

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Alprogram leírás

DI vezető: Prof. Dr. Széll Márta

Az Alprogram címe:

Orvosi Mikrobiológia és Antimikrobiális Immunitás

Alprogramvezető: Dr. habil. Burián Katalin

University of Szeged
Faculty of Medicine
DOCTORAL SCHOOL
OF INTERDISCIPLINARY MEDICINE

Description of the Subprogram

Head of the Doctoral School: Marta Szell Prof. Dr.

Title of the Subprogram:

Medical Microbiology and Immunology

Head of the subprogram: Katalin Burián habil. Dr.

A program címe: **Orvosi Mikrobiológia és Antimikrobiális Immunitás**

Alprogram vezető: Dr. habil. Burián Katalin tanszékvezető egyetemi docens

Munkahelye: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológia és Immunológiai Intézet

Tudományos fokozata: habil. PhD

Az Orvosi Mikrobiológiai és Immunológiai Intézetben a doktori iskolához kapcsolódó projektek a patogén vírusok és baktériumok *in vitro* és *in vivo* vizsgálatát foglalják magukba. Az obligát intracelluláris chlamydiák pathomechanizmusát, az úgynevezett gazdasejt-patogén kölcsönhatást *in vitro* a gazdasejt fertőzésre adott válaszána transkriptóm elemzésével, és különböző szerv-specifikus sejtvonalakban való szaporodásuk mérésével tanulmányozzuk. Vizsgáljuk a chlamydiák antimikrobiális anyagokkal szembeni érzékenységet és gyógyszerkészítmények hatását a chlamydiák szaporodására *in vitro* sejtkultúrákban illetve állatmodellekben.

Kutatjuk a baktériumok és tumor sejtek drogrezisztenciájának alapjául szolgáló transzport mechanizmusokat, és tanulmányozzuk szintetikus és növényekből kivont bioaktív anyagok hatását a drogokkal szembeni rezisztenciára. A bioaktív természetes növényi kivonatok antibakteriális és antivirális hatását is vizsgáljuk.

A mikroorganizmusok az emberi szervezetben citokin termelődést és sejtpusztulást okozhatnak. Különböző baktériumok és vírusok által okozott sejthalál formák jellemzése és a kialakulásukért felelős molekuláris mechanizmusok azonosítása révén vizsgáljuk a fertőzéseket kísérő szövetkárosodások pathogenesisben játszott szerepét. Tanulmányozzuk továbbá bizonyos citokinek különböző patogén mikroorganizmusok intracelluláris túlélésére gyakorolt hatását.

Kötelező tantárgyak

- a) A bakteriális és virális fertőzések pathogenesisének főbb elemei
- b) A patogénekkel szemben kialakult immunválasz
- c) Kutatási módszerek a mikrobiológiai kutatásokban

Dr. habil. Katalin Burián
alprogramvezető

Prof. Dr. Széll Márta
doktori iskola elnök

The title of the program: **Medical microbiology and immunology**

Head of the subprogram: Katalin Burián habil. Dr.

Workplace: University of Szeged Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology and Immunology

scientific degree: PhD, habil.

The projects of the doctoral school at the Department of Medical Microbiology and Immunobiology include in vitro and in vivo research related to pathogenic viruses and bacteria. Pathomechanism of the obligate intracellular *Chlamydia* species is investigated in in vitro models examining the host response to the infection, and replication of chlamydiae in different organ-specific host cell types. Susceptibility of these bacteria to antimicrobial agents is also characterized. Animal models of *Chlamydia* infection are used for testing the influence of compounds that are incorporated in pharmaceutical products for humans on chlamydial infection. Transport mechanisms providing drug resistance in bacteria and tumour cells and synthetic and bioactive compounds isolated from plants affecting drug resistance are investigated. Bioactive natural plant extracts are tested for antibacterial and antiviral effects.

Cytokines play important roles in the innate and adaptive immune responses during the course of infections. It was revealed that certain cytokines activate phagocytes and thereby facilitate the killing and elimination of pathogens. Our goal is to identify the processes and mechanisms implicated in the intracellular survival of various bacteria and viruses.

