

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI
***CURVULARIA LUNATA* INTERAKCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA A TERMÉSZETES**
IMMUNVÁLASZ SEJTJEIVEL

TÓTH ESZTER JUDIT

TÉMAVEZETŐK

DR. PAPP TAMÁS, EGYETEMI DOCENS

PROF. DR. VÁGVÖLGYI CSABA, EGYETEMI TANÁR

BIOLÓGIA DOKTORI ISKOLA



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR
MIKROBIOLÓGIAI TANSZÉK

2019

Bevezetés

Az oportunistista patogén gombák által okozott fertőzések száma évről évre nő, az *Aspergillus* nemzetség tagjai mellett új fajok is felbukkannak, amely fajok által okozott megbetegedések kezelése megfelelő szakirodalmi adatok és tapasztalat hiányában nehézkes, gyakran csak műtéti úton lehetséges. Az immunszuppresszált betegek különösen kitétek az oportunistista patogének általi fertőzéseknek, amelyek halálozási aránya ezekben az esetekben igen magas. Az immunszuppresszió számos modern orvostudományi eljárásnál nélkülözhetetlen (pl. transzplantáció, rákos megbetegedések), ezért e területek fejlődésével a társadalom veszélyeztetett rétege is bővül.

A fent említetteknek megfelelően, az utóbbi években megnőtt a nem-*Aspergillus* oportunistista humánpatogén fonalas gombák vizsgálatával foglalkozó tanulmányok száma. Ezen csoportba tartoznak a *Curvularia* fajok, amelyek egyéb melanizált gombákhoz hasonlóan úgynevezett feohifomikózisok kialakítására képesek. A betegség egészséges emberekben főképp lokális fertőzésként jelenik meg, azonban immunszuppresszált betegekben invazív szisztémás mikózis is kialakulhat.

A *Curvularia* fajok által okozott megbetegedések immunológiai háttéréről, a felismerési mechanizmusokról, a kiváltott immunválaszról kevés információ áll rendelkezésünkre, ezért jelen dolgozat célja a *Curvularia* izolátumokkal, elsősorban a *C. lunata*-val szembeni immunválasz vizsgálata. A dolgozatban három, a veleszületett immunitáshoz tartozó sejtcsoport, a monociták, a makrofágok és a neutrofil granulociták interakcióját vizsgáltuk a gombatorzsekkal és összevetettük azt az *A. fumigatus* esetében tapasztalt adatokkal.

A *Curvularia* fajok erősen melanizált konidiumokkal és hifákkal rendelkeznek. A melanin virulenciában betöltött szerepét más fajok esetében már vizsgálták, azonban az eredmények alapján a pigment fajonként eltérő mértékben befolyásolja a megbetegítő képességet és a gazdaszervezeten belüli túlélést.

Kísérleteink során a melanin-bioszintézis gátlásával modelleztük a melanin fagocitózist és monocita érést befolyásoló szerepét.

Célkitűzések

A fonalas gombák elleni immunválaszról a legtöbb információnk az *A. fumigatus*-szal kapcsolatban van, azonban egyre több opportunista humán patogén fonalas gomba fajt vizsgálunk ebből a szempontból. A gombákkal szembeni felismerési és ölési mechanizmusok a szakirodalmi adatok alapján eltérőek lehetnek.

Munkánk során a klinikai mintákból leggyakrabban izolált *Curvularia* fajok reprezentatív törzsei, elsősorban a *C. lunata* által kiváltott természetes immunválaszt vizsgáltuk. Hogy képet kapjunk a folyamatok csoporton belüli diverzitásáról, egyes kísérleti elrendezések esetében a *Curvularia* nemzetség egyéb fajait is bevontuk a vizsgálatokba. Ezen vizsgálatokhoz a következő célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

1. THP-1 monocita sejtvonal interakciójának vizsgálata *C. lunata*, *C. hawaiiensis* és *C. spicifera* törzsekkel, amely kiterjed a hifák és a konídiumok által kiváltott válasz, az ölési hatékonyság, valamint a melanin fagocitózisgátló szerepének vizsgálatára;
2. THP-1 sejtekből érlelt makrofágok interakciójának vizsgálata *C. lunata*, *C. hawaiiensis* és *C. spicifera* törzsekkel, amely során a fagocitózis mértékét és az ölési hatékonyságot kívántuk megállapítani;
3. Primer neutrofil granulociták interakciójának vizsgálata *C. lunata*-val, ezen belül a felismerési és ölési mechanizmusok, az ölési hatékonyság és a gomba védekező mechanizmusainak feltérképezése.

