

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR  
MIKROBIOLÓGIAI TANSZÉK  
BIOLÓGIA DOKTORI ISKOLA

# TIPIZÁLÁSI MÓDSZEREK KIDOLGOZÁSA *CANDIDA* FAJOK ELKÜLÖNÍTÉSÉRE

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

KÉSZÍTETTE: FARKAS ZOLTÁN ISTVÁN

TÉMAVEZETŐ: DR. PFEIFFER ILONA



SZEGED

2010

## Bevezetés

Napjainkban a gombafertőzések száma világszerte növekszik, a nozokomiális fertőzéseket okozó mikroorganizmusok közül a *Candida* nemzetség tagjai a negyedik helyet foglalják el. Az Ascomycota élesztők *Saccharomycetales* rendjének *Candida albicans* kládja főként opportunista humán patogén gombákat foglal magába. A felszíni és szisztémás *Candida albicans* fertőzések száma az elmúlt évtizedek során egyre nő az antibakteriális antibiotikumok széleskörű alkalmazása és az immunkomprimált betegek növekvő száma miatt. Habár a *C. albicans* a normál humán flóra tagja, ennek ellenére opportunista patogénként a gombafertőzések 45-60%-áért (Magyarországon ez az adat 77-80%) felelős. Immunkompetens egyénekben a gomba jelenléte jóindulatú, csak legyengült immunrendszerrel bíró betegek esetén okoz fertőzést. A felszíni fertőzések mellett (candidiázis, orofaringeális candidiázis és vulvovaginitisz), a *C. albicans* súlyos fertőzéseket képes okozni, mint például a candidemia és disszeminált candidiázis, melyek magas mortalitással asszociáltak.

A *Candida* fertőzések növekvő száma miatt egyre sürgetőbb különböző megelőzési stratégiák kidolgozása, amihez fontos újabb és újabb molekuláris tipizálási módszerek megalkotása. A már meglévő módszerek többsége kromoszómális markereken (mikroszatellit hossz polimorfizmus (microsatellite length polymorphism=MLP)), Ca3 fingerprinting, RAPD (random amplification of polymorphic DNA), multilocus sequence typing (MLST)) illetve enzim polimorfizmuson (multilocus enzyme electrophoresis (MLEE)) alapul. A fent említett módszerek kiegészítéseként lehetőség van extrakromoszómális elemek, például mitokondriális DNS alapú technikák kidolgozására.

A mitokondriális genommal kapcsolatos eddigi eredmények főleg Ascomycota élesztőgombákhoz kötődnek. Ezen belül a *Candida* nemzetségbe tartozó fajok mtDNS-e egy igen intenzíven tanulmányozott terület. A *C. albicans* mtDNS szerveződésére jellemző a cirkuláris konformáció, mérete a génbankban található SC 5314 törzs esetén 40420 bp (génbank hozzáférési szám: [AF285261](#)). Egy meglévő epidemiológiai jelentőséggel bíró módszer az EO3 tipizálás, aminek alapja a mitokondriális DNS duplikált régiójában található faj-specifikus régió, az EO3 DNS-szintű polimorfizmus vizsgálata.

Biológiai társulásokban az élőlények, így a mikrobák is, az élettér benépesítéséért ill. tápanyagokhoz való hozzájutásért folytatott kompetíció során különböző specifikus vagy nem specifikus anyagcsere termékeket termelnek a velük kompetícióban levő fajok elpusztítására. Gombáknál ilyen specifikus anyagcsere termék lehet az általában a termelő törzzsel közeli rokonságban álló fajokat pusztító killer toxin. Számos *Pichia* fajról mutatták ki, hogy kiemelkedő antagonista tulajdonságokkal rendelkezik különböző *Candida* fajok ellen. A killer szenzitivitási mintázat vizsgálata olcsó, bár kevésbé standardizálható tipizálási módszer lehet különböző élesztőgombák, így *Candida* fajok elkülönítésére.