Compulsory subjects:

- The main pathogenicity factors of bacterial and viral infections
- Research methods in microbiological investigations
- Immune response against pathogens

Katalin Burián habil Dr
head of the subprogram

Marta Szell Dr.Prof
head of the doctoral school

AZ ALPROGRAM TÉMAVEZETŐI ÉS MEGHIRDETETT TÉMAI

Burián Katalin tanszékvezető egyetemi docens

1. Kutatási téma: A D vitamin hatásának vizsgálata fertőzésekben

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

A chlamydiák speciális, intracelluláris kórokozók jellegzetes életciklussal. Legfontosabb humán patogén képviselői a *Chlamydia trachomatis* és a *Chlamydia pneumoniae*. A D- vitamin napjainkban az orvosok által egyik legtöbbször javasolt vitamin. Számos indikációja van; pl. csontritkulás, cukorbetegség, daganatos állapot, autoimmunbetegségek, szív-érrendszeri megbetegedések stb. A D-vitamin hatásának vizsgálata fertőzőes megbetegedésekben, különösen chlamydia fertőzésekben kevésbé vizsgált terület. A téma keretében a D-vitamin hatása a chlamydiák különböző típusaival fertőzött sejtkultúrákban vizsgálható, választ keresve arra, hogy miképp befolyásolja a gazdasejti génexpressziót és hogyan befolyásolja a chlamydiák szaporodását. Az *in vitro* eredmények birtokában tovább lehet vizsgálni a D vitamin szerepét chlamydiával fertőzött egerekben, választ kapva arra, hogy milyen módon befolyásolja a kezelés a fertőzés kimenetelét és a fertőzésre kialakult immunválaszt.

1. Thesis topic: Effects of vitamin D in infectious diseases

Thesis supervisor: Dr. Katalin Burián

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Chlamydiae are intracellular pathogens with a special life cycle. The most important human pathogenic species are *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. Nowadays vitamin D is one of the most recommended vitamins by the physicians. It has many indications; e.g. osteoporosis, diabetes, cancer, autoimmune diseases, cardiovascular diseases, etc. The impact of vitamin D on infections, especially on chlamydia infections is less investigated. In this topic, the effect of vitamin D in cell cultures infected with different types of chlamydia will be investigated to find out how it affects host cell gene expression and how it affects the replication of chlamydiae. Having the results of *in vitro* experiments the effect of vitamin D can be further investigated in chlamydia-infected mice to clarify how the treatment influences the outcomes of the infection and the immune response to infection.

2. Kutatási téma: Cytokinek és chemokinek szerepe chlamydia fertőzésekben

Felelős oktató: Dr. Burián Katalin

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

A chlamydiák intracelluláris baktériumok jellegzetes bifázisos életciklussal. A chlamydia fertőzést egy igen intenzív gyulladásos válasz követi, melyben aktívan részt vesznek már az első napoktól az úgynevezett „innate” lymphocyták (ILC1-3). Az ILC-k feladata a cytokinek termelése, az immunválasz beindítása még az adaptív immunválasz kialakulása előtt. A tradicionális Th lymphocytákhoz hasonlóan a termelt cytokin mintázatuk alapján három csoportba sorolhatók. Az ILC-k szerepét még chlamydia fertőzésekben nem vizsgálták. A témán belül chlamydiával fertőzött egerekben vizsgálható az ILC-k szerepe a korai immunválaszban, fenotípusuk és specifikusságuk.

2. Thesis topic: Role of cytokines and chemokines in chlamydia infections

Thesis supervisor: Dr. Katalin Burián

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Chlamydiae are intracellular bacteria with characteristic biphasic lifecycle. Chlamydia infection is followed by an intense inflammatory response in which the innate lymphocytes (ILC1-3) are actively involved from the onset of the disease. The role of ILCs is the production of cytokines, initiation of the immune response preceding the adaptive immune response. Similarly to the traditional Th lymphocytes, they can be classified into three groups according to cytokine pattern produced by them. The role of ILCs has not been studied in chlamydia infections. Within this topic, the role of ILCs in early immune response, their phenotypes and specificity can be investigated in mice infected with chlamydia.

3. Kutatási téma: Baktérium és vírus interakciók

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

A herpeszvírus okozta fertőzések legfőbb jellegzetessége az életre szóló látencia kialakítása a primer fertőzés után. A vírus időnként reaktiválódhat, és a különböző váladékokkal ürül. A *Chlamydia trachomatis* fertőzés a leggyakoribb szexuális úton átvihető bakteriális fertőzés, mely a fertőzött nők 70-90%-ában tünetmentes, viszont felszálló fertőzést okozva a petevezetők hegesedéséhez, méhen kívüli terhességhez, terméketlenséghez vezethet. A kórokozók, ha egy időben, egy helyen fordulnak elő befolyásolhatják egymás szaporodási képességét, az ellenük kialakult immunválaszt, így a betegség súlyosságát. A téma keretein belül, ezen interakciók kutathatók *in vitro* és *in vivo* rendszerekben.

