DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

MEZŐGAZDASÁGI ÉS KLINIKAI SZEMPONTBÓL JELENTŐS AFLATOXIN-TERMELŐ *ASPERGILLUS* IZOLÁTUMOK JELLEMZÉSE ÉS GENETIKAI VARIABILITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

BARANYI NIKOLETT

TÉMAVEZETŐ:

DR. VARGA JÁNOS
EGYETEMI TANÁR

BIOLÓGIA DOKTORI ISKOLA

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR

MIKROBIOLÓGIAI TANSZÉK

SZEGED

2016

BEVEZETÉS

Az *Aspergillus* nemzetség *Flavi* szekciójának tagjai mind mezőgazdasági, mind pedig klinikai szempontból igen fontosnak tekinthetők. Napjainkban az *Aspergillus* fajok egyre gyakrabban okoznak gombafertőzéseket (mikózisokat) legyengült immunrendszerű betegekben. Ennek hátterében állhat a modern immunoszuppresszáns terápiák elterjedése, illetve a szervátültetések növekvő száma. Az *Aspergillus fumigatus* után az *Aspergillus flavus* az invazív aszpergillózis második leggyakoribb előidézője, illetve a felületi fertőzések leggyakoribb okozója. A fertőzés leggyakrabban a légzőszervrendszerben jelentkezik, de gyakran okoz szemfertőzést (keratitisz) és fülfertőzést (otitisz) is. Az *Aspergillus* fajok a gombák által okozott keratitisz egyik leggyakoribb előidézői szubtrópusi, illetve trópusi területeken. A fertőzés egyik leggyakoribb forrása a növényi részek által okozott sérülés a mezőgazdasági munka során. Az *Aspergillus* fajok közül főként az *A. fumigatus, A. flavus*, *A. terreus* és *A. niger* jelentős, mint opportunista humán patogén. Az *Aspergillus* fertőzések megfelelő kezeléséhez nagyon fontos a klinikai *Aspergillus* izolátumok fajszintű meghatározása, ugyanis a különböző fajok eltérő mértékben lehetnek érzékenyek gombaellenes szerekre.

Az *A. flavus* jelentős mezőgazdasági kártevő, súlyos hozamveszteségeket okoz világszerte, emellett az egyik leggyakrabban előforduló aflatoxin-termelő faj. Az aflatoxinok a legjelentősebb mikotoxinok közé tartoznak, melyek előállítására az *Aspergillus* nemzetségen belül közel 20 faj képes. Az aflatoxinok a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC 2012) által meghatározott besorolás szerint az 1. csoportba, azaz az emberekre bizonyítottan rákkeltő anyagok csoportjába tartoznak. A számos ismert aflatoxin forma (aflatoxin B_1, B_2, G_1, G_2, M_1) közül az aflatoxin B_1 rendelkezik a legerősebb rákkeltő hatással. Az aflatoxin-termelő gombák előfordulásának kedvező környezeti feltételek a nedvesség és a magas hőmérséklet, ezért az *A. flavus* elsősorban a melegebb, trópusi és szubtrópusi területeken képes aflatoxinokat előállítani. A közép-európai országokban, melyek a mérsékelt éghajlati övben helyezkednek el, a mezőgazdasági termékek aflatoxin-szennyezettsége eddig nem jelentett komoly egészségügyi kockázatot. Azonban a feltételezhetően a globális felmelegedés által előidézett megváltozott klimatikus viszonyok jelentős változásokat okoztak az utóbbi években. Számos tanulmány foglalkozott az éghajlatváltozás hatására megjelenő aflatoxin-termelő gombákkal és az aflatoxinok élelmiszerekben történő előfordulásával. A legújabb vizsgálatok alátámasztották,

hogy az aflatoxin-termelő gombák megjelenése egyben maga után vonta a mezőgazdasági termékek aflatoxin-szennyezettségét is.

Célkitűzések

Mindezek alapján szükségesnek láttuk, hogy vizsgálatainkat minél szélesebb izolálási körből származó *Aspergillus* izolátummal végezzük el, melyek alapján nyomon követhetjük az aflatoxin-termelő gombák közép-európai elterjedését.