### **Célkitűzések:**

- klinikai *C. albicans* izolátumok mitokondriális polimorfizmus vizsgálata
- törzsgyűjteményes *C. albicans* törzsek mitokondriális polimorfizmus vizsgálata
- típusok mtDNS-ének fizikai és funkcionális térképezése
- új tipizálási módszerek megalapozása
- klinikai *C. parapsilosis* izolátumok polimorfizmus vizsgálata
- *Candida maltosa* teljes genom szekvenálása
- *C. albicans* klád tagjainak fajok közötti és fajon belül törzsek közötti mitokondriális intron tartalom vizsgálat
- *Pichia anomala* VKM Y-159 törzs *Candida* fajok ellen aktív toxinjának jellemzése
- toxintermelés optimalizálása
- hatásspektrum, hatásmechanizmus, receptor hely, biokémiai sajátosságok leírása

# Felhasznált módszerek

- Klasszikus mikrobiológiai módszerek:
  - törzsek fenntartása
  - toxin termeltetése
  - UV mutagenézis
- Molekuláris módszerek:
  - Mitokondriális DNS izolálás
  - mtDNS RFLP
  - RFLP PCR
  - Fizikai térképezés
  - Klónozás
  - Transzformálás
  - Random szekvenálás
  - PFGE (pulzáló mezejű gélelektroforézis)
- Fehérje alapú vizsgálatok:
  - SDS PAGE
  - Natív PAGE
  - Ioncserés kromatográfia (kation- és anioncsere)
  - Affinitás kromatográfia
- Toxin hatásmechanizmusának felderítésére irányuló módszerek:
  - Kompetíciós analízis
  - Áramlási citometria
    - Életképesség vizsgálat: PI (propidium jodid)
    - Sejtciklus vizsgálat: DAPI

# Eredmények

## Klinikai *Candida* izolátumok mtDNS polimorfizmus vizsgálata

Kísérleteink során huszonhárom klinikai *C. parapsilosis* izolátum esetén vizsgáltuk a mtDNS polimorfizmus jelenségét. Minden törzs esetén azonos RFLP mintázatot kaptunk, mely megegyezik az irodalomban publikált adatokkal.

A 2004-2005-ös években egy debreceni kórházban 103 *Candida* izolátumot gyűjtöttek be, amiből 44 eset (42,7%) bizonyult *C. albicans*-nak. Totál DNS-t négy bázis felismerőhelyű restriktációs enzimekkel emésztve vizsgáltuk a mtDNS RFLP mintázatát: *HaeIII* - azonos mintázat, *Hin6I* - kettő típus, *Hin1I* - négy RFLP mintázat. A legtöbb izolátumot, szám szerint 23-at tartalmazó csoportot I. típusként jelöljük, a II. és III. típus megközelítőleg azonos számú izolátumot foglal magában, 11-et illetve 9-et, míg a IV. csoportot mindössze 1 izolátum képviseli.

A mtDNS RFLP típusok egy-egy képviselőjének izolált mtDNS-ét frekventáltan hasító enzimekkel (*BglII* és *EcoRV*) emésztettük, mindkét restriktációs enzimmel jól elkülönülő mintázatot kaptunk a négy típus esetén. A III. típus emésztési képe és a kapott fragmentumok mérete azonosnak bizonyult a génbankban található SC 5314 törzs *in silico* emésztésével, mely törzs mtDNS mérete 40420 bp. Ezt követően a mtDNS RFLP típusok képviselőinek izolált mtDNS-ét számos hasítóhellyel rendelkező enzimmel emésztettük. *PvuII*-vel történő emésztés után a típusok (I.: 10930; II.: 9132; III.: 5796; IV.: 17471) azonos mintázatot mutattak, minden típusban 6 fragmentum figyelhető meg, melyek összmérete ~40 kb. A legkisebb dupla fragmentum - amely a duplikált régió része - méretében agaróz gélelektroforézis során ~50 bp eltérés figyelhető meg az I., II. és IV. típusok esetén a III. típushoz viszonyítva. A legkisebb *PvuII*-es fragmentum köré primereket terveztünk, majd adott régió nukleotid szekvenciáját meghatároztuk: az 5796 (III) és 9132 (II), és 17471 (IV) törzs esetén egy 55 bp deléciót detektáltunk a *cox3* gént megelőző intergénikus régióban. Ez a *PvuII* fragmentum tartalmazza a japán kutatók által korábban leírt EO3 régiót.

## **Klinikai *Candida albicans* izolátumok mtDNS térképezése**

Elkészítettük a négy mtDNS RFLP típus (I.: 10930; II.: 9132; III.: 5796; IV.: 17471) fizikai térképét *EcoRI-EcoRV* enzimeket felhasználva. Mivel a III. típusba tartozó 5796 törzs *EcoRV* és *BglII* emésztési képe megegyezik a génbankban található SC5314 törzs *in silico* emésztésével, ezért annak térképét vettük alapul a továbbiakban. Szekvencia adatok alapján elmondhatjuk, hogy a típusokban bekövetkezett *EcoRV* hasítóhely keletkezésekért és megszűnésekért pontmutációk (pl.: GAT/ATC helyett GGT/ATC, azaz A→G tranzíció) felelősek. Elkészítettük a típusok parciális funkcionális térképét is, és megállapítottuk, hogy a génsorrend nem változott a génbankban található SC 5314 törzshöz képest.

