

Sejtről sejtre: szegedi kutatók új módszere mutatja meg, mitől lehet veszélyes egy baktérium

Miért lehet az egyik baktériumtörzs veszélyesebb a másikinál, és honnan tudjuk, hogy egy gyógyszer valóban kevésbé veszélyessé teszi-e a kórokozókat? Szegedi kutatók új, gépi tanuláson alapuló módszere, a MALVINA sejtről sejtre mutatja meg, hogyan jutnak be a baktériumok az emberi sejtekbe, milyen károsodást okoznak, és hogyan változik a viselkedésük más baktériumok vagy gyógyszerek jelenlétében. A nagy áteresztőképességű módszer a jövőben veszélyes baktériumtörzsek felismerésében, gyógyszerjelöltek vizsgálatában és új probiotikus megközelítések fejlesztésében is használható lehet.

Ha egy baktériumról el akarjuk dönteni, mennyire veszélyes, elsőre kézenfekvőnek tűnik a kérdés: el lehet-e pusztítani? A baktériumok és az antibiotikumok vizsgálatában az egyik alapvető kérdés hagyományosan az, hogy egy baktérium képes-e növekedni egy adott kezelés mellett. A baktérium vagy növekszik, vagy nem. A gyógyszer vagy megállítja, vagy nem.

Csak hogy egy fertőzés nem pusztán túlélési verseny. Az is számít, hogyan viselkednek a baktériumok az emberi sejtek közelében. Bejutnak-e a sejtekbe? Sok sejtet érintenek, vagy néhányban halmozódnak fel nagy mennyiségben? Okoznak-e olyan DNS-károsodást, amely hosszabb távon gyulladáshoz, szövetkárosodáshoz vagy akár daganatos folyamatokhoz kapcsolódhat?

Ezeknek a kérdéseknek a vizsgálatára fejlesztettek ki új rendszert a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont és a Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ (HCEMM) kutatói. A módszer neve [MALVINA, a Machine Learning-Based Virulence Interaction Analysis](#) rövidítése. A rendszer fluoreszcensen megjelölt baktériumokat azonosít az emberi sejtekben, majd gépi tanulással elemzi a mikroszkópos képeket. Így egyszerre mérhető, hogy a baktériumok milyen hatékonyan jutnak be a sejtekbe, mennyire halmozódnak fel bennük, és milyen DNS-károsodást váltanak ki.

„A módszer egyik ereje, hogy sejtről sejtre látjuk a fertőzés részleteit. Meg tudjuk különböztetni, hogy sok sejtbe jut be kevés baktérium, vagy néhány sejtben halmozódik fel nagy mennyiség, és közben azt is látjuk, milyen károsodást okoznak” – mondta

Bognár Bence, a tanulmány egyik első szerzője.

A MALVINA újdonsága nem egyszerűen abban rejlik, hogy részletesebb képeket készít a fertőzött sejtekről. A módszer azt változtatja meg, milyen kérdéseket lehet feltenni a baktériumok veszélyességéről. Eddig sokszor külön vizsgálták, hogy egy baktérium milyen hatékonyan jut be a sejtekbe, és milyen választ vagy károsodást vált ki bennük. A MALVINA ezeket a folyamatokat egyedi sejtek szintjén kapcsolja össze. Ha pedig a baktériumtörzs genetikai háttere is ismert, a megfigyelt viselkedés a genetikai eltérésekkel is összeköthető.

Ez azért fontos, mert ugyanaz a baktériummennyiség egészen más fertőzési képet jelenthet. Lehet, hogy a baktériumok sok sejtbe jutnak be, de minden sejtbe csak kevesen. Az is lehet, hogy csupán néhány sejt fertőződik, azokban viszont sok baktérium halmozódik fel. Egy átlagoló mérés ezt a két helyzetet könnyen hasonlónak mutathatja. A MALVINA viszont sejtről sejtre vizsgálja a fertőzést, ezért láthatóvá teszi ezeket a különbségeket.

„A kísérletek során az volt különösen izgalmas, hogy ugyanazon baktériumtörzs mellett is nagyon eltérően viselkedhetnek az egyes gazdasejtek. A módszerünk lehetővé tette, hogy ezeket a sejtről sejtre jelentkező különbségeket ne csak lássuk, hanem számszerűsítsük is” – mondta **Kovács Terézia**, a tanulmány egyik első szerzője.