Alkalmazott módszerek

Sejtenyésztés, primer sejtek izolálása

- Emlős sejtvonal fenntartása és differenciáltatása

- Neutrofil granulociták izolálása perifériás vérből.

In vitro interakciós kísérletek

- Sejtenyészetek és primer sejtek indukciója fonalas gombákkal.

Immunológiai módszerek

- Áramlási citometria – fagocitózis vizsgálat
- ELISA
- Fluoreszcens mikroszkópia – NET képzés vizsgálata.

Molekuláris technikák

- DNS és RNS izolálás
- cDNS szintézis
- Kvantitatív valós idejű reverz transzkripció (qRT) PCR analízis.

Egyéb

- Gomba életképesség meghatározás
- In silico szekvencia elemzés
- Melanin tisztítás
- pH meghatározás

Eredmények

A monocitákkal és makrofágokkal való interakció modellezésére a THP-1 sejtvonalat használtuk, ahol a sejtek választ a konídiumok és hifák jelenlétében is megvizsgáltuk. A hifák által kiváltott választ a *C. lunata*, *C. hawaiiensis* és a *C. spicifera* esetében tanulmányoztuk. A neutrofil granulociták és a *C. lunata* fiatal hifáinak interakcióját primer immunsejtek felhasználásával modelleztük.

1. Monociták válasza a *Curvularia* izolátumokra

A THP-1 monociták a *C. lunata* nagy, melanizált konídiumaival nem léptek interakcióba, a fagocitózis vizsgálatban a kölcsönhatásban lévő sejtek aránya nagyon alacsony volt. A pozitív események többsége nem volt tényleges internalizáció.

Mivel a melanin hatással lehet a fagocitózisra, a vizsgálatot elvégeztük melanin bioszintézist gátló körülmények közt termelt konídiumokkal is, azonban az interakcióba lépő sejtek arányát nem növelte a konídiumfal melanin tartalmának hiánya. A THP-1 monociták sem a melanizált, sem pedig a melanin gátolt konídiumok jelenlétében nem termeltek TNF α , IL6, IL8 vagy IL10 citokineket.

A monociták többek között mikrobiális szignálok hatására aktiválódni képesek, amely során a sejtek felszíni receptor mintázata megváltozik. Az aktiváció elindítja a differenciáció folyamatát, amely után a monociták makrofággá vagy dendritikus sejté alakulnak, vagy fenntartják monocita állapotukat. A monociták az antigén prezentációban is részt vesznek.

A THP-1 monociták aktivációját mind a konídiumok, mind a hifák jelenlétében vizsgáltuk. A *C. lunata* konídiumai nem váltották ki a sejtek aktivációját, valószínűleg antigén prezentáció sem történik, amely a kismértékű interakcióval magyarázható. A melanin hiánya a konídiumfalban nem befolyásolta az aktiváció és az antigén prezentáció elmaradását. A hifák jelenlétében sem tapasztaltuk az aktivációra jellemző génexpressziós mintázatot egyik *Curvularia* izolátum jelenlétében sem, habár a *C. lunata* esetében a sejtek aggregációja volt megfigyelhető a késői immunválasz vizsgálatánál. Ebben az esetben sem következtethettünk antigén prezentációra. A *C. hawaiiensis* és *C. spicifera* hifái nem váltották ki a monociták csoportosulását. A monociták nem voltak képesek csökkenteni a gombák életképességét az interakció során.

A THP-1 monociták hifák hatására bekövetkező citokintermelését is megvizsgáltuk. A *C. hawaiiensis* és *C. spicifera* nem váltotta ki a mért citokinek termelését. A *C. lunata* hifák jelenlétében tapasztalt IL10 antiinflammatorikus citokin termelés összefüggésben állhat a gomba által okozott fertőzések krónikus jellegével, a gyulladásos válasz gátlására utalhat a *HLADRA* gén alulszabályozása is. Ugyanakkor a gomba az IL8 termelését is indukálta, amely a neutrofil granulociták toborzásáért felelős legfontosabb attraktáns.