3. Thesis topic: Bacterial and viral interactions

Thesis supervisor: Dr. Katalin Burián

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

The most important feature of the herpesviruses is the development of latency after the primary infection. The virus can be reactivated periodically and is excreted in various secretions. *Chlamydia trachomatis* infection is the most commonly reported bacterial infection in sexually transmitted diseases, which is asymptomatic in 70-90% of infected women, but it can cause ascending infection leading to tubal damage, ectopic pregnancy and infertility. When the viral and bacterial pathogens occur simultaneously, they can affect each other's replication, the immune response developed to them, and the severity of the disease. Within this subject, these

Spengler Gabriella egyetemi adjunktus

Multidrog efflux pumpák szerepe a baktériumok virulenciájában

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

A kutatási téma leírása:

A baktériumok multidrog rezisztenciája (MDR) az antibiotikumok és biocidok kiterjedt használatából fakad, továbbá az MDR a rezisztens baktérium törzsek kiszelektálódásáért is felelős. Számos tanulmány számolt be arról, hogy az *E. coli* AcrAB-TolC rendszere (és ennek homológjai az *Enterobacteriaceae* család rokon fajainál) kulcsfontosságú a baktérium túléléséhez és fennmaradásához a gasztrointesztinális rendszerben. Az efflux pumpák gátlása mellett azok a molekulák is ígéretes új antibakteriális szerek lehetnek, amelyek a bakteriális kommunikációt, a quorum sensinget (QS) gátolják. A QS szignálok gátolhatók az efflux pumpa gátlókkal, ezért is fontosak az efflux rendszerek a baktérium populáció QS reakciói szempontjából. A fokozott mértékben expresszált efflux pumpák az egyik legfontosabb rezisztencia mechanizmusnak tekinthetők baktériumokban, mivel széles szubsztrátspecifitásuknak köszönhetően változatos szerkezetű vegyületeket, antibiotikumokat tudnak eltávolítani a sejtből. Az efflux pumpa gátló vegyületek fejlesztésének célja az antibiotikumok hatásának fokozása. Kutatócsoportunk olyan efflux pumpa és QS gátló vegyületek fejlesztésén dolgozik, amelyek alkalmazhatóak lehetnek a kombinációs antibakteriális terápiában és visszafordítják a rezisztens fenotípust.

The role of multidrug efflux pumps in the virulence of bacteria

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Description of the research topic:

The phenomenon of MDR is due to the widespread use of antibiotics and biocides, furthermore

MDR is responsible for the selection of resistant bacterial strains. Numerous reports indicate that the main efflux pump AcrAB-TolC system of *E. coli* (and its corresponding homologs in the related species of *Enterobacteriaceae*) plays a crucial role in the survival and persistence of the microorganism in the gastrointestinal tract. Besides the inhibition of efflux pumps, the molecules contributing to the bacterial communication (quorum sensing or QS signals) can be another promising target for new antibacterial agents. The secretion of QS signals is inhibited by EPIs suggesting the importance of the efflux system in the QS responses of bacterial population. The overexpression of MDR efflux pumps is one of the most important resistance mechanisms in bacteria, because these proteins expel a broad range of antibiotics owing to their poly-substrate specificity. The main goal of using EPIs is the improvement of the antibiotic efficacy. We focus on the screening of EPIs to modulate the activity of bacterial MDR efflux pumps and QS, in addition the lead compounds could be applied in combined antimicrobial

Dr. Endrész Valéria tudományos főmunkatárs

Chlamydia fertőzések megelőzésének lehetőségei

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

A *Chlamydia trachomatis* és a *Chlamydia pneumoniae* krónikus fertőzés létrehozására képes a fertőzött emberekben. A két faj esetében az urogenitális traktus és a légutak fertőzéséhez a gyomor-bélrendszer fertőzése is társul, és ez hozzájárulhat a perzisztens fertőzés kialakulásához. Mivel különböző nyálkahártyákon képesek fertőzést létrehozni, vizsgáljuk a chlamydiák gazdasejt specifikitását, azaz a különböző nyálkahártya eredetű sejtvonalak érzékenységét a *Chlamydia* fertőzésre, az érzékenységet befolyásoló gazdasejti molekuláris mechanizmusokat és a *Chlamydia* gének expressziós mintázatát ezekben a sejtekben.