Munkánk során ezért a következő konkrét célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

1. Potenciális aflatoxin-termelő *Aspergillus* fajok izolálása és szekvencia alapú azonosítása
Különböző földrajzi területekről származó klinikai és környezeti izolátumok gyűjtését és a kalmodulin gén egy szakaszán alapuló fajszintű meghatározását terveztük elvégezni.

2. Klinikai izolátumok gombaellenes szerekkel szembeni érzékenységének vizsgálata
A Dél-Indiából származó *Aspergillus* izolátumok esetében a klinikumban is használt gombaellenes szerekkel szembeni érzékenység vizsgálatát E-teszt módszerrel terveztük vizsgálni.

3. Az izolátumok aflatoxin-termelő képességének vizsgálata
A potenciálisan aflatoxin-termelő izolátumok esetében a toxintermelést vékonyréteg kromatográfiás módszerrel, majd a termelt toxinmennyiségek meghatározását HPLC módszerrel terveztük megállapítani.

4. Genetikai variabilitás vizsgálata UP-PCR és mikroszatellit-analízissel
Számos molekuláris meghatározási módszer áll rendelkezésünkre, melyek segítségével az *Aspergillus* fajok genotípus változatait azonosíthatjuk, ezek közül UP-PCR (Universally Primed PCR) analízissel, valamint a mikroszatellit fragment hossz polimorfizmus analízisekkel terveztük végrehajtani a különböző élőhelyekről származó *A. flavus* izolátumok közti genetikai variabilitás vizsgálatát.

5. Párosodási típus gének vizsgálata
Az egyes *A. flavus* izolátumok által hordozott párosodási típus gének (*MAT1-1* vagy *MAT1-2*) jelenlétét a *MAT* (mating-type) gének bizonyos konzervált régióira tervezett specifikus primerpárokkal elvégzett PCR reakcióval terveztük meghatározni.

Alkalmazott módszerek

DNS alapú technikák:

- Genomi DNS tisztítása
- DNS fragmentumok tisztítása
- Agaróz gélelektroforézis
- Polimeráz láncreakció (PCR)
    - Kalmodulin gén alapú fajazonosítás
    - UP-PCR analízis
    - Mikroszatellit analízis
    - Párosodási típus gének (mating-type, MAT) vizsgálata
- DNS fragmentumok szekvenálása és a szekvenciák elemzése

***In vitro* gombaellenes szerekkel szembeni érzékenység vizsgálata:**

- E-teszt módszer

Aflatoxin-termelő képesség vizsgálata:

- High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
- Thin Layer Chromatography (TLC)

Genetikai variabilitás vizsgálata:

- UP-PCR analízis
- Mikroszatellit analízis

Filogenetikai analízis:

- Szekvenciák illesztése (MAFFT program v7.266, MEGA6)
- Törzsfák elkészítése (MAEGA6, RAxML)
- UP-PCR analízis során nyert adatokból a PhylTools program segítségével számoltuk ki a genetikai távolságokat
- A mikroszatellit analízis során nyert adatokból Microsatellite Toolkit program segítségével számoltuk ki a genetikai távolságokat