2. Makrofágok válasza a *Curvularia* izolátumokra

A *Curvularia* izolátumok interakcióját érlelt THP-1 sejtekkel is vizsgáltuk, amely makrofágokhoz hasonló fenotípust mutat. A *C. lunata* konídiumait az érlelt sejtek hatékonyabban ismerték fel, a fagocitáló sejtek aránya megnőtt. Az interakciós események nagy része tényleges internalizáció volt a konídiumok méretétől függetlenül.

A hifák ebben az esetben nem indukálták a sejtek aggregációját, azonban azok megjelenése után is megfigyelhető volt a sejtek konídiumhoz történő kapcsolódása, tehát a makrofágok a konídiumok felismerésében játszhatnak szerepet.

A sejtekkel való interakció nem csökkentette az izolátumok életképességét, önmagukban a makrofágok nem voltak képesek hatékony ölésre.

3. Neutrofil granulociták válasza *C. lunata* fiatal hifáira

A vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a neutrofil granulociták a *C. lunata* hifáit szérumban dependens mechanizmussal ismerik fel, amely indukálja az oxidatív burst folyamatát a sejtekben. A gomba termelhet egy szolubilis faktort, amely önmagában is kiváltja a sejtek aktiválódását, azonban ROS felszabadulást ez nem eredményez. A nagyméretű mikrobákkal szemben, mint a fonális gombák, a NET képzést fontos effektor funkciónak tartják a neutrofilek esetében. A *C. lunata* jelenléte azonban nem váltotta ki a NET formálását, habár a sejtek kapcsolódtak a hifákhoz. A NET hiányát magyarázhatja a H₂O₂ szintjének radikális csökkenése az interakció során, hiszen a NET képzés szabályozásában a reaktív oxigén gyökök fontos szerepet játszanak. Eredményeink alapján a gomba savanyítja a környezetét az interakció során, amely pH változás gátolja a neutrofil funkciókat, elsősorban az oxidatív burst gátlásán keresztül. Ezen körülmények között a neutrofil granulociták nem voltak képesek hatékony ölésre a *C. lunata*-val szemben.

Összefoglalás

Jelen munka során:

- megállapítottuk, hogy a THP-1 monociták nem fagocitálják a *C. lunata* konídiumait, azok a monociták érését és citokin termelést nem indukálják;
- a konídium falban felhalmozott melanin, mint bioszintetikus végtermék, nem játszik szerepet a fagocitózis és az érés indukciójának gátlásában;
- a *C. lunata* érett hifái kiváltották a THP-1 monociták csoportosulását a hifa körül,
 - azonban ez nem okozta a monocita érésre jellemző transzkripciós mintázatot,
 - IL8 citokin termelését váltotta ki, amely a neutrofil granulociták fontos szerepére utal,
 - a *HLADRA* gén erőteljes transzkripciós gátlását, valamint IL10 citokin termelését eredményezte, amely az immunszuppresszió indukciójára utal,
- a *C. hawaiiensis* és *C. spicifera* jelenlétében nem tapasztaltuk a THP-1 monociták aggregációját, érésre jellemző transzkripciós mintázatot vagy citokin termelését;
- a THP-1 makrofágok felismerték és fagocitálták a *C. lunata* konídiumait, azonban sem a *C. lunata*, sem pedig a *C. hawaiiensis* vagy a *C. spicifera* hifák jelenlétében nem volt megfigyelhető a felismerés;
- a neutrofil granulociták a *C. lunata* hifáit szérumszopozáció után ismerik fel, amely indukálja az oxidatív burst folyamatát is;
- a *C. lunata* hifái körül a neutrofil granulociták gyülekeznek, azonban a NET képzés elmarad;
- a *C. lunata* valószínűleg az extracelluláris pH csökkentésével gátolja a ROS képzést, amely így nem képes indukálni a NET kialakulását;

- a neutrofilek egy valószínűsített szolubilis faktor hatására is aktiválódtak, azonban ilyenkor az oxidatív burst indukciója elmaradt;
- kísérleteink során egyik vizsgált sejtípus sem volt képes hatékonyan csökkenteni a *Curvularia* izolátumok életképességét.

A FOKOZATSZERZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK:

Referált folyóiratokban megjelent publikációk:

1. **Tóth, EJ**; Boros, É; Hoffmann, A; Szebenyi, C; Homa, M; Nagy, G; Vágvölgyi, C; Nagy, I; Papp, T; Interaction of THP-1 monocytes with conidia and hyphae of different *Curvularia* strains; FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 8:1369 , 9 p. (2017) IF: 5,511
2. **Tóth, EJ**; Nagy, GR; Homa, M; Ábrók, M; Kiss, IÉ; Nagy, G; Bata-Csörgő, Z; Kemény, L; Urbán, E; Vágvölgyi, C; Papp, T; Recurrent *Scedosporium apiospermum* mycetoma successfully treated by surgical excision and terbinafine treatment: a case report and review of the literature; ANNALS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND ANTIMICROBIALS 16:31 , 9 p. (2017) IF: 3,155
3. Homa, M; Sándor, A; **Tóth, EJ**; Szebenyi, C; Nagy, G; Vágvölgyi, C; Papp, T; In Vitro Interactions of *Pseudomonas aeruginosa* with *Scedosporium* Species Frequently Associated with Cystic Fibrosis; FRONTIERS IN MICROBIOLOGY 10:44 ,15 p. (2019) IF: 4,019
4. Homa, M; Galgóczy, L; **Tóth E**; Virágh, M; Chandrasekaran, M; Vágvölgyi, C; Papp, T; In vitro susceptibility of *Scedosporium* isolates to N-acetyl-L-cysteine alone and in combination with conventional antifungal agents; MEDICAL MYCOLOGY 54:7 pp. 776-779., 4 p. (2016) IF: 2,377
5. Homa, M; Galgóczy, L; **Tóth, E**; Tóth, L; Papp, T; Chandrasekaran, M; Kadaikunnan, S; Alharbi, NS; Vágvölgyi, C; In vitro antifungal activity of antipsychotic drugs and their combinations with conventional antifungals against *Scedosporium* and *Pseudallescheria* isolates; MEDICAL MYCOLOGY 53:8 pp. 890-895., 6 p. (2015) IF: 2,644

Konferencia összefoglalók:

1. **Tóth, EJ**; Takó, M; Vágvölgyi, C; Papp, T. Interaction of human neutrophil granulocytes and the melanin producing fungus, *Curvularia lunata*. In: HFP2019: Molecular Mechanisms of Host–Pathogen Interactions and Virulence in Human Fungal Pathogens (2019) p. 74
2. **Tóth, EJ**; Takó, M; Vágvölgyi, C; Papp, T; Activation of human neutrophil granulocytes in response to the melanin producing fungus, *Curvularia lunata*; In: A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2018. évi Nagygyűlése és a XIII. Fermentációs Kollokvium: Absztraktfüzet (2018) pp. 65-66., 2 p.