Nem minden baktérium ugyanúgy veszélyes

A kutatók először négyféle *E. coli* baktériumtörzsen próbálták ki a módszert. Volt köztük ártalmatlan laboratóriumi törzs, betegségekhez társított, a sejtekbe hatékonyan bejutó törzs, valamint olyan is, amely DNS-károsító toxint termel.

A MALVINA megmutatta, hogy ezek nagyon eltérően viselkednek: van, amelyik sok sejtbe jut be, van, amelyik kevesebb sejtben halmozódik fel, és van, amelyik közben jelentősebb DNS-károsodást is okoz. Különösen kitűnt egy vastagbél-daganatos mintából izolált, daganatos folyamatokkal összefüggésbe hozható baktériumtörzs. Erős inváziós képességet mutatott: hatékonyan bejutott az emberi sejtek belsejébe, ott felhalmozódott, és közben DNS-károsodást is okozott.

„A módszer különlegessége, hogy ugyanabban az egyedi sejtben látjuk, mennyi baktérium jutott be, és közben azt is, milyen károsodást szenvedett a gazdasejt. Ez sokkal pontosabb képet ad a fertőzés következményeiről” – nyilatkozta **Juhász Szilvia**, a HCEMM Rák Mikrobiom Csoport vezetője, a tanulmány megosztott utolsó szerzője.

Amikor a baktériumok egymás viselkedését is befolyásolják

A baktériumok azonban ritkán élnek egyedül. A bélben, a nyálkahártyákon vagy egy fertőzött szövetben számos mikroba él egymás mellett, amelyek egymás viselkedésére is hatással lehetnek. A kutatók ezért azt is megvizsgálták, hogyan változik egy baktériumtörzs viselkedése, ha egy másik törzsszel együtt kerül az emberi sejtekre.

A különbség jelentős lehetett. Egy erősen invazív, gyulladásos bélbetegséggel kapcsolatba hozott *E. coli* törzs például elősegítette egy alapvetően ártalmatlan laboratóriumi törzs bejutását a sejtekbe. Mintha az egyik baktérium kinyitna egy ajtót, amelyen a másik is átjuthat. Más esetekben viszont versengés jelent meg: egy genotoxikus, vagyis DNS-károsító törzs képes volt visszafogni más, nem genotoxikus, de invazív törzsek sejtekbe jutását.

A colibactin egyes bélbaktériumok által termelt DNS-károsító anyag. A kutatók ezért arra is kíváncsiak voltak, hogy kizárólag az emberi sejtekre hat-e, vagy a baktériumok közötti versenyben is szerepet játszhat. Amikor kiiktatták a colibactintermelést, a baktérium kevésbé károsította az emberi sejteket, és riválisainak sejtekbe jutását is kevésbé tudta visszaszorítani. Ez jól példázza a kutatás egyik fontos eredményét: egy baktérium veszélyességét az is befolyásolhatja, milyen más mikrobák veszik körül.

Antibiotikum-paradoxon: kevesebb baktérium, mégis több fertőzött sejt

A kutatók ezután többféle vegyületet teszteltek, köztük antibiotikumokat és olyan szereket is, amelyek az emberi sejtek működésére hathatnak. Arra voltak kíváncsiak, hogyan változik a baktériumok viselkedése, amikor gyógyszerekkel találkoznak.

Az egyik legmeglepőbb eredmény az volt, hogy egy gyógyszer hiába pusztítja el a baktériumok 99.9%-át, a megmaradó baktériumok még veszélyesebben viselkedhetnek. Egyes kezelések mellett kevesebb baktérium maradt életben, mégis több emberi sejtet fertőztek meg. Ezért nem elég csak azt nézni, hány baktérium pusztul el – azt is vizsgálni kell, hogyan változik a viselkedésük.

A DNS-károsodásnál még fontosabb, hogy ne csak az átlagos változást nézzük. Ha egy kezelés után kisebb károsodást látunk, nem mindegy, hogy azért, mert kevesebb baktérium maradt életben, vagy azért, mert a túlélő baktériumok kevésbé károsítják a sejteket. A MALVINA ezt a különbséget is segít szétválasztani, mert ugyanabban a sejtben méri a baktériumok jelenlétét és a sejtkárosodást. Így egy gyógyszerrel nemcsak azt láthatjuk, mennyire pusztítja a baktériumokat, hanem azt is, hogy megváltoztatja-e azt, ahogyan a túlélők baktériumok hatnak az emberi sejtekre.