Eredmények

1. Potenciális aflatoxin-termelő *Aspergillus* izolátumok izolálása és szekvencia alapú azonosítása

Munkánk során 194 Dél-Indiából, Magyarországról, Horvátországból, valamint Szerbiából származó, morfológiai vizsgálatok alapján az *A. flavus* fajhoz sorolt izolátumok kalmodulin szekvencián alapuló fajmeghatározását végeztük el. A fajazonosítást követően 193 izolátumot soroltunk az *Aspergillus* nemzetség *Flavi* szekciójába, melyek közül 182 izolátum tartozott az *A. flavus*, 5 az *A. tamarii*, 1 pedig az *A. pseudotamarii* fajokba, míg 1 izolátumot *A. terreus*-ként azonosítottunk, ami az *Aspergillus* nemzetség *Terrei* szekciójába tartozik. Az *A. pseudotamarii*-t elsőként azonosítottuk mint humán keratitiszt előidéző fajt (Baranyi és mtsi. 2013a). Az *A. pseudotamarii* az *A. flavus*-hoz hasonlóan csak B-típusú aflatoxinok előállítására volt képes. Egy dél-indiai fertőzött kókuszdióról azonosított izolátumot az *A. minisclerotigenes* fajba soroltunk, amely B- és G-típusú aflatoxinok előállítására is képes volt. Az *A. flavus* izolátumok mellett horvát beltéri levegőből 2 *A. parasiticus* izolátumot, magyar sajtmintáról 1 *A. nomius*, míg szerb kukoricaszemekről 1 *A. pseudonomius* izolátumot azonosítottunk. Ezen izolátumok szintén képesek voltak a B-típusú aflatoxinok mellett G-típusú aflatoxinok előállítására is. Fontos megjegyezni, hogy az *A. nomius* és *A. pseudonomius* fajok közép-európai előfordulását elsőként írtuk le (Baranyi és mtsi. 2015a).

2. Klinikai izolátumok gombaellenes szerekkel szembeni érzékenységének vizsgálata

Az *Aspergillus* nemzetségbe számos opportunista humánpatogén faj is tartozik, melyek a különböző klinikumban alkalmazott gombaellenes szerekre nézve rendkívül eltérő érzékenységet mutathatnak. Munkánk során a gombaellenes szerekkel szembeni érzékenység vizsgálatát a mikrodilúciós módszer egyik alternatívájaként alkalmazható módszer, az E-teszt segítségével végeztük el 29 indiai klinikai forrásból származó törzs bevonásával. A vizsgált izolátumok között 24 *A. flavus*, 4 *A. tamarii* és 1 *A. pseudotamarii* szerepelt. A vizsgálat során 3 echinokandit (mikafungin, anidulafungin és kaszpofungin), 4 azolt (itrakonazol, posakonazol, vorikonazol és flukonazol), valamint a polién amfotericin B-t alkalmaztuk. A vizsgált izolátumok közel azonos mértékben voltak érzékenyek a különböző echinokandinokkal szemben, habár minden esetben mikrokolóniák jelentek meg a gátlási zónákon belül. Az amfotericin B-vel szembeni érzékenység vizsgálatakor megállapítottuk, hogy az *A. tamarii* és az *A. pseudotamarii* izolátumok nagyobb érzékenységet mutattak az *A. flavus* fajba sorolt

izolátumokkal szemben. Az azolok közül a flukonazol hatástalannak bizonyult a vizsgált törzsekre. A triazolokkal szembeni érzékenységi vizsgálatok során az *A. tamarii* izolátumok esetében tapasztaltuk a legalacsonyabb MIC értékeket, míg az *A. pseudotamarii* és az *A. flavus* izolátumok esetében közel azonos MIC értékeket határoztunk meg, melyek esetében a posakonazol és a vorikonazol bizonyultak a leghatékonyabbnak. Eredményeinket szakirodalmi adatokkal összevetve megállapítottuk, hogy az E-teszt módszer megfelelő segítség lehet a klinikumban a hatékony gombaellenes terápia kiválasztásában.