## ***Candida albicans* izolátumok tipizálási módszerei**

Az általunk vizsgált klinikai izolátumok négy fő típusát sikerült besorolni az EO3 csoportokba: az 5796 (III) az L, a 9132 (II) és 10930 (I) az MII, míg a 17471 (IV) MI csoportba tartozik. Az általunk vizsgált klinikai *C. albicans* populáció egyik tagja sem mutatott azonos képet az S típusal.

Egy új tipizálási módszer kidolgozásához a térképeket alapul véve kiválasztottunk egy olyan régiót, amely *EcoRV* hasítási mintázata eltér a négy típusban: az FZRV régió az *EcoRI* 1. fragmentumon található. Az SC5314-es törzs szekvenciája alapján e régió (FZRV) köré primer-párt terveztünk, és vizsgáltuk a 44 izolátum PCR-RFLP képét *EcoRV* enzimet használva. Az összes izolátum a totál DNS RFLP besorolásának megfelelő mintázatot mutatta (I. nincs hasítóhely-1551 bp; II. két hasítóhely-920 bp, 403 bp, 228 bp; III. egy hasítóhely-1323 bp, 228 bp; IV. egy hasítóhely-1323 bp, 228 bp). A IV. típusba csak egy izolátum (17471) tartozik, melynek PCR-RFLP képe *EcoRV*-öt használva nem, *BglII*-t alkalmazva azonban eltérő a III. típus mintázatától. Különböző földrajzi helyekről származó, törzsgyűjteményes *C. albicans* izolátumok szintén besorolhatóak voltak az általunk létrehozott mtDNS RFLP típusok valamelyikébe, de a földrajzi elhelyezkedés és a mtDNS típus között szoros korrelációt nem tudtunk megállapítani az izolátumok kis száma miatt.

## **Klinikai *Candida albicans* izolátumok kariotipizálása**

Megvizsgáltuk négy mtDNS típus elektroforetikus kariotipusát is, ami az I., III. és IV. típus esetén megegyezik a *C. albicans* 1006 törzsével, míg a II. típus egy plusz kromoszóma sávot tartalmaz, ami 3. és 4. kromoszóma között helyezkedik el (1,8 Mb és 1,7 Mb). A *C. albicans* WO-1 törzse szintén hordoz egy extra kromoszómát a 1006 törzshöz képest, de annak mérete (1,65 Mb) különbözik a II. típusnál megfigyelttől.

## ***Candida maltosa* mt genom szekvencia szintű elemzése**

Restrikciós térképezést (*EcoRV-PstI*, illetve *HindIII-PstI*) követően a pozsonyi Comenius Egyetem Biokémiai Tanszékével kooperációban a *Candida maltosa* teljes mt genomját megszekvenáltattuk. A CBS 5611 törzs mitokondriális DNS-e 62949 bp méretűnek és cirkuláris konformációjának bizonyult. A genom a standard mt génkészletet hordozza: *atp6-8-9*, *cox1*, *cox2*, *cox3*, *cob*, *nad1-2-3-4-4L-5-6*, *rns*, *rnl*, illetve 26 db tRNS. A gének közül 3-ban található 2-2 intron: a *cox1*, *cob* és *rnl*. A mt genom két repeat régiót tartalmaz: direkt szálon a 12859-27237 bp, illetve a komplementer szálon a 40937-55315 bp szakasz, melyek kódoló régiót nem tartalmaznak. A repeat régiók, illetve az intronok jelenléte is hozzájárul a nagy genom mérethez.

## **A *Candida albicans* klád tagjainak komparatív intron anlizise**

Az intronok vizsgálata alapul szolgálhat további tipizálási módszerek kidolgozásához, hiszen azok megléte, illetve hiánya illetve méretbeli különbségük lehetővé teszi az őket övező exon szekvenciákra írt primerek segítségével fajspecifikus PCR termékek előállítását. A *C. albicans* klád 14 vizsgált törzse és a kulcsoportként használt *D. hanseniaspora* közül csak a *L. elongisporus* bizonyult intron-mentesnek. Az intronok száma és azok mérete nincs korrelációban a teljes mitokondriális genom mérettel. Négy gén, nevezetesen a *cox1*, *cob*, *rnl* és a *nad5* génje tartalmaz intront, amelyek többsége I. típusú intron, II. típus csak négy esetben volt jelen.