Thesis topic: Preventions of chlamydia infections

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Chlamydia trachomatis and *Chlamydia pneumoniae* are able to establish chronic infection in the human host. Chlamydial infection of the urogenital and respiratory tract has been shown to be accompanied by infection of the gastrointestinal tract. Gastrointestinal tract infection can contribute to the persistent infection by chlamydiae. Since chlamydiae can infect different mucosae, the host cell specificity of the infection with these pathogens will be investigated. Susceptibility of cell lines with different mucosal origins to chlamydial infection will be investigated and the molecular mechanism influencing the susceptibility and expression pattern

Dr. Megyeri Klára egyetemi docens

1. Vírusok terápiás felhasználása daganatos betegségek gyógyításában

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

Különféle vírusok genetikai, illetve daganatos betegségek gyógyításában történő alkalmazását viroterápiának nevezzük. Jelenleg 12 víruscsaládba tartozó ágenssel folynak a klinikai kipróbálás szakaszában lévő vizsgálatok. Ezen víruscsaládok a Retroviridae, az Adenoviridae, a Poxviridae, a Parvoviridae, a Herpesviridae, a Reoviridae, a Picornaviridae, a Rhabdoviridae, a Paramyxoviridae, a Flaviviridae, a Togaviridae, és a Polyomaviridae. Korábbi vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a vesicularis stomatitis vírus apoptosist indukáló hatása fontos szerepet játszik e vírus onkolitikus hatásában. Jelenleg folyó kutatásaink célja viroterápiás ágensek olyan genetikai módosításának kidolgozása, mellyel tumor-szelektivitás és hatékonyság fokozható.

1. Therapeutic application of viruses in the treatment of cancer

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Description of the topic

Virotherapy is a therapeutic modality using viruses to cure genetic disorders and cancer. Currently, there are ongoing clinical trials with 12 virus families, including Retroviridae, Adenoviridae, Poxviridae, Parvoviridae, Herpesviridae, Reoviridae, Picornaviridae, Rhabdoviridae, Paramyxoviridae, Flaviviridae, Togaviridae and Polyomaviridae. We have shown that the pro-apoptotic effect of vesicularis stomatitis virus plays an important role in the oncolytic effect of this virus. Our present goal is to develop a genetically modified virotherapy agent endowed with increased tumor-specificity and efficiency.

2. Citokinek bakteriális és virális fertőzésekre gyakorolt in vitro hatása

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

Fertőzések során a citokinek fontos szerepet játszanak a természetes és az adaptív immunválaszban. Korábbi vizsgálataink során megállapítottuk, hogy különféle vírusok (Sendai vírus, vesicular stomatitis vírus), baktériumok (Staphylococcusok) és szintetikus citokin inducerek (imiquimod) eltérő módon befolyásolják a citokin termelődést. Kimutattuk továbbá, hogy bizonyos citokinek a fagocita sejteket aktiválják, és ezáltal elősegítik a kórokozók elpusztítását és eliminálását. Jelenleg folyó kutatásaink célja az, hogy jobban megértsük bizonyos citokinek különféle baktériumok és vírusok intracelluláris túlélésére gyakorolt hatásában szerepet játszó folyamatokat és molekuláris mechanizmusokat.

2. In vitro effect of cytokines on bacterial and viral infections.

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Description of the topic

Cytokines play important roles in the innate and adaptive immune responses during the course of infections. We have demonstrated that various viruses (Sendai virus, vesicular stomatitis virus), bacteria (Staphylococci) and synthetic cytokine inducers (imiquimod) modulate cytokine production in different ways. We have revealed that certain cytokines activate phagocytes and thereby facilitate the killing and elimination of pathogens. Our present goal is to identify the processes and mechanisms implicated in the intracellular survival of various bacteria and viruses.

3. Sejthalál formák sajátosságai, mechanizmusa és orvosi jelentősége

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

téma leírása

A sejthalál formák fontos szerepet játszanak számos betegség patogenezisében. A sejtpusztulás sajátosságainak és mechanizmusának ismerete fontos különféle kórképek tüneteinek jobb megértése szempontjából és új terápiás lehetőségek feltárása érdekében. Korábbi vizsgálataink során a rubeolavírus és a herpes simplex vírus apoptosissra és autofágiára gyakorolt hatását tanulmányoztuk. Adataink szerint e vírusok sejtkárosító hatása fontos szerepet játszik az általuk okozott fertőzések és kongenitális károsodások kialakulásában. Megállapítottuk, hogy a baktériumok, mint a *Propionibacterium acnes* szintén befolyásolhatják a celluláris autofágiás folyamatokat. A *Propionibacterium acnes* autofágiát indukáló hatása azonban a szervezet számára előnyös, és a bőr homeosztázisának fenntartását szolgálja. Jelenleg folyó kutatásaink célja különféle baktériumok és vírusok által okozott sejthalál formák jellemzése és a kialakulásukért felelős molekuláris mechanizmusok azonosítása.