3. **Tóth, EJ;** Takó, M; Vágvölgyi, C; Papp, T; Response of neutrophil granulocytes to *Curvularia lunata* and *Bipolaris zeicola*; MEDICAL MYCOLOGY 56: S2 p. S126 (2018)
4. **Tóth, EJ;** Takó, M; Vágvölgyi, C; Papp, T; Response of human neutrophil granulocytes to the melanin producing fungus, *Curvularia lunata*; In: Attila, Gácsér; Ilona, Pfeiffer (szerk.) 6th CESC 2018 Central European Summer Course on Mycology and 3rd Rising Stars in Mycology Workshop : Biology of pathogenic fungi Szeged, Magyarország : JATEPress Kiadó, (2018) p. 53
5. **Tóth, EJ;** Hoffmann, A ; Takó, M ; Vágvölgyi, C ; Papp, T; Interaction of *Curvularia lunata* with human neutrophil granulocytes; In: 14th European Conference on Fungal Genetics (ECFG14) (2018) p. 195
6. **Tóth, EJ;** Boros, É; Hoffmann, A; Vágvölgyi, C; Nagy, I; Papp, T; Response of THP-1 monocytes to *Curvularia* strains isolated from human infections; Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica 64:1 pp. 180-181., 2 p. (2017)
7. **Tóth, EJ;** Hoffmann, A; Takó, M; Vágvölgyi, C; Papp, T; Neutrofil granulociták ROS-termelése *Curvularia*, *Bipolaris* és *Aspergillus* fajok jelenlétében - ROS production of neutrophil granulocytes in response to *Curvularia*, *Bipolaris* and *Aspergillus* species; Mikológiai Közlemények-Clusiana 56:1 pp. 145-147., 3 p. (2017)
8. Papp, T; **Tóth, E;** Hoffmann, A; Boros, É; Nagy, I; Vágvölgyi, C; Interactions of *Curvularia* and *Bipolaris* strains with monocytes and neutrophils; In: 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Ausztria (2017) Paper: P1475
9. **Tóth, EJ;** Hoffmann, A; Vágvölgyi, C; Papp, T; Comparison of Neutrophil Response to *Curvularia*, *Bipolaris* and *Aspergillus* Species; World Academy of Science Engineering and Technology 4 : 2 p. 1706 (2017)
10. **Tóth, EJ;** Hoffmann, A; Boros, É; Nagy, I; Papp, T; Response of Human Macrophages for Infections with *Curvularia* Strains p. 72. In: [Department, of Public Health Faculty of Medicine University of Szeged] (szerk.) 17th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregional Conference on Environment and Health: Program and Abstracts Szeged, Magyarország: University of Szeged, (2015) p. 78
11. **Tóth, EJ;** Boros, É; Hoffmann, A; Nagy, I; Chandrasekaran, M; Kadaikunnan, S; Alharbi, NS; Vágvölgyi, C; Papp, T; Interaction of *Curvularia* Strains with Human THP1 Cells; Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica 62:S2 pp. 231-232., 2 P. (2015)

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK:

Publikációk referált folyóiratokban:

1. Nagy, G*; Grace Vaz, A*; Szebenyi, C; Takó, M; **Tóth, EJ**; Csernetics, Á; Bencsik, O; Szekeres, A; Homa, M; Ayaydin, F; Galgóczy L; Vágvölgyi C; Papp T; CRISPR-Cas9-mediated disruption of the HMG-CoA reductase genes of *Mucor circinelloides* and subcellular localization of the encoded enzymes; FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY 129:30-39, 10 p. (2019) IF: 3,476
2. Nagy, G; Szebenyi, C; Csernetics, Á; Vaz, AG; **Tóth, EJ**; Vágvölgyi, C; Papp, T; Development of a plasmid free CRISPR-Cas9 system for the genetic modification of *Mucor circinelloides*; SCIENTIFIC REPORTS 7:16800 (2017) IF: 4,122
3. Csernetics, Á; **Tóth, E**; Farkas, A; Nagy, G; Bencsik, O; Vágvölgyi, C; Papp, T; Expression of *Xanthophyllomyces dendrorhous* cytochrome-P450 hydroxylase and reductase in *Mucor circinelloides*; WORLD JOURNAL OF MICROBIOLOGY & BIOTECHNOLOGY 31:2 pp. 321-336., 16 p. (2015) IF: 1,532
4. Krizsán, K; **Tóth, E**; Nagy, LG; Galgóczy, L; Manikandan, P; Chandrasekaran, M; Kadaikunnan, S; Alharbi, NS; Vágvölgyi, C; Papp, T; Molecular identification and antifungal susceptibility of *Curvularia australiensis*, *C. hawaiiensis* and *C. spicifera* isolated from human eye infections; MYCOSES 58:10 pp. 603-609., 7 p. (2015) IF: 2,322
5. Csernetics, Á; **Tóth, E**; Farkas, A; Nagy, G; Bencsik, O; Manikandan, P; Vágvölgyi, C; Papp, T; Expression of a bacterial β -carotene hydroxylase in canthaxanthin producing mutant *Mucor circinelloides* strains; ACTA BIOLOGICA SZEGEDIENSIS 58:2 pp. 139-146., 8 p. (2014)

Összesített impakt faktor: 29,168

Konferencia összefoglalók:

1. Szebenyi, C; Nagy, G; **Tóth, EJ**; Werner, T; Vaz, AG; Vágvölgyi, C; Papp, T. Disruption of the *cotH* genes of the filamentous fungus, *Mucor circinelloides* by a plasmid-free CRISPR/CAS9 system In: HFP2019: Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions and Virulence in Human Fungal Pathogens (2019) p. 146
2. Vaz, AG; Takó, M; Szebenyi, C; **Tóth, EJ**; Vágvölgyi, C; Papp, T; Nagy, G Functional characterization of a novel hydrophobic surface binding protein in

- Mucorales In: HFP2019: Molecular Mechanisms of Host–Pathogen Interactions and Virulence in Human Fungal Pathogens (2019) p. 159
3. Szebenyi, C; Nagy, G; **Tóth, EJ**; Sándor, Kiss, S; Vaz., AG; Vágvölgyi, C; Papp, T; Molecular and functional analysis of the *cotH* genes encoding spore coat-like proteins in the zygomycete fungus *Mucor circinelloides*; In: A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2018. évi Nagygyűlése és a XIII. Fermentációs Kollokvium: Absztraktfüzet (2018) p. 59
 4. Homa, M; Sándor, A; **Tóth, E**; Papp, T; In vitro investigation of pathogen-pathogen interactions between fungal and bacterial species commonly associated with cystic fibrosis patients; In: 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (28th ECCMID) (2018) Paper: P1474
 5. Homa, M; Sándor, A; **Tóth, E**; Vágvölgyi, C; Papp, T; Interkingdom interactions between common colonizers of the cystic fibrosis airways in vitro; In: A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2018. évi Nagygyűlése és a XIII. Fermentációs Kollokvium: Absztraktfüzet (2018) p. 23
 6. Szebenyi, C; Nagy, G; **Toth, EJ**; Vaz, A; Vegh, AG; Farkas, G; Vagvolgyi, C; Papp, T; Disruption of *cotH* genes of *Mucor circinelloides* via a plasmid-free CRISPR/Cas9 system; MEDICAL MYCOLOGY 56 : S2 pp. S28-S28., 1 p. (2018)
 7. Szebenyi, C; Nagy, G; **Tóth, EJ**; Kiss, S; Vaz, A; Vágvölgyi, Cs; Papp, T; Identification and analysis of the *cotH* genes encoding spore coat-like proteins in *Mucor circinelloides*; In: Attila, Gácsér; Ilona, Pfeiffer (szerk.) 6th CESC 2018 Central European Summer Course on Mycology and 3rd Rising Stars in Mycology Workshop: Biology of pathogenic fungi; Szeged, Magyarország : JATEPress Kiadó, (2018) p. 49 , 1 p.
 8. Nagy, G; Szebenyi, Cs; Vaz, A; **Tóth, E**; Homa, M; Vágvölgyi, C; Papp, T; A CRISPR/Cas9 system for disruption of *carb* gene in *Mucor circinelloides*; In: 7th Congress of European Microbiologists (FEMS 2017) (2017) p. 2125, 1 p.
 9. Szebenyi, C; Nagy, G; Vaz, A; **Tóth, E**; Vágvölgyi, C; Papp, T; Disruption of genes *cotH1* and *cotH2* of *Mucor circinelloides* via the CRISPR/Cas9 system; Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica 64:1 pp. 172-173., 2 p. (2017)
 10. Szebenyi, C; Nagy, G; Vaz, A; **Tóth, E**; Kiss, S; Vágvölgyi, C; Papp, T; A *Mucor circinelloides* *cotH1* és *cotH2* gén deléciója CRISPR/Cas9 rendszer segítségével - Disruption of the *cotH1* and *cotH2* genes of *M. circinelloides* using a CRISPR/Cas9 system; Mikológiai Közlemények-Clusiana 56:1 pp. 136-138., 3 p. (2017)
 11. Szebenyi, C; Nagy, G; Vaz, A; **Tóth, E**; Kiss, S; Vágvölgyi, C; Papp, T; Disruption of *cotH1* and *cotH2* genes of *Mucor circinelloides* by using a CRISPR/Cas9 system; In: 7th Congress of European Microbiologists (FEMS 2017) (2017) p. 1783
 12. Szebenyi, C; Nagy, G; Vaz, A; **Tóth, E**; Kiss, S; Vágvölgyi, C; Papp, T; Targeted genome editing via the CRISPR/CAS9 system in *Mucor circinelloides*