Ez a gyógyszerfejlesztésben különösen fontos lehet: a MALVINA megmutathatja, ha egy baktérium jelenléte felerősíti egy gyógyszer emberi sejtekre gyakorolt toxicitását, de azt is, ha egy kezelés nemcsak elpusztítja a baktériumokat, hanem csökkenti azok sejtkárosító hatását is. Így olyan hatások is láthatóvá válhatnak, amelyek a baktériumokat vagy az emberi sejteket külön vizsgálva rejtve maradnának.

Mire lehet jó mindez?

A MALVINA egyik gyakorlati előnye, hogy **nagy számú egyedi sejt automatizált elemzésére képes**. Ez lehetővé teszi, hogy ne néhány kiválasztott mikroszkópos képből kelljen következtetni, hanem akár sejtek millióinak viselkedését lehessen összehasonlítani különböző baktériumtörzsek és kezelések mellett.

Ez több területen is hasznosítható lehet. **Segíthet korábban kiszűrni azokat a baktériumtörzseket, amelyek különösen hatékonyan jutnak be emberi sejtekbe vagy erős sejtkárosodást okoznak. Nagy áteresztőképességű vizsgálatokban egyszerre sok gyógyszerjelölt hatása hasonlítható össze, és olyan vegyületek is kereshetők, amelyek csökkentik a baktériumok károsító képességét. A módszer emellett olyan hasznos baktériumok azonosításában is szerepet kaphat, amelyek képesek visszaszorítani veszélyesebb törzsek viselkedését.**

„A MALVINA abban hoz újat, hogy a sejtről sejtre történő elemzést nagy áteresztőképességű vizsgálatokkal kapcsolja össze. Ez a jövőben segíthet a különösen veszélyes baktériumtörzsek korai felismerésében, gyógyszerjelöltek gyors szűrésében, illetve olyan probiotikus baktériumok azonosításában, amelyek képesek csökkenteni egy kórokozó virulenciáját. Vagyis nemcsak azt kérdezhetjük, hogy mi pusztítja el a baktériumot, hanem azt is, hogy mitől válhat kevésbé veszélyessé” – fogalmazott **Lázár Viktória**, a HUN-REN SZBK Lendület Antibiotikum Hatások Rendszerbiológiája Kutatócsoport vezetője, a tanulmány megosztott utolsó szerzője.

A lehetséges alkalmazások így a **veszélyes baktériumtörzsek azonosításától a gyógyszerfejlesztésen és toxicitásvizsgálaton át a probiotikumok kereséséig** terjedhetnek. A kutatók célja, hogy a baktériumok számának mérése mellett azok tényleges sejt szintű viselkedését is figyelembe lehessen venni. A MALVINA módszer jelenleg szabadalmi eljárás alatt áll.

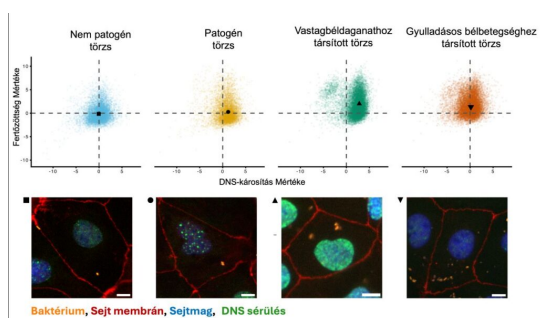
A rendszer működéséhez kulcsfontosságú volt az automatizált képelemzés is. Bognár Bence a Kooperatív Doktori Program ösztöndíjasaként **Horváth Péterrel** és a Single-Cell Technologies munkatársaival együttműködve dolgozott a képelemzési és gépi tanulási megközelítések

alkalmazásán.

A fertőzés tehát nem egyszerű számháború. A baktériumok viselkedését alakíthatja, milyen mikrobák veszik körül őket, milyen gyógyszerekkel találkoznak, és milyen választ váltanak ki az emberi sejtekből. **A MALVINA ezt a korábban nehezen hozzáférhető sejtszintű történetet teszi láthatóvá, mérhetővé és nagy léptékben összehasonlíthatóvá.**

Sajtókapcsolat:

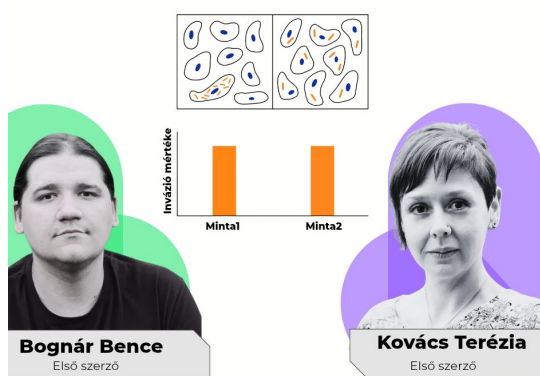
- Siklós László tudományos titkár, kommunikációs referens, kutatóegység-vezető
- +36 62 599 763
- tudomanyos.titkarsag@brc.hu



© Szegedi Biológiai Kutatóközpont

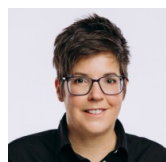
A MALVINA különböző baktériumtörzsek fertőzési mintázatát és az általuk kiváltott gazdasejt-választ hasonlítja össze egyedi sejtek szintjén. A mikroszkópos képekből számszerűsíthető, hogy az egyes törzsek milyen hatékonyan fertőzik meg a sejteket, és mekkora DNS-károsodást okoznak. A több millió egyedi emberi sejt mérési adatain alapuló grafikonok szemléltetik a fertőzés és a gazdasejt-károsodás közötti különbségeket, feltárva az egyes baktériumtörzsek eltérő virulenciaprofilját.

Mi is az a bakteriális invázió?



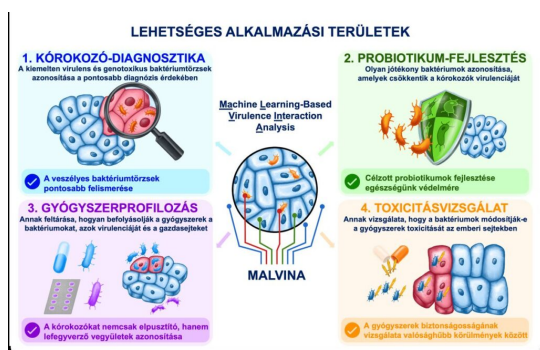
© Szegedi Biológiai Kutatóközpont

A képen balról jobbra: Bognár Bence, a tanulmány elsőszerzője, PhD hallgató a "Lendület" Antibiotikum Hatások Rendszerbiológiája Kutatócsoportban és Kovács Terézia, a tanulmány elsőszerzője, Posztdoktor kutató a "Lendület" Antibiotikum Hatások Rendszerbiológiája Kutatócsoportban.



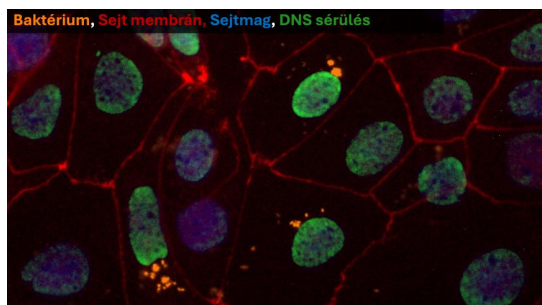
© Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Lázár Viktória, a tanulmány utolsószerzője, a HUN-REN SZBK „Lendület” Antibiotikum Hatások Rendszerbiológiája Kutatócsoport vezetője, a Lendület Program és az EMBO Installation Grant nyertese.

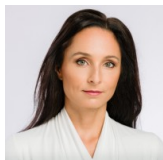


© Szegedi Biológiai Kutatóközpont

A MALVINA egy gépi tanuláson alapuló, egysejtszintű módszer, amely egyszerre vizsgálja a baktériumok viselkedését, az emberi sejtek választ és ezek kölcsönhatásait. A módszer új lehetőségeket nyithat a kórokozók azonosításában, a gyógyszerfejlesztésben és a célzott probiotikumok felfedezésében. A módszer jelenleg szabadalmi eljárás alatt áll. Kredit: A koncepcionális ábra elkészítésében Koliger Enikő közreműködött.



© Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Genotoxikus, vastagbél-daganathoz társított baktériumtörzsszel fertőzött emberi sejtek mikroszkópos képe. A MALVINA egyedi sejtek szintjén kapcsolja össze a baktériumok jelenlétét az általuk kiváltott DNS-károsodással.



© Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Juhász Szilvia, a tanulmány utolsószerzője, a a HCEMM Rák Mikrobiom Csoport vezetője.

Eredeti tartalom: Szegedi Biológiai Kutatóközpont

Továbbította: Helló Sajtó! Üzleti Sajtószolgálat

Ez a sajtóközlemény a következő linken érhető el:

<https://hellosajto.hu/?p=33339>