

NKFIH 120220 pályázat záró szakmai beszámolója

Szerző: Kintses Bálint

Összefoglaló magyarul

Napjainkban kiemelt figyelem övezi az antimikrobiális peptidok (AMP-k) kutatását, mint bizonyos antibiotikum-rezisztens bakteriális fertőzések leküzdésének lehetséges új eszközeit. Nem zárható ki ugyanakkor, hogy az új gyógyszerjelölt AMP-kkel szemben is kialakulhat rezisztencia, ami komoly veszélyekkel járhat, mivel a folyamat káros hatással lehet immunrendszerünk működésére. Kutatásunk megmutatta, hogy melyek azok a legfontosabb tényezők, amik meghatározzák az AMP-kkel szembeni rezisztencia kialakulását, és ez alapján a baktériumok milyen evolúciós megváltozására lehet számítani, ha az AMP-k terápiás alkalmazása elkezdődik. Továbbá, munkánk megmutatja, hogy mely AMP molekulatípusok gyógyszerjelöltként történő továbbfejlesztése vezethet a legnagyobb valószínűséggel olyan gyógyszerhez, mely nem kompromitálná az immunrendszerünket, amennyiben kialakul a rezisztencia velük szemben. Felfedezéseinket nagy presztizsű tudományos folyóiratokban közzétettük, mint a Nature Microbiology és a Nature Communications folyóiratok. A pályázathoz kötődő fő publikációnkat a Nature magazin beválasztotta a legfontosabb témák közé, ami a 2019-es évben a bél mikrobiom kutatásában folyt. A pályázatban leírtak maradéktalanul megvalósultak.

Summary in English

Antimicrobial peptides (AMPs) are key effectors of the innate immune system and promising therapeutic agents. Yet, there is a risk that therapeutic AMPs will compromise our immune system by inducing evolutionary processes in bacteria that make them resistant not only to the therapeutic AMPs but also to our own immune system. Knowledge on how to design AMPs with minimal cross-resistance to human host-defense peptides remains limited. In our project, we systematically assessed how resistance to AMPs can develop in bacteria and what to expect if these molecules will be introduced into clinical practice. Furthermore, our studies showed the therapeutic use of which AMP molecules will minimize the risk of cross-resistance to human host peptides if resistance evolves against them. Our studies were published in high rank journals, such as Nature Microbiology and Nature Communications. Nature magazine selected our main study proposed in the present grant application among the most important topics that were published in 2019 in the research field of gut microbiome.

A pályázatban leírtak maradéktalanul megvalósultak. Részletes munkafolyamatokról az alábbiakat

1) Elvégeztük a pályázatban leírt kísérleteket. Elkészítettük a metagenomikai könyvtárakat, elvégeztük a hatásszűréseket, meghatároztuk a kinyert AMP- és

antibiotikum-rezisztenciagének szekvenciáit, és beazonosítottuk, hogy milyen fajokból jönnek. Összevetettük a mikrobiomban lévő AMP és antibiotikum rezisztens törzsek fajösszetételével, és így meghatároztuk, hogy milyen valószínűséggel fejeződik ki egy AMP- vagy antibiotikum-rezisztenciagén hatása horizontális gén transzfert követően az Escherichia coli fajban. A kísérletet elvégeztük Salmonella baktériummal is.

2) A kísérleteket kiegészítettük a pályázatban leírt komparatív genomikai analizissel. Meghatároztuk, hogy milyen AMP-rezisztenciagének terjednek a humán bélflórában és összehasonlítottuk terjedésüket antibiotikum-rezisztenciagének terjedésével.

3) A kapott eredményekből készítettünk egy kéziratot. A kézirat fő üzenete, hogy az AMP rezisztenciagének horizontális terjedése erős filogenetikai gátak nehezítik, ezért az immunrendszerünk evolúciós távlatban hatékony tudott maradni az AMP-ket semlegesítő rezisztenciagének ellenére sok fajjal szemben. A kézirat a Nature Microbiology folyóiratnál jelent meg.

4) A pályázatban leírt munka további nem várt eredményeket is hozott, illetve azokat más kísérletekkel is kiegészítettük. Így az eredményeket magasan jegyzett újságokban publikáltuk, mint PNAS folyóiratban, Nature Microbiology-ban és a Nature Structural and Molecular Biology, Nature Communications.

Publikációs lista:

1 [Chemical-genetic profiling reveals limited cross-resistance between antimicrobial peptides with different modes of action.](#)

Kintses B, Jangir PK, Fekete G, Számel M, Méhi O, Spohn R, Daruka L, Martins A, Hosseinnia A, Gagarinova A, Kim S, Phanse S, Csörgő B, Györkei Á, Ari E, Lázár V, Nagy I, Babu M, Pál C, Papp B.