- In: [Department, of Public Health Faculty of Medicine University of Szeged] (szerk.) 19th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregional Conference on Environment and Health: Program and abstracts Szeged, Magyarország : University of Szeged, Faculty of Medicine, (2017) p. 30
13. Juhász, O; **Tóth, E**; Henrique, P; Torma, A; Maák, I; *Formica polyctena* (Hymenoptera, Formicidae) higiéniai viselkedési formái entomopatogén gombafertőzés esetében; In: Fenesi, A; László, Z; Markó, B (szerk.) 17. Kolozsvári Biológus Napok Kolozsvár, Románia: Babes-Bolyai Tudományegyetem, (2016) pp. 37-37., 1 p.
 14. Maák, IE; Henrique, P; Juhász, O; **Tóth, E**; Fungal infection as imminent threat - the responses of *Formica polyctena* workers towards the nestmate corpses in different infection stages pp. 22-23., 1 p. In: 6th Central European Workshop of Myrmecology Debrecen, Magyarország: University of Debrecen, (2015) p. 64
 15. Csernetics, Á; **Tóth, E**; Nagy, G; Vágvolgyi, C; Papp, T; Xanthophyll production by modified *Mucor circinelloides* strains In: Cotoraci, C; Ardelean, A (szerk.) 16th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and Health: Book of Abstracts Arad, Románia: "Vasile Goldis" University Press, (2014) p. 22
 16. Csernetics, Á; Vágvolgyi, C; Szekeres, A; **Tóth, E**; Molnár, R; Papp, T; Modification of the carotenoid production of *Mucor circinelloides* using different *Xanthophyllomyces dendrorhous crtS* genes; Review on Agriculture and Rural Development 2:1 p. S513 (2013)
 17. Csernetics, Á; **Tóth, E**; Molnár, R; Szekeres, A; Vágvolgyi, C; Papp, T; Expression of different *Xanthophyllomyces dendrorhous crtS* genes in the carotenoid producing *Mucor circinelloides*; In: Škrbić, B (szerk.) 15th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and Health with satellite event LACREMED Conference "Sustainable agricultural production: restoration of agricultural soil quality by remediation": Book of Abstracts. Novi Sad, Szerbia: University of Novi Sad, (2013) pp. 112-112., 1 p.
 18. Csernetics, Á; **Tóth, E**; Nagy, G; Vágvolgyi, C; Papp, T; Comparison and heterologous expression of different *Xanthophyllomyces dendrorhous crtS* genes in *Mucor circinelloides*; Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica 60:Suppl. 1. pp. 13-14., 2 p. (2013)
 19. **Tóth, E**; Csernetics, Á; Bencsik, O; Vágvolgyi, C; Papp, T; Heterologous expression of cytochrome-P450 hydroxylases from different *Xanthophyllomyces dendrorhous* strains in the β -carotene producing *Mucor circinelloides*; In: Gácsér, A; Vágvolgyi, Cs (szerk.) Kutatások az SZTE Biológus Tanszékein: 1. Biomedica Minikonferencia Szeged, Magyarország: JATEPress Kiadó, (2013) p. 42
 20. **Tóth, E**; Csernetics, Á; Bencsik, O; Szekeres, A; Vágvolgyi, C; Papp, T; Expression of heterologous xanthophylls biosynthesis genes in *Mucor circinelloides* In: 14. Kolozsvári Biológus Napok (2013) p. 60

21. Krizsán, K; Nagy, G; Nagy, GL; **Tóth, E**; Papp, T; Vágvölgyi, C; Molecular identification of clinically important *Bipolaris* species; In: 11th European Conference on Fungal Genetics (2012) p. 276 Paper: PR10.14
22. Papp, T; Csernetics, Á; Nagy, G; **Tóth, E**; Vágvölgyi, Cs; Development of xanthophyll producing *Mucor circinelloides* strains; New Biotechnology 29:S p. S214 (2012)
23. Tóth, E; Csernetics, Á; Nagy, G; Vágvölgyi, C; Papp, T; Cloning and comparison of the *crtS* gene from different *Xanthophyllomyces dendrorhous* strains; Mikológiai Közlemények-Clusiana 51:1 p. 111 (2012)