

Folyamatban levő Ph.D. munkák

1.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Grexa István

Témacím: Intelligens mikroszkóp rendszerek fejlesztése

A kutatási téma leírása: A multicelluláris háromdimenziós (3D) sejt kultúrák (organoidok, sferoidok) várhatóan gyógyszer fejlesztési modellek lesznek, mert jobban modellezik adott betegségek élettanát mint a klasszikus 2 dimenziós (2D) sejt kultúrák. A projekt célja, olyan mikroszkópos rendszerek fejlesztése, melyek képesek folyamatosan megfigyelni, illetve interakcióba lépni a mintákkal. A rendszer tudja detektálni, mozgatni, vagy kezelni sferoidokat, melyeknek eltérő alakjuk vagy egyéb morfológiai tulajdonságaik vannak. A legmodernebb számítási módszereket kombináljuk, beleértve a mély neuronhálókat, és a fenotípusos sejt analízist.

2.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE TTIK Informatika Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Hirling Dominik

Témacím: 3D képanalitikai és gépi tanulási módszerek fejlesztése idegsejtek közötti kommunikáció megértésére

A kutatási téma leírása: A szövetben található sejtek komplexitásának megértése lehet az egyik kulcs különböző betegségek sikeres kezeléséhez és biológiai kérdések megválaszolásához (Horvath, 2016, Nature Drug Disc., 15, 751). A rendszermikroszkópiában és rendszerbiológiában utóbbi időben végbement robbanásszerű fejlődés lehetővé teszi a képek automatikus és objektív kiértékelését akár sok milliónyi kép és milliárd sejt esetében is (Badertscher, 2016, Cell Reports, 13, 12, 2879). Az egyik legnagyobb kihívást ezen a területen 3D kontrasztanyag nélküli fénymikroszkópos képek egysejt szintű analízise jelenti. Jelen project célja egy olyan rendszer fejlesztése mely első lépésben ezen képek digitális korrekcióját végzi (Smith, 2015, Nature Methods, 12, 404), majd egy olyan rekonstrukciós lépést fejleszteni, mely visszafordítja a mikroszkóp képalkotó modelljét és egy szegmentálásra alkalmas képet állít elő. Ezen a rekonstruált képen egy mély neurális hálózat a sejtek fenotipizálását végzi majd. A csoportunk által fejlesztett sejtmanipulációs eljárás segítségével pedig végül a gépi intelligencia által választott sejtek kommunikációját mérjük.

3.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE TTIK Informatika Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Tasnádi Ervin

Témacím: Képszegmentálási módszerek 3 dimenziós biológiai minták egysejt szintű analíziséhez

A kutatási téma leírása: A PhD keretében sejtmagokról készült felvételek szegmentálásához fejlesztett ki eljárásokat. Ezek a felvételek kihívást jelentenek, ugyanis a sejtek gyakran összeérnek, ráadásul a felvételeken a z irány mentén a jel erőssége sem állandó. Eddig kiterjesztettük a szelektív aktív kontúrokat 3 dimenzióra, megoldottunk egy level-set regularizációs problémát, majd az eredményeket beépítettük egy szoftverbe, amelynek segítségével szemi automatikusan tud a felhasználó sejttanulási feladatokat készíteni amely a bemenete a gépi tanulási algoritmusoknak. A teljesen automatikus módszerek kidolgozása folyamatban van, jelenleg egy olyan rendszeren dolgozunk, amely a 2 dimenziós erős szegmentáló algoritmusok eredményéből 3 dimenziós sűrű szegmentációt állít elő.

4.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE TTIK Biológia Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Diósi Ákos

Témacím: 3-dimenziós (3D) nagy áteresztőképességű rendszer fejlesztése egysejt alapú fenotipikus analízisre és alkalmazása személyre szabott rákkutatásban

A kutatási téma leírása: Az utóbbi évtizedekben a 2-dimenziós (2D) sejtkultúrák meghatározó szerepet töltek be gyógyszerkutatásban. Ugyanakkor a 2D-s modelleknek megvan az a hátránya, hogy nem feltétlenül reprezentálják megfelelően a szöveti struktúrákat. Napjainkban a 3-dimenziós (3D) sejtkultúrák egyre nagyobb népszerűsége tesznek szert, mivel jobban tükrözik a szöveti felépítést in vivo. Ennek köszönhetően a 3D-s modellek egy új megoldást jelenthetnek a gyógyszerkutatásban, de ehhez szükség van egy egységes protokollra a spheroidok elkészítésétől, az egysejt szintű feldolgozáson át a kiértékelésig bezárólag. Munkánk során humán karcinóma sejtvonalak segítségével spheroidokat készítünk, amelyeket különböző kezelések alkalmazásával átláthatóvá tudunk tenni, majd a szelektív sík-megvilágítású mikroszkóp (light-sheet) segítségével egysejt szinten tudunk detektálni. A célunk, hogy egy olyan nagy áteresztőképességű rendszert fejlesszünk, amely képes meggyorsítani az spheroidok egysejt szintű detektálását és fenotipikus analízisét.

