

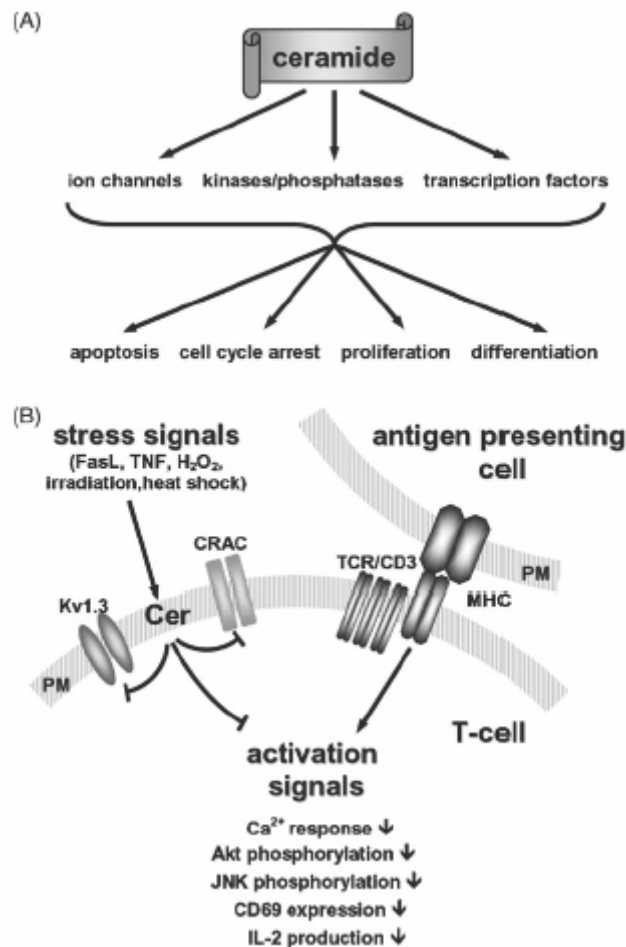
Részletes zárójelentés „A T-sejt aktiváció/celluláris immunválasz szabályozása: membrán mikrodomén-függő immunmoduláció és az ösztrogén közvetített nem-genomiális hormonális hatások vizsgálata” c. OTKA T49696 kutatási projekt eredményeiről.

A projekt célkitűzéseivel összhangban, a megvalósult eredmények a következők:

1. A projekt támogatásával, az eredmények felhasználásával **2 PhD disszertáció** került sikeres megvédésre (Detre Cynthia, Gombos Imre), ill. egy harmadik (Kiss Endre) is folyamatban van. A projekt megvalósításához további PhD hallgatókat (Balogh Andrea, Izsépi Emese) is bevontunk a tudományos munkába.
2. A projekt eredményeiből eddig **6 lektorált közleményt** publikáltunk nemzetközi folyóiratban (összesített impakt faktor: 20.11). További **4 nemzetközi ill. hazai kongresszusi absztrakt** anyaga folyamatos publikálás alatt áll. (Ezek közül a koleszterin-specifikus ellenanyagok biológiai aktivitásával kapcsolatos anyag - HIV-infekció gátlása - a *Cell Mol Life Sci* folyóirathoz már elküldésre került és további 2 közlemény beküldése várható rövid időn belül a 4. ill. 5. pont alatt összefoglalt eredményeinkből.).
3. **A ceramid-közvetített sejthalál/stressz szignálok immunmodulációs hatásmechanizmusának vizsgálata T sejteken.**

A T-sejt immunreceptorok (TCR) által közvetített, antigének által kiváltott szignálok integrálódhatnak az ugyanazon sejtet érő sejthalál vagy stressz szignálokkal. Ez a celluláris és a T sejt-függő humorális immunválaszt egyaránt érzékenyen befolyásolhatja. E hatások gyakran a plazma membránban felszabaduló ceramid lipid mediátorok által közvetítettek és a jel-integrációt követő sejtválaszt (sejthalál vagy csökkent aktiváció/túlélés), mint kimutattuk, a kiváltó stimulusok *intenzitása és időbeli hossza* szabja meg [1,2]. Ezen kísérletes eredményeink megerősítik a sejthalált aktiváló jelek *'rendszer-biológiai/bioinformatikai'* modellezésével [3] kapott eredményeket is, ami a jelpálya-integráció modellezésének fontosságára is felhívja a figyelmet. Természetesen a ceramidok által közvetített stressz/sejthalál jelek molekuláris mechanizmusának teljes megismeréséhez és az esetleges további célmolekulák mibenlétének tisztásához még további kísérletes kutatások is szükségesek.