3. Az izolátumok aflatoxin-termelő képességének vizsgálata

Az izolátumok aflatoxin-termelő képességének vizsgálatakor azt tapasztaltuk, hogy a Dél-Indiából származó klinikai *A. flavus* izolátumok mintegy 47%-a, míg a környezeti izolátumok 50%-a bizonyult aflatoxin-termelőnek, ugyanakkor a magyar, szerb és horvát minták közül csak igen kevés (összesen 3) rendelkezett ezzel a tulajdonsággal. A magyar sajtmintáról származó *A. nomius*, a szerb kukoricáról származó *A. pseudonomius* és a két azonosított *A. parasiticus* izolátum eltérő arányban és mennyiségben termelt B-típusú aflatoxinok mellett G-típusú aflatoxinokat is az alkalmazott inkubációs hőmérséklet és tápközeg függvényében. Munkánk során megállapítottuk, hogy a vizsgálatainkba bevont *A. flavus* törzsek közül elsősorban az Indiából származók képesek aflatoxinokat termelni, míg a magyar, szerb vagy horvát minták közül csak igen kevés rendelkezett ezzel a tulajdonsággal. Ennek hátterében elsősorban az eltérő földrajzi származás és éghajlati tényezők állhatnak. Habár az általunk vizsgált európai izolátumok nem állítottak elő aflatoxinokat, Európa számos országában már olykor az Európai Uniós határértékeket meghaladó aflatoxin-szennyezettségről is beszámoltak különböző gabonafélékben és tejtermékekben. Az aflatoxin-termelő képességben tapasztalt különbségek hátterében az állhat, hogy a vizsgálatainkba bevont európai izolátumok valószínűleg az *A. flavus* populáció azon részéből származtak, amelyek valamilyen nonszensz mutáció következtében nem képesek aflatoxinokat előállítani. Ezért további vizsgálatokat tervezünk Európából és különösen Magyarországról, gabonafélékről származó *A. flavus* izolátumok bevonásával az aflatoxin-termelő képesség hátterének tisztázására.

Néhány izolátum esetén vizsgáltuk a különböző tenyésztési körülmények aflatoxin-termelésre gyakorolt hatását. A YES tápoldat esetén eltérő inkubációs hőmérsékleteket (25, 30 és 35 °C), valamint 35 °C-os inkubációs hőmérséklet mellett az emberi szervezethez hasonló körülményeket imitáló tápközegeket (BHI és RPMI) alkalmaztunk. A vizsgálatokba 3 klinikai forrásból származó *A. flavus*, két *A. parasiticus* és egy-egy *A. nomius*, *A. pseudonomius*, *A.*

minisclerotigenes és *A. pseudotamarii* izolátumot vontunk be. Összességében megállapítottuk, hogy az *A. parasiticus* esetében 25 °C-on, míg a többi vizsgált izolátum esetében 30 °C-os inkubációs hőmérsékleten mértük a legmagasabb aflatoxin mennyiséget. Az emberi szervezethez hasonló körülmények vizsgálatára használt BHI és RPMI tápközegekben a vizsgált izolátumok többsége nem vagy csak nagyon kis mennyiségben termeltek aflatoxinokat, kivételt csak az *A. parasiticus* és *A. minisclerotigenes* izolátumok képeztek.

4. Genetikai variabilitás vizsgálata UP-PCR és mikroszatellit-analízissel

A genetikai variabilitás vizsgálatához az alkalmazott UP-PCR analízis és a mikroszatellit-analízis során nyert adatokat külön-külön és együtt is vizsgáltuk. A mikroszatellit analízis során nyert adatok filogenetikai vizsgálatát követően nem tapasztaltuk az egyes populációk teljes szeparációját. Azonban a szerb kukoricáról, illetve a magyar és horvát beltéri levegőből származó izolátumok bizonyos tagjai különálló kládot alkottak, viszont az Indiából származó izolátumok egymással keveredve fordultak elő. A UP-PCR analízis során nyert adatok filogenetikai vizsgálatát követően már az egyes populációk földrajzi származás szerinti szeparációját figyeltük meg. A genetikai variabilitás további vizsgálatához a kalmodulin szekvencia adatokat, emellett a UP-PCR analízis és a mikroszatellit-analízis során nyert adatokat együtt vizsgáltuk. A filogenetikai analízis alapján a magyar és horvát beltéri levegőből és a szerb kukoricáról származó izolátumok magas *bootstrap* értékekkel különültek el az Indiából, klinikai és környezeti forrásból származó izolátumoktól. Habár az indiai izolátumoknál alacsony támogatottsági értékeket kaptunk, a törzsfán mind a négy populáció jól elkülönülő kládokat alkotott.