5.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Moshkov Nikita

Témacím: Mélytanulási algoritmusok hatékonyságának növelése egysejt szegmentáláshoz és fenotipizáláshoz

A kutatási téma leírása: A kutatási téma célja olyan módszerek kifejlesztése, melyek javítják a mélytanulással végzett biológia képek (sejtek) szegmentálásának minőségét, illetve mélytanulási módszerek kidolgozása egysejt fenotipizáláshoz.

A célok eléréséhez a következő feladatok elvégzése szükséges: a 'test-time augmentation' megközelítés kísérleti vizsgálata, a képstílus átvitel hasznosságának kísérleti vizsgálata adatbázis augmentálás esetén, új aktív tanulási keretrendszer tervezése (például szegmentálás), amely csökkenti a szükséges annotációk számát, és szoftver fejlesztése egysejt fenotipizáláshoz mélytanulás segítségével.

6.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE TTIK Biológia Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Tóth Tímea

Témacím: Egysejt képanalitikai és gépi tanulási módszerek fejlesztése a sejtes mikrokozonyet figyelembevételével

A kutatási téma leírása: A szövetben található sejtek komplexitásának megértése lehet az egyik kulcs különböző betegségek sikeres kezeléséhez és biológiai kérdések megválaszolásához. A mikroszkópia és a rendszerbiológia legújabb eredményei alapján ma már lehetőség van képek millióinak automatikus elemzésére, amelyek gyakran milliárd sejtet tartalmaznak. Függetlenül attól, hogy ezeket a képeket szöveti metszetekből vagy sejtalapú vizsgálatokból kapjuk, eredményeink alapján a sejt mikrokozonyetének figyelembevételével növelhetjük a gépi tanulás alapú fenotipizálás teljesítményét. A mikrokozonyeti hatások még nyilvánvalóbbak a 3D in vitro vizsgálatok esetében. A 3D sejtenyészeteknek megvan az az előnyük a 2D vizsgálatokkal szemben, hogy ott van fiziológias sejt-sejt kontaktus, a sejtek kölcsönhatásba lépnek az extracelluláris mátrixszal, és több sejt együttes tenyésztése jobban leképezi az in vivo mikrokozonyetet. A gyógyszerfejlesztésben az in vitro 3D kultúrák képesek kitölteni a rést a hagyományos 2D in vitro tesztek és az állatmodellek között.

A high-content screening egy olyan módszer, amelyet széles körben alkalmaznak 2D- sejtenyészetek esetében, kis molekulák, peptidek vagy RNS-interferencia vizsgálatok esetében. A 3D sejtenyészetek számára azonban nincs ilyen bejáratott platform. Számos olyan technológia áll rendelkezésre, amelyek segítségével a szferoidokat (egy bizonyos típusú 3D kultúra) gyárthatunk. Laboratóriumunkban kétféle gravitáció-alapú eljárást használunk a generáláshoz. Az egyik az InSphero GravityPLUS, a másik pedig a SphericalPlate 5D. Számos optikai tisztítási módszerrel dolgozunk annak érdekében, hogy jó minőségű képeket nyerjünk egy ligh-sheet mikroszkóppal. Egy automatizált platformon (Spheroid Picker) dolgozunk a szferoidok és a gyógyszerek sejtenyésztő lemezre helyezésének megoldására. Létrehoztunk egy szoftvert (3D-Cell-Annotator), amely képes a szferoidok egysejt-alapú szegmentálására. Ennek segítségével tanító halmazt tudunk készíteni a gépi tanuláshoz, hogy 3D-ben teszteljük a mikrokörnyezeti jellemzők hatását.

7.

Témavezető: Horváth Péter

Doktori Iskola: SZTE TTIK Informatika Doktori Iskola

Ph.D. hallgató: Koós Krisztián

Témacím: Képelemzési és gépi tanulási módszerek a személyre szabott orvoslásért a rákellenes gyógyszerkutatásban és agykutatásban

A kutatási téma leírása: Képfeldolgozási módszerek kifejlesztése a DIC (differential interference contrast) mikroszkópos technikához. Differenciálgeometria alapú rekonstrukciós algoritmus kifejlesztése, mely a képeket a fluoreszcenshez hasonló formátumba alakítja át, így megkönnyítve az elemzést. Pipettahegy detektáló algoritmusok kidolgozása DIC mikroszkópiához. A modellek feladata azon paraméterek optimalizálása, melyek a pipetta modellt írják le, és ezek illesztése projekciós képekre 2D-ben vagy a kép sötét területeire 3D-ben. Automatikus patch clamp rendszer fejlesztése, hardver és szoftver fejlesztést is beleértve. A szoftver feladata a hardver minden részének vezérlése, ide értve a tárgyasztalt, a manipulátort, a kamerát, az elektrofiziológiai erősítőt, és a nyomásszabályzót. A neuronok detektálása automatikusan történik, a kiválasztott neuront pedig egy algoritmus követ nyomon a patch clamp folyamat során.