Megmutattuk továbbá, hogy a ceramid-mediált szabályozó hatások erősen sejttípus/érési stádium-függőek, legalábbis a limfoid sejtfejlődési vonalon belül [4]. A ceramidok lehetséges molekuláris célpontjai közül azonosítottuk a *feszültség-vezérelt Kv1.3 K⁺ ioncsatornát*, valamint a *Ca_v1.2 feszültség-függő Ca²⁺-csatorna-szerű fehérjét (VDCC-like protein)*, melynek kimutatása és azonosítása mRNS és fehérje szinten csak nemrég történt meg limfocitákon, amit saját eredményeink is megerősítettek. Ezenkívül kimutattuk, hogy a ceramid dózistól függően szabályozza a T-sejtek c-FLIP (anti-apoptotikus fehérje) szintjét [5]. Az eredményeink alapján alkotott T-sejt szignál integrációs modellt az **1. ábra** mutatja be.



1.ábra A sejthalál/stressz és antigén-specifikus aktivációs szignálok integrációjának modellje T- sejteken. A ceramidok számos sejtfiziológiai történést képesek szabályozni, különböző molekulák funkciójának befolyásolásával (A). Saját eredményeink szerint a sejthalál receptorok stimulálására ill. egyéb stressz jelek hatására a membránban felszabaduló ceramidok magas dózis és hosszantartó stimulus esetén a T-sejtek apoptotikus programját indítják be. Ennek ingerküszöbe alatt ($\leq 25 \mu\text{M}$), vagy igen rövid ideig (≤ 10 perc) tartó erős stimulus esetén, a felszabaduló ceramidok gátolják az antigén-specifikus T-sejt aktiváció minden fázisát (B) és fokozzák az antiapoptotikus c-FLIP expresszióját, ami arra utal hogy ezen T-sejtek megmenekülhetnek az aktiváció indukált sejthaláltól (AICD) és így befolyásolhatják a mindenkoron rendelkezésre álló T-sejt készletet. (Az integráció attól is függ, hogy melyik szignál éri előbb a T-sejteket.) A T sejt aktiváció gátlásában jelentős szerepet játszik a csökkent kalcium szignál, melyet főként a ceramid Kv1.3 K⁺-ioncsatornákra és a kalcium influxban érintett Ca²⁺-csatornákra kifejtett gátló hatásának köszönhető.

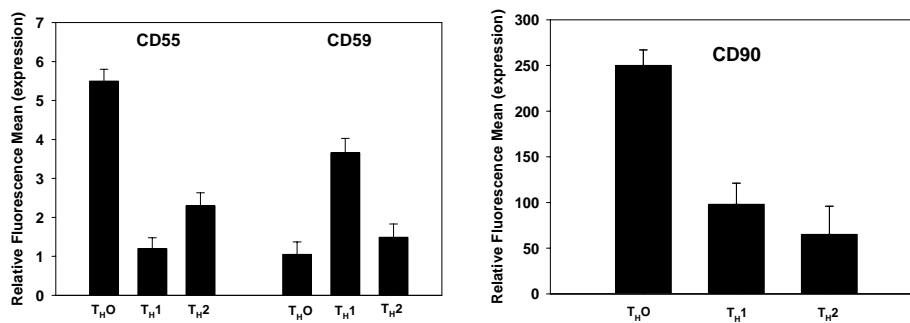
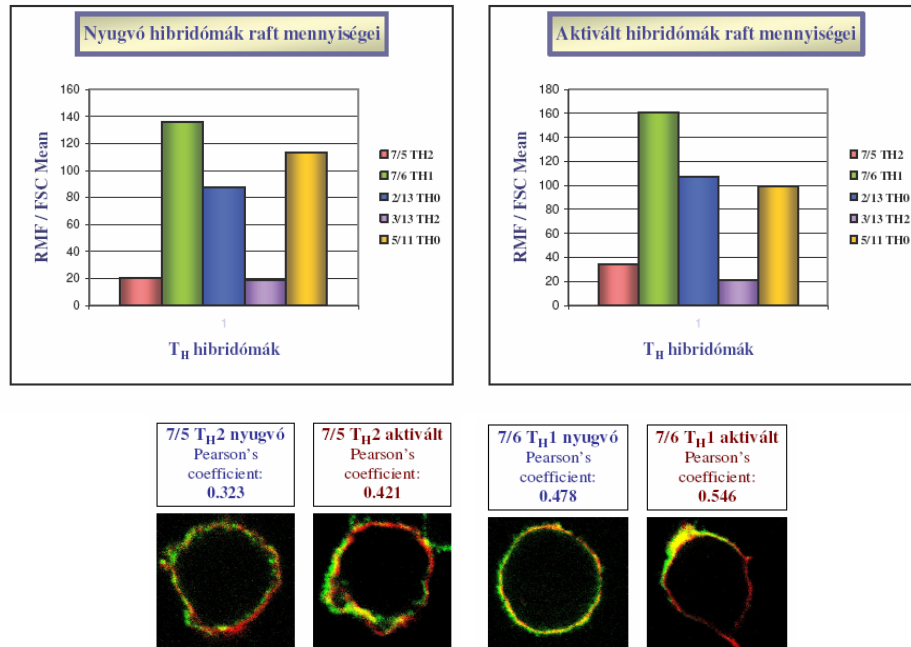
4. Polarizált T-helper limfociták eltérő funkcionális válaszait meghatározó membrán faktorok azonosítása és jellemzése.