5. Párosodási típus gének vizsgálata

A korábban kizárólag ivartalanul szaporodónak vélt *A. flavus* esetében is bebizonyították, hogy képes ivaros szaporodásra is, ezért meghatároztuk a vizsgálatainkba bevont *A. flavus* izolátumok által hordozott párosodási típus (*MAT*) géneket is specifikus primer párok alkalmazásával. A *MAT1-1* esetén egy 396 bp méretű szakaszt, míg a *MAT1-2* allél esetén egy 270 bp méretű szakaszt szaporítottunk fel, melyek méretükben megegyeztek a szakirodalmi adatokkal. A vizsgált izolátumokat a közvetlen izolálási helyek szerint csoportosítva a *MAT1-1* allél jelenléte volt a domináns minden csoportban, egyedüli kivételt a magyar klinikai forrásból származó izolátumok képeztek. A vizsgálat során 9 esetben azt tapasztaltuk, hogy az

adott izolátum mindkét *MAT* allélt hordozta, amely az *A. flavus* izolátumok keresztezésekor már korábban is tapasztalt heterokariózis meglétét támasztja alá.

Összefoglalás

1. 194 izolátum kalmodulin szekvencia alapon történő fajmeghatározását végeztük el, melyek közül 182 izolátum tartozott az *A. flavus*, 5 az *A. tamarii*, 1 az *A. pseudotamarii,* 1 az *A. minisclerotigenes*, 1 az *A. pseudonomius*, 1 az *A. nomius* és 2 az *A. parasiticus* fajokba.
2. Az *A. pseudotamarii*-t elsőként azonosítottuk, mint humán keratitiszt előidéző fajt, az *A. nomius* és *A. pseudonomius* fajok közép-európai előfordulását elsőként írtunk le.
3. A Dél-Indiából származó klinikai és környezeti *A. flavus* izolátumok közel 50%-a bizonyult aflatoxin-termelőnek, ugyanakkor a magyar, szerb, illetve horvát minták közül összesen csak 3 rendelkezett aflatoxin-termelő képességgel.
4. *A. nomius*, *A. pseudonomius*, és *A. parasiticus* izolátumok eltérő arányban és mennyiségben B-típusú aflatoxinok mellett G-típusú aflatoxinokat is termeltek az alkalmazott inkubációs hőmérséklet függvényében.
5. BHI és RPMI tápközegekben az vizsgált izolátumok nem, vagy csak nagyon kis mennyiségben termeltek aflatoxinokat (kivétel: *A. minisclerotigenes* és *A. parasiticus* RPMI tápoldatban).
6. A különböző gombaellenes szerekkel szemben az *A. flavus*, *A. tamarii* és *A. pseudotamarii* izolátumok eltérő érzékenységet mutattak, echinokandinok alkalmazása során mikrokolóniák jelentek meg a gátlási zónákon belül.
7. A genetikai variabilitás vizsgálatához a kalmodulin szekvencia adatok, a UP-PCR analízis és a mikroszatellit-analízis során nyert adatok együttes vizsgálata során a törzsfán mind a négy populáció jól elkülönülő kládokat alkotott. Az európai izolátumok magas bootstrap értékekkel különültek el az Indiából származó mintáktól.
8. A párosodási típus gének jelenlétének vizsgálatakor megállapítottuk, hogy a *MAT1-1* idiomorf jelenléte volt a domináns, egyedüli kivételt a magyar klinikai forrásból származó izolátumok képeztek, ahol a *MAT1-2* dominált.
9. A vizsgálat során összesen 9 esetben tapasztaltuk, hogy az adott izolátum mindkét *MAT* allélt hordozta, amely a heterokariózis meglétét támasztja alá.