3. Features, mechanisms and medical importance of cell death subroutines.

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Description of the topic

Cell death subroutines play important role in the pathogenesis of several diseases. Investigation of the features and mechanism of cell demise is of pivotal importance in order to better understand the various disease symptoms and to explore new therapeutic options. We have investigated the effects of rubella virus and herpes simplex virus on apoptosis and autophagy. Our data have suggested that the cytopathogenicity of these viruses is implicated in the development of infections and congenital malformations. We have revealed that bacteria, such as the *Propionibacterium acnes* also modulate the cellular autophagic process. The pro-autophagic effect of *Propionibacterium acnes* represents a beneficial mechanism responsible for the maintenance of cutaneous homeostasis. Our present goal is to characterize

the cell death subroutines triggered by various bacteria and viruses and to explore the underlying molecular mechanisms.

Dr. Somogyvári Ferenc egyetemi docens

1. A természetes immunválasz vizsgálata szepszisben

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

Szisztémás infekciók esetén a sikeres terápia feltétele a gyors diagnosztika, és az ezen alapuló adekvát terápia. Újabban az *Enterobacteriaceae* csoport által okozott infekciók gyakoribbak, mint a *Staphylococcus aureus* által okozott fertőzések. Az ESBL törzsek ellenállnak a béta-laktám antibiotikumokkal végzett kezeléseknél. A valós idejű PCR vizsgálatok megoldást nyújthatnak mind az infekciók gyors vizsgálatához, mind az ESBL törzsek azonosításához.

1. Investigation of the natural immune response in sepsis

Thesis supervisor: Dr. Ferenc Somogyvári

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

Early detection and adequate treatment of infections are critical for successful outcome for patients with systemic infections. Bloodstream infections caused by *Enterobacteriaceae* are more common than those caused by *Staphylococcus aureus*. ESBLs strains are resist anti-microbial medications using Beta-Lactam antibiotics. Real-time PCR investigations offer the fastest diagnostic method for the identification of the infections and for the recognition of the ESBL mutants.

2. Neurológiai betegségek genetikai háttere

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

Általános klinikai problémát jelentenek az ischaemiás demielinizációs betegségek, más néven a korhoz köthető fehér állomány problémák az agyban. A demielinizáció a mielin hüvely elvékonyodását és az integritás megszűnését jelenti. Ez axonkárosodáshoz vezethet mind a centrális, mind a perifériás idegek esetén, ami számtalan neurológiai kórkép okozója lehet. Célunk a fehérállományt érintő multi-faktoriális betegségek, mint az agyvérzés, leukoaraiózis és a szklerózis multiplex genetikai hátterét vizsgálata.

2. Genetic background of neurological disorders

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

The ischemic demyelinating disorder, also known as age-related white matter lesion of the brain is a common clinical phenomenon. Demyelinating diseases are characterized by the loss of the normal myelin development and integrity. Demyelination may attack axons in the central and peripheral nervous system and it creates a variety of neurological disorders and syndromes. Our goal is the investigation of various genetic polymorphisms in stroke, leukoaraiosis and multiple sclerosis, which have a multifactorial origins.

Dr. Virók Dezső egyetemi docens

Anti-chlamydiás anyagok *in vitro* és *in vivo* azonosítása Dr. Virók Dezső

Meghirdető intézet: SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

A *Chlamydia* baktériumok obligát intracelluláris baktériumok, tehát csak gazdasejtben képesek szaporodni. A gazdasejtek különböző mechanizmusokkal harcolnak a baktérium ellen, amelyek közül több ismert, de úgy gondoljuk, hogy vannak új mechanizmusok is. Ezért az egyik fő témánk a *Chlamydia*-ellenes ún. sejt-autonóm immunitás vizsgálata. Jelenleg a gazdasejti indolamin 2,3-dioxigenáz enzim szerepét vizsgáljuk különböző egér és humán sejttypusokban. A baktérium szaporodásának monitorozásához új technológiákat fejlesztettünk ki. Ezeket a módszereket új antimikrobiális anyagok illetve antibiotikum kombinációk *Chlamydia*-ellenes hatásának vizsgálatához is felhasználjuk.

Thesis topic: Identification of antichlamydial substances

Thesis supervisor: Dr. Dezső Virók

Location of studies: University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology

We are also interested in the natural antichlamydial defence mechanisms by which the host cells try to eliminate the infection. We study in detail the potential role of the host indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme in the elimination of murine and human chlamydial isolates. We developed new methods with which we can accurately measure the growth of *Chlamydia*. These

methods are also used to test novel antimicrobial compounds to evaluate their antichlamydial activity.