## ***Pichia anomala* VKM Y-159 törzs által termelt toxin hatásspektrum vizsgálata**

Az általunk vizsgált *P. anomala* törzs killer toxinját több *Candida* törzs ellen teszteltük: különböző humán patogén *Candida* fajok ellen jó antagonista tulajdonságúnak bizonyult (pl: *C. norvegica*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. lypolitica*, *C. viswanathii*). Vannak azonban olyan *Candida* fajok, amik ellen nincs gátló hatás, így a toxin alkalmas lehet különböző *Candida* fajok tipizálására.

## ***Pichia anomala* VKM Y-159 törzs toxintermelésének optimalizálása**

A toxintermeléshez a 4-es pH-jú komplett tápoldatban (YM4, YPD4) 20°C-on való tenyésztés bizonyult a legmegfelelőbbnek. *C. norvegica* ellen a toxin aktivitása pH függetlennek bizonyult a savas tartományban (pH 2 - pH 6), míg *C. guilliermondii* ellenében csak pH 3 - 4 tartományban tapasztaltunk aktivitást, magasabb pH-n az aktivitás elveszett. Kísérleteinket követően elmondhatjuk, hogy a *P. anomala* VKM Y-159 törzs kétféle toxint termel: egy *C. norvegica* ellenes N toxint, illetve egy *C. norvegica* mellett számos egyéb *Candida* faj ellen aktív GN toxint.

## ***Pichia anomala* VKM Y-159 törzs által termelt toxin(ok) jellemzése**

Mindkét toxin stabilnak bizonyult különböző hőmérsékleten történő inkubálásokat követően és viszonylag ellenállónak bizonyult proteínáz K és pronáz E hatására is. Ezen eredmények után felmerült annak lehetősége, hogy a toxin nem fehérje, hanem lipid természetű. A toxin kémiai természetére irányuló kísérleteink alapján azonban a *P. anomala* GN toxinjáról nem lehet eldönteni, hogy lipid természetű-e vagy sem, míg a 10 kDa-nál kisebb N toxin esetén felmerül ennek lehetősége. A toxin hatásmódját élőcsíraszám meghatározásos módszerrel vizsgáltuk. A vizsgált toxinok cidikus hatásúak, ezt csészés kísérlettel és áramlási citometriás vizsgálatokkal is igazoltuk. Az áramlás



citometriás mérések eredményei azt mutatták, hogy egyik toxin sem a sejtciklust gátolja. Sejtfalkomponens affinitás vizsgálatok alapján elmondhatjuk, hogy a GN toxin sejtfal receptora a  $\beta$ -1,6 D-glükán. A csak *C. norvegica* ellenes toxin kötődése egy - illetve kétértékű ionokkal inkubálva gátolható, azaz a toxinnak az érzékeny sejtekhez történő kapcsolódása általános ionos kölcsönhatáson alapszik. Ezeket az eredményeket a protoplasztokon végzett vizsgálatok is alátámasztották.

### ***Pichia anomala* VKM Y-159 törzs által termelt toxin fehérje analízise**

Fehérje analízis során a GN toxin méretéről pontos adatot nem tudtunk meg, vagy a 6-14 kDa mérettartományban detektálható több fehérje egyike, vagy a 38-49 kDa mérettartományba esik a kérdéses toxin. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően nem zárhatjuk ki, hogy a toxin mérete a 62-98 kDa tartományba esik. UV mutagenézissel előállított nem termelő mutánsok extracelluláris fehérje mintázata nem különül el a vad típusétól, így nem tudtuk a toxint azonosítani SDS PAGE módszerrel.

### ***Pichia anomala* VKM Y-159 törzs által termelt toxin genetikai hátterének vizsgálata**

*P. anomala* sejtekben extrakromoszómális elemeket keresve PFGE technikával nem tudtunk kimutatni se plazmidot, se vírust, azaz elmondhatjuk a killer fenotípus kromoszómához kapcsolt.