A dolgozat alapját képező publikációk

Referált folyóiratban megjelent publikációk

Baranyi N, Jakšić Despot D, Palágyi A, Kiss N, Kocsubé S, Szekeres A, Kecskeméti A, Bencsik O, Vágvölgyi C, Šegvić Klarić M, Varga J. Identification of *Aspergillus* species in Central Europe able to produce G-type aflatoxins. *Acta Biol Hung* 2015, 66: 339-347. ***IF***$_{2014}$: 0,589

Baranyi N, Kocsubé S, Szekeres A, Raghavan A, Narendran V, Vágvölgyi C, Panneer Selvam K, Babu Singh YR, Kredics L, Varga J, Manikandan P. Keratitis caused by *Aspergillus pseudotamarii*. *Med Mycol Case Rep* 2013a, 2: 91-94.

Baranyi N, Kocsubé S, Vágvölgyi C, Varga J. Current trends in aflatoxin research. *Acta Biol Szeged* 2013b, 57: 95-107.

Varga J, Szigeti G, **Baranyi N**, Kocsubé S, O'Gorman C M, Dyer P S.(2014) *Aspergillus*: Sex and Recombination. *MYCOPATHOLOGIA* 178: (5-6) pp. 349-362. ***IF***$_{2014}$: 1.528

A dolgozat témájához kapcsolódó konferencia összefoglalók:

1. **Baranyi N**, Samu A, Kredics L, Manikandan P, Kocsubé S, Varga J. (2012) Indiai szemfertőzésekből származó *Aspergillus* izolátumok fajszintű azonosítása és genetikai variabilitásának vizsgálata. *MIKOLÓGIAI KÖZLEMÉNYEK-CLUSIANA* 51:(1) *pp. 119-120.*

2. **Baranyi N**, Berki A, Tóth B, Török O, Kótai É, Varga J. (2012) Potenciális aflatoxin termelő *Aspergillus flavus* izolátumok azonosítása hazai búzán. *MIKOLÓGIAI KÖZLEMÉNYEK-CLUSIANA* 51:(1) *pp. 118-119.*

3. **Baranyi N**, Szigeti G, Kocsubé S, Győri T, Tóth B, Török O, Háfra E, Pálfi X, Kótai É, Varga J. (2012) Occurence of mycotoxigenic *Aspergillus* species on agricultural products in Hungary. International Conference on Science and Technique in the Agri-Food Business, ICoSTAF 2012. *p. 22.*

4. Manikandan P, **Baranyi N**, Varga J, Kocsubé S, Siddharthan S, Narendran V, Vágvölgyi C, Panneerselvam K, Singh RB, Kredics L. (2012) *Aspergillus pseudotamarii* keratitis: A first case report from a tertiary care eye hospital, Coimbatore, South India. 18th Congress of the

International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) 2012. *MYCOSES* 55:(Suppl. 4) *pp. 196-197.*

5. **Baranyi N**, Samu A, Kocsubé S, Szekeres A, Kredics L, Manikandan P, Varga J. (2012) Molecular identification and polyphasic characterization of *Aspergillus* isolates came from keratitis cases from India (Indiai szemfertőzésekből származó *Aspergillus* izolátumok fajszintű azonosítása és genetikai variabilitásának vizsgálata). Magyar Mikrobiológiai Társaság 2012. évi Nagygyűlése. Absztraktfüzet *p.3.*

6. **Baranyi N**, Samu A, Kocsubé S, Szekeres A, Kredics L, Palanisamy M, Varga J. (2013) Molecular identification and polyphasic characterization of Aspergillus isolates came from keratitis cases from India. *ACTA MICROBIOLOGICA ET IMMUNOLOGICA HUNGARICA* 60:(S) pp. 5-6.

7. **Baranyi N**, Samu A, Kocsubé S, Szekeres A, Kredics L, Manikandan P, Varga J. (2013) Molecular identification and genetic variability of Aspergillus isolates came from keratitis cases from India. 15th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and Health with satellite event LACREMED Conference.

8. Varga J, Kocsubé S, Szigeti G, **Baranyi N,** Varga M, Mesterházy Á, Tóth B. (2013) The role of Aspergilli in mycotoxin contamination of agricultural products in Central Europe in view of climate change. 15th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and Health with satellite event LACREMED Conference.