Nat Commun. 2019 Dec 16;10(1):5731. doi: 10.1038/s41467-019-13618-z.

PMID: 31844052 **Free PMC article.**

2 [Integrated evolutionary analysis reveals antimicrobial peptides with limited resistance.](#)

Spohn R, Daruka L, Lázár V, Martins A, Vidovics F, Grézal G, Méhi O, Kintses B, Számel M, Jangir PK, Csörgő B, Györkei Á, Bódi Z, Faragó A, Bodai L, Földesi I, Kata D, Maróti G, Pap B, Wirth R, Papp B, Pál C.

Nat Commun. 2019 Oct 4;10(1):4538. doi: 10.1038/s41467-019-12364-6.

PMID: 31586049 **Free PMC article.**

3 [Rapid Evolution of Reduced Susceptibility against a Balanced Dual-Targeting Antibiotic through Stepping-Stone Mutations.](#)

Szili P, Draskovits G, Révész T, Bogár F, Balogh D, Martinek T, Daruka L, Spohn R, Vásárhelyi BM, Czikkely M, Kintses B, Grézal G, Ferenc G, Pál C, Nyerges Á.

Antimicrob Agents Chemother. 2019 Aug 23;63(9):e00207-19. doi: 10.1128/AAC.00207-19. Print 2019 Sep.

PMID: 31235632 **Free PMC article.**

4 [Phylogenetic barriers to horizontal transfer of antimicrobial peptide resistance genes in the human gut microbiota.](#)

Kintses B, Méhi O, Ari E, Számel M, Györkei Á, Jangir PK, Nagy I, Pál F, Fekete G, Tengölics R, Nyerges Á, Likó I, Bálint A, Molnár T, Bálint B, Vásárhelyi BM, Bustamante M, Papp B, Pál C.

Nat Microbiol. 2019 Mar;4(3):447-458. doi: 10.1038/s41564-018-0313-5. Epub 2018 Dec 17.

PMID: 30559406 **Free PMC article.**

5 [Evolutionary repurposing of a sulfatase: A new Michaelis complex leads to efficient transition state charge offset.](#)

Miton CM, Jonas S, Fischer G, Duarte F, Mohamed MF, van Loo B, Kintses B, Kamerlin SCL, Tokuriki N, Hyvönen M, Hollfelder F.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 31;115(31):E7293-E7302. doi: 10.1073/pnas.1607817115. Epub 2018 Jul 16.

PMID: 30012610 **Free PMC article.**

6 [Directed evolution of multiple genomic loci allows the prediction of antibiotic resistance.](#)

Nyerges Á, Csörgő B, Draskovits G, Kintses B, Szili P, Ferenc G, Révész T, Ari E, Nagy I, Bálint B, Vásárhelyi BM, Bihari P, Számel M, Balogh D, Papp H, Kalapis D, Papp B, Pál C.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jun 19;115(25):E5726-E5735. doi: 10.1073/pnas.1801646115. Epub 2018 Jun 5.

PMID: 29871954 **Free PMC article.**

7 [Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides.](#)

Lázár V, Martins A, Spohn R, Daruka L, Grézal G, Fekete G, Számel M, Jangir PK, Kintses B, Csörgő B, Nyerges Á, Györkei Á, Kincses A, Dér A, Walter FR, Deli MA, Urbán E, Hegedűs Z, Olajos G, Méhi O, Bálint B, Nagy I, Martinek TA, Papp B, Pál C.

Nat Microbiol. 2018 Jun;3(6):718-731. doi: 10.1038/s41564-018-0164-0. Epub 2018 May 24.

PMID: 29795541 **Free PMC article.**

8 [Cotranslational protein assembly imposes evolutionary constraints on homomeric proteins.](#)

Natan E, Endoh T, Haim-Vilmovsky L, Flock T, Chalancon G, Hopper JTS, Kintses B, Horvath P, Daruka L, Fekete G, Pál C, Papp B, Osz E, Magyar Z, Marsh JA, Elcock AH, Babu MM, Robinson CV, Sugimoto N, Teichmann SA. *Nat Struct Mol Biol.* 2018 Mar;25(3):279-288. doi: 10.1038/s41594-018-0029-5. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29434345 **Free PMC article.**

9 [Underground metabolism: network-level perspective and biotechnological potential.](#)

Notebaart RA, Kintses B, Feist AM, Papp B. *Curr Opin Biotechnol.* 2018 Feb;49:108-114. doi: 10.1016/j.copbio.2017.07.015. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28837944 Review.