A T-helper limfociták polarizáltságának tanulmányozására kidolgozott, *in vitro* differenciáltatott egér hibridóma modellrendszer (5 fenotípus és funkcionális citokinválasz szerint karakterizált sejtvonal) segítségével megállapítottuk, hogy a celluláris-humorális immunválasz egyensúlyt (mely több immunológiai kórképben igen fontos tényező) alapvetően befolyásoló differenciálódott T_H1 és T_H2 sejtek jelentős eltéréseket mutatnak egymással és a T_H0 prekursor sejtekkel szemben a TCR-közvetített jelátvitel vonatkozásában (pl. TCR-stimulusra adott kalcium válasz vagy az aktiváció-indukált sejthalál, AICD, tulajdonságai):

- *A T_H1 sejtek sokkal elnyújtottabb és magasabb amplitudójú Ca^{2+} -választ adtak a T-sejt aktiváció során mint a T_H2 és T_H0 sejtek.*
- *Az AICD detektálására és összehasonlítására optimalizált 3 paraméteres apoptózis-panel (mitokondriális membránpotenciál, kaszpáz-aktiváció és DNS fragmentáció áramlási citofluorimetriás követése) segítségével azt figyeltük meg, hogy a T_H0 prekursor sejtek AICD érzékenysége igen alacsony és – az irodalom alapján vártakkal szemben – a T_H2 sejtek AICD-érzékenysége kissé magasabbnak mutatkozott a T_H1 sejtekénél.*

Mindezen megfigyelések [6], melyek az aktuális T_H1 - T_H2 egyensúly kialakulása szempontjából kritikusak lehetnek, feltehetően számos plazmamembránhoz kapcsolt faktor által is szabályozottak. Ilyenek lehetnek pl. eredményeink (ld. **2. ábra**) szerint a következők:

- *A T_H1 sejtek lényegesen magasabb ganglozid (raft)-expressziós szintet mutatnak, mint a T_H0 sejtek és a T_H2 sejteké még ennél is alacsonyabb.*
- *A TCR/CD3 komplex nyugvó T_H sejteken leginkább a T_H1 sejteken raft-lokalizált, és aktivációt követően a raftokba történő toborzása is a T_H1 sejteken magasabb mint a T_H2 vagy T_H0 sejteken.*
- *Bár a T_H2 sejteken valamivel magasabb expressziót mutat a $Kv1.3$ feszültségvezérelt K^+ ioncsatornák expressziója, de az inaktív állandó T_H1 sejteken alacsonyabbnak bizonyult, összhangban a megfigyelt kalcium válasz kinetikai tulajdonságaival.*
- *A membrán raftok fehérje összetétele erőteljesen különbözik a T_H0 , T_H1 és T_H2 sejteken: Így pl. az elfogadott GPI-horgonyzott raft-fehérje markerek tekintetében a CD55 és CD90 a T_H0 prekursor sejteken kiemelkedően magas expressziót mutat, míg a differenciálódott T_H1 és T_H2 sejteken lényegesen alacsonyabbat. Ugyanakkor, a CD59 fehérje expressziója a T_H1 populációban kiemelkedően magas*



2. ábra A polarizált T_H sejtek T-sejt aktivációra adott eltérő válaszaik mögött található plazmamembránhoz köthető különbségek .

A T-sejt aktivációban kritikus érintett receptorok (pl. TCR/CD3 komplex, vagy kostimulációs molekulák és ioncsatorna fehérjék) eltérő lipid- és fehérje-mikrokörnyezettel találkoznak a differenciálódott T-sejtekben. *(felső kép: eltérő raftmennyiség a differenciálódott TH sejtekben; középső kép: eltérő TCR (zöld)- raft (vörös) kolokalizáció a T_H1 és T_H2 sejtekben; alsó kép: a T sejteken lipid raft markerként ismert GPI-fehérjék jelentősen eltérő expressziót mutatnak a prekursor ill. differenciálódott TH sejteken.)* A TCR- vagy sejthalálreceptor közvetített jeletvitel és az ioncsatornafehérjék molekuláris szintű válaszait is jelentősen befolyásolhatja a fehérjét aktuálisan körülvevő lipid- és raft-fehérje mikrokörnyezet valamint a raftok mennyisége.