9. Tóth B, Török O, Pálfi X, Toldi Tóth É, Mesterházy Á, **Baranyi N**, Kocsubé S, Varga J. Occurrence of mycotoxin producing fungi and mycotoxins on cereals in Hungary. 20th Jubilee International Conference KRMIVA 2013. Abstractbook p. 24.

10. **Baranyi N**, Kocsubé S, Tóth B, Palágyi A, Szekeres A, Pál R, Szarvas C, Győri T, Varga J, Vágvölgyi C (2013) Identification of potential mycotoxin producing Aspergilli on agricultural products in Hungary. Power of microbes in industry and environment 2013. Abstractbook p. 91.

11. Varga J, Szigeti G, Kocsubé S, **Baranyi N**, Török O, Pálfi X, Tóth B (2013) Occurrence of black Aspergilli on agricultural products and as human pathogens in Hungary. THE 5th INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETING MYCOLOGY, MYCOTOXICOLOGY AND MYCOSES. Abstractbook O-12.

12. **Baranyi N**, Kocsubé S, Szigeti G, Tóth B, Varga M, Palágyi A, Vágvölgyi C, Varga J (2013) Molecular identification of mycotoxin producing Aspergilli in agricultural products in Hungary. A Magyar tudomány napja Erdélyben. A velünk élő tudomány. ETK-13, Kolozsvár, Románia, 2013. nov. 22-23, p. 7.

13. **Baranyi N**, Kocsubé S, Raghavan A, Narendran V, Vágvölgyi C, Selvam KP, Singh YRB, Kredics L, Varga J, Leitgeb B, Manikandan P. (2014) Molecular identification and antifungal susceptibility of Aspergillus lentulus isolates came from keratitis cases from India. Abstracts of the tenth annual meeting of the Society for Indian Human and Animal Mycologists. (SIHAM). Abstractbook p. 45.

14. **Baranyi N**, Kocsubé S, Manikandan P, Šegvić Klarić M, Jakšić Despot D, Vágvölgyi C, Varga J (2014) Complex genetic variability testing of *Aspergillus flavus* isolates from four various habitats. In: A Magyar Mikrobiológiai Társaság 2014. évi Nagygyűlése és EU FP7 PROMISE Regional Meeting: Absztraktfüzet. p. 82.

15. **Baranyi N**, Kocsubé S, Varga J, Vágvölgyi Cs (2014) Molecular identification of Aspergilli from environmental sources from India. In: Cotoraci C, Ardelean A (szerk.) 16th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and Health: Book of Abstracts p. 30.

16. **Baranyi N.** (2014) Occurrenceand importance of Aspergilli in agricultural products and clinical sources. Acta Biologica Szegediensis 58:(1) *pp. 74-75.*

17. **Baranyi N**, Kiss N, Kocsubé S, Palágyi A, Szekeres A, Bencsik O, Kecskeméti A, Vágvölgyi C, Varga J. (2015) Presence of G-type aflatoxin producing *Aspergillus* species in Central Europe. In: Paulik E (szerk.) 17th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregional Conference on Environment and Health: Program and Abstracts 78 p.

Egyéb referált folyóiratban megjelent közlemények:

1. Dobolyi C, Sebők F, Varga J, Kocsubé S, Szigeti G, **Baranyi N**, Szécsi Á, Lustyik G, Micsinai A, Tóth B, Varga M, Kriszt B, Kukolya J. (2011) Aflatoxin-termelő *Aspergillus flavus* törzsek előfordulása hazai kukorica szemtermésben. *NÖVÉNYVÉDELEM* 47: *pp. 125-133.*

2. Dobolyi C, Sebők F, Varga J, Kocsubé S, Szigeti G, **Baranyi N**, Szécsi Á, Tóth B, Varga M, Kriszt B, Szoboszlay S, Krifaton C, Kukolya J. (2013) Occurrence of aflatoxin producing

Aspergillus flavus isolates in maize kernel in Hungary. Acta Alimentaria 42: (3) *pp. 451-459.* (*DOI: 10.1556/AAlim.42.2013.3.18*) ***IF***$_{2012}$: 0.475

3. Varga J, Kerepes L, Kocsubé S, Szigeti G, **Baranyi N**, Vágvölgyi C. (2013) Examination of the diversity of indoor molds in a Hungarian student hostel. *ACTA BIOLOGICA SZEGEDIENSIS 57:* (1) pp. 21-24.

