diese Erkenntnisse im Detail darstellen: Behrens, W. et al., Journal Bacteriology 2012 ; Kennemann L. et al., Infect Immun 2012 ; Behrens W. et al., Infect Immun 2013; Krebs J. et al., Nucleic Acids Research 2014; Nell S. et al., mBio 2015	
19. Schlagwörter Helicobacter pylori, Magenerkrankungen, Magenkrebs, Magengeschwür, Impfstoffentwicklung	
20. Verlag	21. Preis

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	2. Type of Report Final Report
3a. Report Title <i>Helicobacter pylori</i> diversity in pathogenesis, antibiotic resistance, and evasion from natural and vaccine-induced immune responses (HELDIVPAT, WP3) WP3: Correlating variation in the <i>cag</i> pathogenicity island (<i>cagPAI</i>) with function and host selective forces	
3b. Title of Publication	
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s)) Prof. Dr. Josenhans, Christine	5. End of Project 31.10.2014
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))	6. Publication Date various
8. Performing Organization(s) (Name, Address) Medizinische Hochschule Hannover Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover	7. Form of Publication multiple publications in peer-reviewed international scientific journals
13. Sponsoring Agency (Name, Address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	9. Originator's Report No. -----
16. Supplementary Notes	10. Reference No. 0315905B
17. Presented at (Title, Place, Date) multiple scientific publications; multiple presentations at international meetings and ERA-NET Pathogenomics project meetings	11a. No. of Pages Report 6
18. Abstract	11b. No. of Pages Publication ----
19. Keywords Helicobacter pylori; stomach diseases; stomach ulcer; stomach cancer; bacterial variability; vaccine development	12. No. of References
20. Publisher	14. No. of Tables
21. Price	15. No. of Figures