## Összefoglalás

- Vizsgáltuk hazai *C. albicans* izolátumok mtDNS polimorfizmusát.
- Négy mtDNS RFLP mintázatot különítettünk el: I típus: 23, II típus: 11, III típus: 9, IV típus: 1 izolátum.
- Elkészítettük a típusokat képviselő törzsek fizikai térképét (*EcoRI-EcoRV*).
- Kiválasztottuk az FZRV régiót, melynek *EcoRV* emésztési mintázata eltér az I., II., illetve III-IV. típusok esetén.
- Az általunk megállapított mtDNS típusok besorolhatóak az EO3 típusokba.
- Az FZRV tipizálás alkalmazható a hazai és külföldi izolátumok elkülönítésére is.
- Parciális géntérképezést követően elmondhatjuk, hogy az I., II. és IV. típusban nem változott meg a génsorrend a III. típushoz képest.
- Vizsgáltuk klinikai *C. parapsilosis* izolátumok mtDNS polimorfizmusát, de a szakirodalmi adatokkal megegyezően, nem tapasztaltunk variabilitást.
- Elvégeztük a *Candida maltosa* teljes mt genom szekvenálását.
- A *C. albicans* kládon belül fajok között és fajon belül törzsek között vizsgáltuk a mitokondriális intronok jelenlétét, azok pozícióját és típusát.
- Felvettük a *P. anomala* VKM Y-159 törzs killer toxinjának hatásspektumát.
- Optimalizáltuk a toxintermelés körülményeit (pH, hőmérséklet).
- Kétféle toxin (N és GN) meglétét állapítottuk meg, ezek hőstabilak, proteínáz K és pronáz E rezisztensek.
- A *C. norvegia* ellenes N toxint lipid természetűnek, míg a több *Candida* faj ellen is aktív GN toxint fehérje természetűnek állapítottuk meg.
- Leírtuk a toxinok hatásmódját, melyek cidikusak, és nem a sejtciklusra hatnak.
- A GN toxin receptoraként a  $\beta$ -1,6 D-glükánt azonosítottuk, míg az N toxin kapcsolódása általános ionos kölcsönhatáson alapszik.
- PFGE kísérletek során extrakromoszómális elemeket nem találtunk, azaz a killer fenotípus kromoszómához kapcsolt.

## Közlemények jegyzéke

### Doktori munkához kapcsolódó cikkek:

**Farkas Z**, Kocsubé S, Tóth M, Vágvölgyi C, Kucsera J, Varga J, Pfeiffer I (2008). Genetic variability of *Candida albicans* isolates in a university hospital in Hungary. *Mycoses* 52: 318–325

**Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (Közlésre beadva). Mitochondrial haplotypes distribution in a *Candida albicans* population.

Pfeiffer I, **Farkas Z**, Golubev WI (2004). dsRNA viruses in *Nadsonia fulvescens*. *Journal of General and Applied Microbiology* 50: 97-100

Pfeiffer I, Golubev WI, **Farkas Z**, Kucsera J, Golubev N (2004). Mycocin production in *Cryptococcus aquaticus*. *Antonie van Leeuwenhoek* 86(4): 369-375

### Doktori munkához kapcsolódó posztterek:

Pfeiffer I, **Farkas Z**, Golubev WI (2003). Isolation of virus-like particles from *Nadsonia fulvescens* strains. 14th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Balatonfüred, Magyarország

Keszthelyi A, **Farkas Z**, Hamari Z, Kucsera J, Pfeiffer I (2006). Killer toxins against pathogenic yeasts. 34th Annual Conference on Yeast, abstract book: p.66, Smolenice, Slovakia

Kószó A, **Farkas Z**, Pfeiffer I, Golubev WI (2005). Killer élesztőgombák biokontroll aktivitásának vizsgálata (Biocontrol activity of killer yeasts). *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* Volume 52 (2) p. 266

III. Magyar Mikológiai Konferencia, Mátrafüred, Magyarország (2005)

**Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (2007). Mitochondrial DNA polymorphism among *Candida albicans* clinical isolates in Hungary. 35th Annual Conference on Yeast, abstract book: p.48, Smolenice, Slovakia, 2007

Keszthelyi A, **Farkas Z**, Hamari Z, Pfeiffer I, Vágvölgyi C, Kucsera J (2007). Comparison of killer toxin producing and toxin non-producing *Filobasidium capsuligenum* strains. 35th Annual Conference on Yeast, abstract book: p.53, Smolenice, Slovakia, 2007

**Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (2007). Differences in the organisation of the mitochondrial DNA of *Candida albicans* isolates. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* Volume 54 Supplement p. 30, 2007

15th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, Hungary (2007)

Valach M, **Farkas Z**, Pfeiffer I, Kucsera J, Kosa P, Tomaska L, Nosek J (2007). Comparative analysis of mitochondrial genomes in yeast species from the *Candida albicans-Candida parapsilosis* clade. World Conference on Research Integrity, Calouste Gulbenkian Foundation, Lisbon, Portugal

**Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (2008). Study of the mitochondrial DNA polymorphism among *Candida albicans* clinical isolates in Hungary. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 55 Number 2: p. 190  
IV. Magyar Mikológiai Konferencia, Debrecen, 2008

**Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (2008). Mitochondrial DNA polymorphism of *Candida albicans* strains. 36th Annual Conference on Yeast, abstract book: p.67, Smolenice, Slovakia

Valach M, **Farkas Z**, Pfeiffer I, Kucsera J, Tomaska L, Nosek J (2008). Genome organization and comparative analysis of mitochondrial DNA of the yeasts *Candida maltosa* and *C. neerlandica*. 36th Annual Conference on Yeast, abstract book: p.76, Smolenice, Slovakia

Valach M, **Farkas Z**, Pfeiffer I, Kucsera J, Tomaska L, Nosek J (2008). A survey of the complete mitochondrial genomes among *Candida* species provides clues to the evolutionary origin of the linear chromosomal form. Meeting of International Research Scholars, Lisbon, Portugal, abstract book pg.: 33

**Farkas Z**, Bánlaki R, Szepesi Á, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (2009). Differentiation of *Candida albicans* isolates on the basis of polymorphic mtDNA. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 56 Supplement, p. 146  
2nd Central European Forum for Microbiology. Hotel Helikon, Keszthely, 2009. október 7-9.

Kriston-Pál É, **Farkas Z**, Hamari Z, Vágvölgyi C, Pfeiffer I, Kucsera J (2009). Killer Properties of the Yeast Biota in a Winery of the Villany Region. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 56 Supplement, p. 192  
2nd Central European Forum for Microbiology. Hotel Helikon, Keszthely, 2009. október 7-9.

### **Egyéb cikkek:**

Dávid E, Militár B, **Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Manikandan P, Santhosh BN, Bhaskar P, Pfeiffer I (2009). Characterisation of *Cryptococcus* isolates from HIV-positive patients with meningitis. Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine, 14(4): 391-398

### **Egyéb poszterek:**

Hamari Z, Amillis S, Apostolaki A, Drevet C, **Farkas Z**, Vágvölgyi C, Diallinas G, Scazzocchio C (2007). Identification and characterisation of a novel nucleobase-related transporter family in *Aspergillus nidulans*. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 54 Supplement p. 45  
15th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, Hungary (2007)

Keszthelyi A, **Farkas Z**, Hamari Z, Pfeiffer I, Vágvölgyi C, Kucsera J (2008). Proposal for two varieties within the species *Filobasidium capsuligenum*. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 55 Number 2: p. 206  
IV. Magyar Mikológiai Konferencia, Debrecen, 2008

Dávid E, Militár B, **Farkas Z**, Kucsera J, Vágvölgyi C, Manikandan P, Santhosh NB, Bhaskar M, Pfeiffer I (2009). Characterisation of clinical *Cryptococcus* isolates from HIV-positive patients with meningitis. 11TH Regional Conference on Environment and Health, Szeged, Hungary

**Farkas Z**, Dávid E, Militár B, Kucsera J, Vágvölgyi C, Manikandan P, Santhosh NB, Bhaskar M, Pfeiffer I (2009). The occurrence of cryptococcosis in an Indian hospital - identification and characterisation of the strains. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 56 Supplement, p. 146  
2nd Central European Forum for Microbiology. Hotel Helikon, Keszthely, 2009. október 7-9.

Korsós G, Hunyadkürti J, **Farkas Z**, Márki-Zay J, Kucsera J, Vágvölgyi C, Pfeiffer I (2009). In Vitro Activity of Different Statins on the Permeability of Yeast Plasma Membrane. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica Volume 56 Supplement, p. 186  
2nd Central European Forum for Microbiology. Hotel Helikon, Keszthely, 2009. október 7-9.

### **Konferencia-előadások:**

**Farkas Z** (2006). Investigation of the dsRNA viruses of yeasts. Bioenergetika 2006, Karlov, Czech Republic