Eredményeink rámutatnak, hogy a T-sejt differenciálódás során számos membrán paraméter (raft-expresszió, raft-összetétel, ion csatorna expresszió/aktivitás/szabályozás) jelentősen eltérő a T_H1 ill. T_H2 sejteken, mely érzékenyen szabályozhatja az egyes citokin gének expresszióját, a sejthalál-sejttaktiváció egyensúlyt és ezen keresztül a T_H1/T_H2 sejtarányt is [6].

5. Az E2 ösztrogén steroid hormon gyors, nem-genomiális membránhatásai limfocitákon.

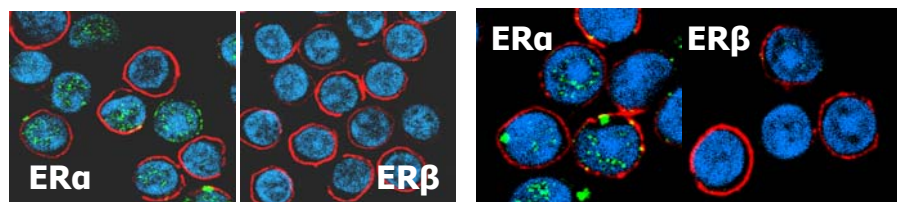
A limfocita membránok mikrodoménszerkezete érzékeny lehet egyéb steroid típusú molekulákra is, így pl. a 17- β -ösztradiol szex hormonra, melyet a neuronok termelnek és eljuthatnak az immunválasz szervei helyszíneire. Így, tanulmányoztuk, hogy a nőknél megfigyelt (és feltehetően ösztrogén-függést mutató) ‘magasabb arányú autoimmunitás’ (pl. SLE, RA) mögött felfedezhetők-e eddig ismeretlen szabályozó mechanizmusok.

Kimutattuk, hogy az ösztrogén hormon (17- β -ösztradiol; E2) jelentős primer, gyors és nem-genomiális hatásokat képes kiváltani B- és T-limfocitákon, mégpedig differenciált módon. Ilyenek többek között:

- *a limfociták plazmamembrán fluiditásának (“lipid csomagoltságának”) módosítása*
- *a gyors és oszcilláló kalcium jelek lép T sejteken és T sejtvonalakon, melyek sem a lép eredetű B sejteken, sem B sejtvonalakon nem figyelhetők meg*
- *a membrán impermeábilis E2-ösztradiol-BSA komplex konfokális mikroszkópiás és áramlási citofluorimetriás vizsgálataink szerint a B- ill. T-limfociták sejtmembránjához egyaránt kötődik, mégpedig membránreceptor jelenlétére utaló módon (ld. 3. ábra)*
- *mind az E2 és az E2-BSA képes a gyors Erk és Akt foszforilációs folyamatokat szelektíven kiváltani ill. Befolyásolni, ill. A T sejteken calcium választ indukálni.*
- *Az E2 képes továbbá az NF κ B nukleáris transzlokációját kiváltani a limfocitákban*

Ezen túlmenően kimutattuk *in vivo* egér modellrendszerben hogy az E2 ösztrogén fokozni képes a T-sejt függő antitesttermelést, míg a T-sejt független ellenanyagtermelést nem befolyásolja [7,8].

A:

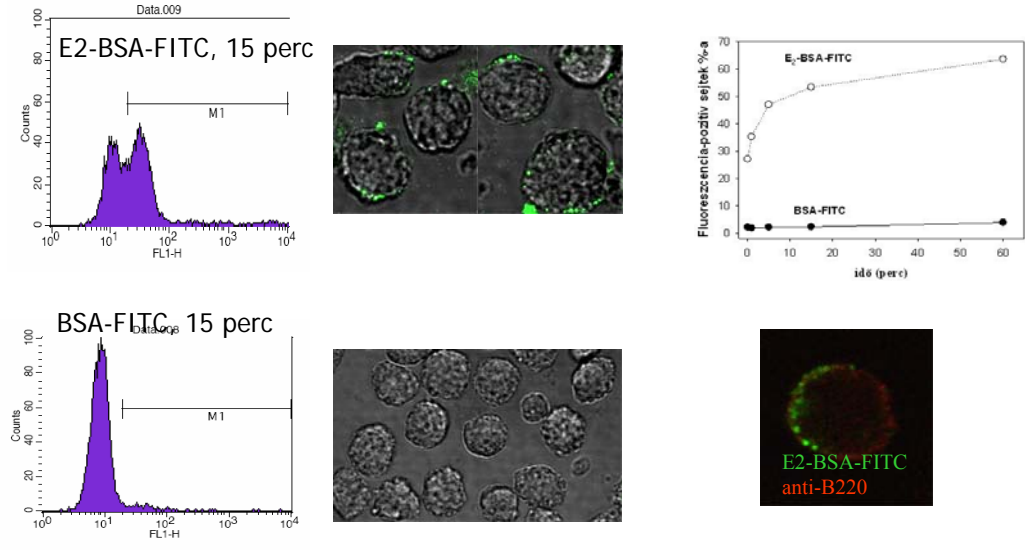


T limfociták (lép)

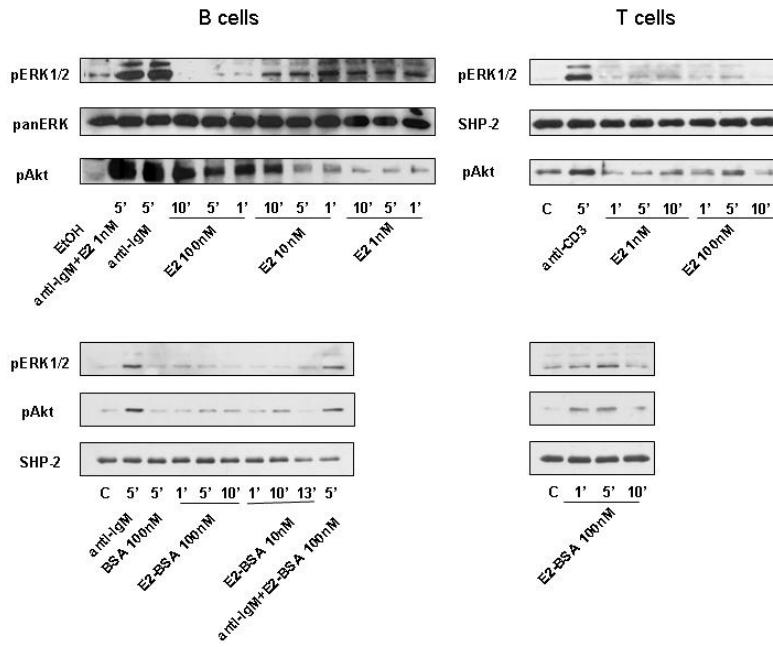
B limfociták (lép)

(anti-ER:zöld; CTX-B:vörös; Draq5/sejtmag:kék)

B:

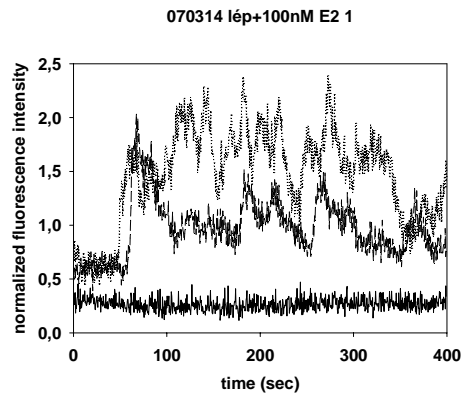
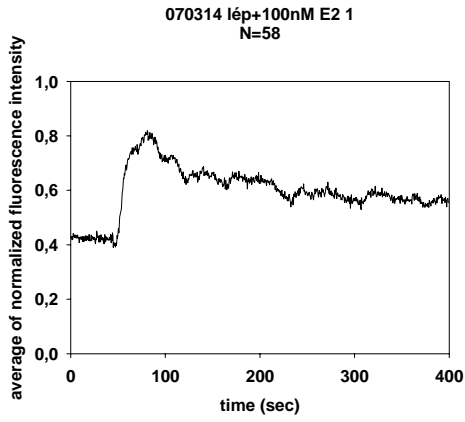


C:

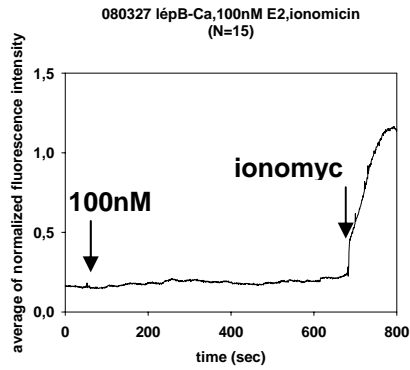


D:

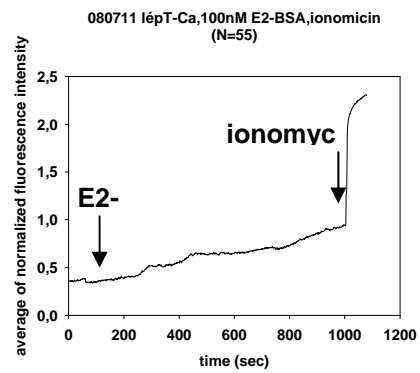
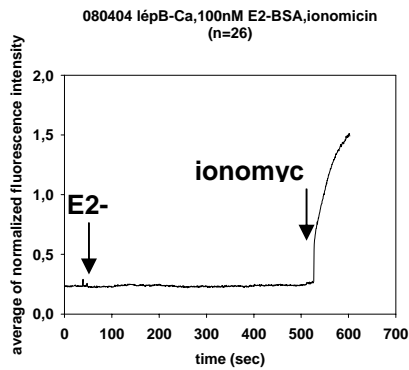
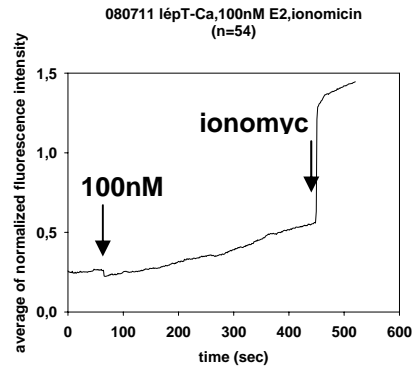
Spleen cells



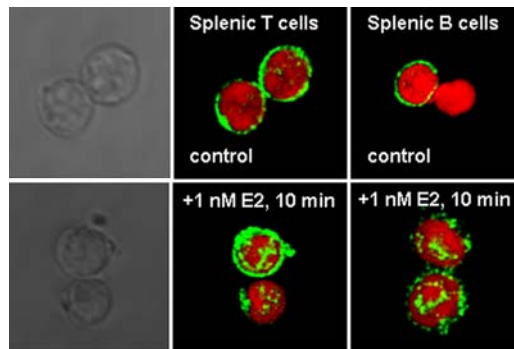
B cells



T cells



E:



3. ábra Ösztrogén receptorok és jelátvitel T és B limfocitákon.

Mind a T ill. B sejtek expresszálnak funkcionálisan aktív klasszikus, citoplazmatikus ER α receptort, míg ER β -t egyik sem (A). A T és B sejtek felszínén egyaránt kimutattunk membrán receptort, melyre a membránimpermeábilis E2-BSA-FITC komplex specifikus kötődése (B) utal (itt a kontroll a BSA-FITC volt). Az E2 ill. E2-BSA egyaránt gyors Erk és Akt foszforilációt indukál (C), kalciumválaszt azonban csak a T sejteken (D: egyedi sejtválasz konfokális mikroszkópiás regisztrálása Fluo-4 indikátort alkalmazva). Az E2 továbbá gyors és jelentős mértékű NF κ B magi transzlokációt is indukál (E).

Vizsgálván, hogy ezen hatások a klasszikus citoplazmatikus ER α vagy ER β receptorokon keresztül, vagy valamilyen, ettől független, gyors, membránhatáson keresztül valósulnak meg, megállapítottuk, hogy az *egér lép limfociták (B ill. T sejtek) egyaránt expresszálnak a funkcionálisan aktív ER α -t, míg az ER β -t nem.* Kimutattuk azt is, hogy *mindkét limfocita típus képes az E2 ösztrogén sejt felszíni kötődésére, egy eddig még nem azonosított membránreceptoron keresztül.* A B sejteken a kalciumválasz hiánya arra utal, hogy itt a membrán receptorok jelátvitel szempontjából nem tekinthetők teljesen aktívnak.