4. Kocsubé S, Varga J, Szigeti G, **Baranyi N,** Suri K, Tóth B, Toldi É, Bartók T, Mesterházy Á. (2013) *Aspergillus* species as mycotoxin producers in agricultural products in Central Europe. *ZBORNIK MATICE SRPSKE ZA PRIRODNE NAUKE / PROCEEDINGS OF NATURAL SCIENCES* 124: pp. 13-25.

5. **Baranyi N,** Kocsubé S, Kiss N, Palágyi A, Varga M, Tóth B, Varga J. (2014) Identification of potential mycotoxin producing fungi on agricultural products in Hungary and Serbia. *ACTA BIOLOGICA SZEGEDIENSIS* 58:(2) pp. 167-170.

6. Varga J, Kocsubé S, Szigeti G, **Baranyi N**, Vágvölgyi C, Despot DJ, Magyar D, Meijer M, Samson RA, Klarić MS (2014) Occurrence of black Aspergilli in indoor environments of six countries. *ARHIV ZA HIGIJENU RADA I TOKSIKOLOGIJU / ARCHIVES OF INDUSTRIAL HYGIENE AND TOXICOLOGY* 65:(2) pp. 219-223. ***IF***$_{2014}$: 0.932

7. **Baranyi N,** Kocsubé S, Varga J. (2015) Aflatoxins: Climate change and biodegradation. *Current Opinion in Food Science* 5: pp. 60-66.

8. Kredics L, Narendran V, Shobana CS, Vágvölgyi C, Manikandan P, Varga J, Galgóczy L, Kocsubé S, Németh TM, Papp T, Homa M, **Baranyi N**, Szekeres A, Körmöczi P, Krizsán K, Anita R, Revathi R, Gomathi P, Hassan AS, Singh YRB, Mythili A, Selvam KP, Dóczi I, Leitgeb B. (2015) Filamentous fungal infections of the cornea: A global overview of epidemiology and drug sensitivity. *MYCOSES 58:(*4) pp. 243-260. ***IF***$_{2014}$: 2.239

Összesített impakt faktor: 5,763

Társszerzői nyilatkozat

Kijelentem, hogy Baranyi Nikolett szerepe meghatározó jelentőségű volt a

Baranyi N, Jakšić Despot D, Palágyi A, Kiss N, Kocsubé S, Szekeres A, Kecskeméti A, Bencsik O, Vágvölgyi C, Šegvić Klarić M, Varga J*. Identification of *Aspergillus* species in Central Europe able to produce G-type aflatoxins. *Acta Biol Hung* 2015, 66: 339-347.

Baranyi N, Kocsubé S, Szekeres A, Raghavan A, Narendran V, Vágvölgyi C, Panneer Selvam K, Babu Singh YR, Kredics L, Varga J*, Manikandan P. Keratitis caused by *Aspergillus pseudotamarii*. *Med Mycol Case Rep* 2013a, 2: 91-94.

Baranyi N, Kocsubé S, Vágvölgyi C, Varga J*. Current trends in aflatoxin research. *Acta Biol Szeged* 2013b, 57: 95-107.

Varga J*, Szigeti G, **Baranyi N**, Kocsubé S, O'Gorman C M, Dyer P S.(2014) *Aspergillus*: Sex and Recombination. *MYCOPATHOLOGIA* 178: (5-6) pp. 349-362. $\boldsymbol{IF}_{2014}$: 1.528

címmel megjelent közleményekben, így az értekezésben és a publikációkban közölt eredményeket tudományos fokozat (Ph.D.) megszerzésére nem használtuk fel és ezt a jövőben sem fogjuk tenni.

*felelős szerző

Szeged, 2016. március 16.

…….

Dr. Varga János