Eredményeink szerint az E2 ösztrogén hormon képes az adaptív immunválasz szelektív modulációjára gyors, nem-genomiális, eddig nem azonosított membránreceptoron keresztüli jelek továbbítása révén, főként a T-sejt függő antitesttermelés befolyásolásán keresztül. (Az eredmények alapján már elkészült közlemény [8] hamarosan beküldésre kerül)

6. A limfoid sejtek plazmamembránjának leképezése: a mikrodomének összetételének és lipid-struktúrájának elemzése:

A projekt támogatásával sikerült egy előző OTKA támogatás segítségével kifejlesztett **új mikroszkópiás leképezési módszert (differenciálpolarizációs konfokális mikroszkópia, DP-LSM) alkalmaznunk limfocita sejteken**, mely lehetőséget adott a lipid markerek membráneloszlásának dinamikus vizsgálatára [10]. A lipid raft mikrodomének konfokális mikroszkópiás kolokalizáció és FRET analízisével, valamint proteomikai vizsgálatával [10,11] sikerült újabb bizonyítékokat nyerni a **limfoid sejtek plazmamembránjában levő mikrodomének (lipid tutajok) diverz fehérje-összetételére nézve.**

7. Új, IgG3 típusú koleszterin-specifikus monoklonális ellenanyagaink karakterizálása, diagnosztikai hasznosíthatóságának és biológiai aktivitásának (pl. immunmoduláció) vizsgálata.

A koleszterinben gazdag liposzómákkal történő immunizálással előállított monoklonális IgG3 antitestek karakterizálása megmutatta, hogy ezen ellenanyagok (AC1, AC8) magas specificitást mutatnak koleszterinre ill. néhány egyéb 3- β -OH-t tartalmazó steroid természetű lipidre, ugyanakkor nem keresztreakálnak egyéb lipid molekulákkal [9]. Reagálnak viszont lipoproteinekkal (LDL, HDL, VLDL). Gyenge, de szelektív kötődésük mellett erős kolokalizációt mutattak mind limfoid, mind monocita-makrofág sejteken a lipid raftok fehérje és lipid természetű markereivel egyaránt [9,10,12].

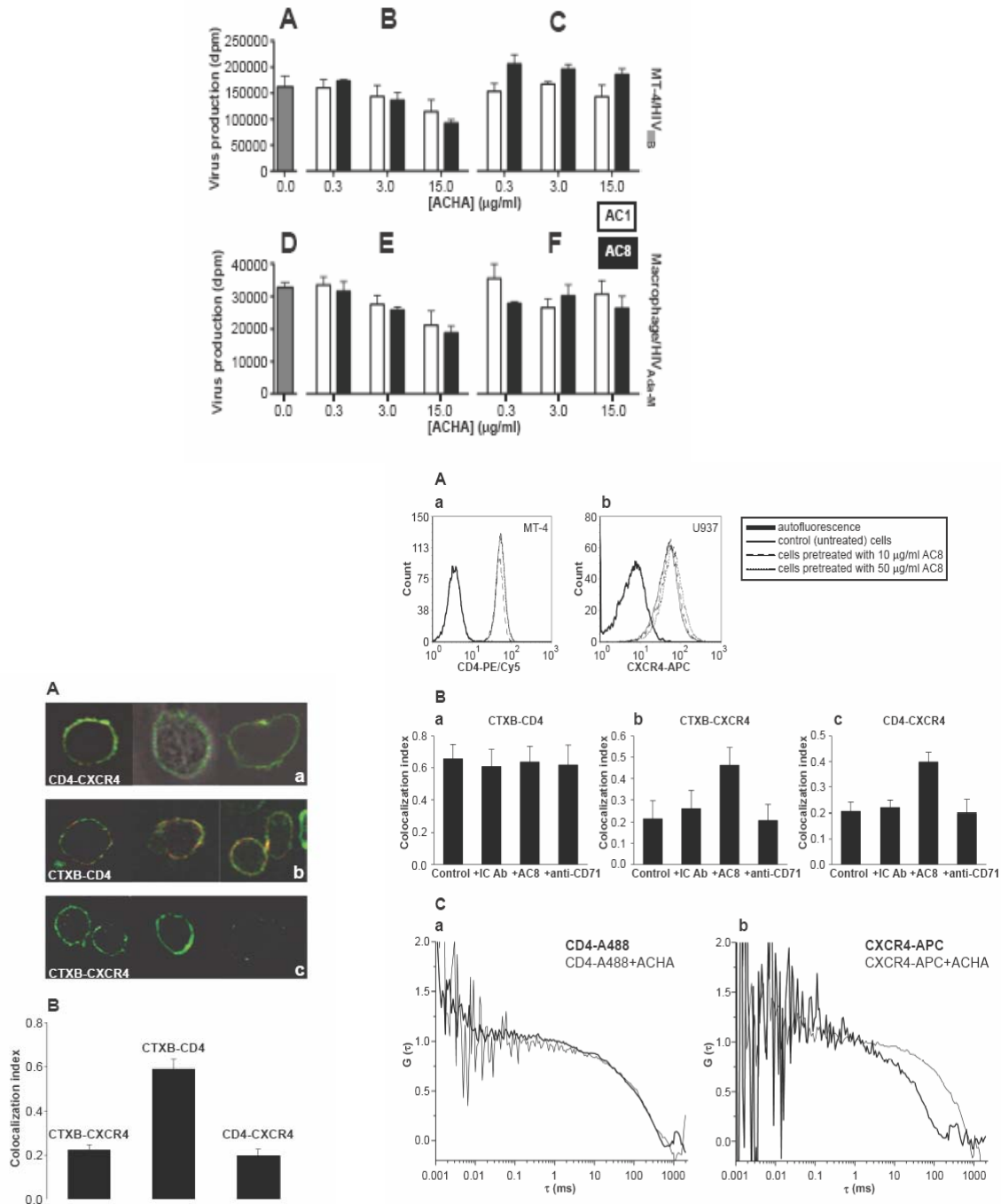
Mindezen tulajdonságok alapján ellenanyagaink az *in vitro* koleszterin diagnosztikában illetve a celluláris immuncitokémiai jelölés során mint membrán raft vagy intracelluláris koleszterin markerként egyaránt jó eséllyel jöhetnek szóba.

Ellenanyagaink kommercializálása folyamatban van, több céggel (pl. Axxora GmbH, Exbio Ltd.) is folytatunk tárgyalásokat.

Mindamellet, hogy ellenanyagaink igen jó diagnosztikai és celluláris marker tulajdonságokkal rendelkeznek, a legérdekesebb tény az, hogy mit tudunk meg rajtuk keresztül az egészséges emberek szérumban is detektálható koleszterin-specifikus ellenanyagok fiziológiás szerepéről, amely eddig teljesen ismeretlen. Így célul tűztük ki az AC1 és AC8 antitestek biológiai aktivitásának vizsgálatát is. Eddig koleszterin-specifikus antitestjeink (AC1,AC8) esetében három lényeges effektust sikerült találnunk:

- *az antigénbemutató sejteken kötődve, fokozzák a T-helper limfociták felé történő antigénbemutató hatékonyságát [12]*
- *fagocitáló makrofág sejteken kötődve, fokozzák a makropinocitózis és sejt-fagocitózis hatékonyságát [12]*
- *monocita-makrofág sejtekhez ill. T helper sejtekhez kötődve átrendezik azok membrán mikrodomén szerkezetét és gátolják a HIV infekciót és az *in vitro* vírustermelést*

Kiindulva ezen megfigyelésekből és abból a ma már széles körben elfogadott tényből, hogy a HIV vírus sejtekhez történő asszociációja, internalizációja és vírus bimbózása (replikációt követően) egyaránt a lipid raft membrán mikrodomének által közvetített, részleteiben megvizsgáltuk, hogy az általunk előállított AC1 és AC8 koleszterin-specifikus ellenanyagok hogyan befolyásolják a target sejtek felszínén a HIV receptor (CD4) és a koreceptor (pl. CXCR4) membrán-eloszlását, raft-lokalizációját és laterális mobilitását. Ugyancsak megvizsgáltuk, hogy ellenanyagaink képesek-e befolyásolni a HIV-fertőzést és termelést primer monocita eredetű makrofágokban ill. T sejtekben (4. ábra).



4. **ábra** Az új koleszterin specifikus IgG ellenanyagok gátolják a HIV-fertőzést és *in vitro* vírustermelést T- és monocita-makrofág sejteken. A célsejtek anti-koleszterin IgG-vel (ACHA: AC1 vagy AC8) történő előinkubálása mindkét sejtípus és vírustörzs esetén jelentős, dóziszfüggő gátlást eredményez az *in vitro* tenyésztésben mért vírustermelésben (felső ábra: B, E csoportok), ugyanakkor a vírus ACHA-val történő előinkubálása a fertőzést megelőzően nem okoz szignifikáns gátlást (felső ábra: C, F csoportok). Az ellenanyag gátló hatása nem a vírusreceptorok maszkrozásának köszönhető, mivel azok ellenanyaggal történő jelölhetősége nem változik meg (Jobb alsó ábra: A panel). Jelentősen megváltozik AC8

kezelés hatására viszont a receptorok és a lipid raftok kolokalizációs mintázata (kezeletlen sejtek: Bal oldali ábra; AC8 kezelt sejtek: Jobboldali ábra B panel). Emellett az AC8 és AC1 megnövelik a lipid raftok átlagos méretét (mikroaggregáció) és lecsökkentik a CXCR4 kemokinreceptor laterális mobilitását (jobb alsó ábra C panel).

Eredményeink azt mutatják, hogy az AC1 és AC8 koleszterin-specifikus IgG antitestek képesek *in vitro* a monocita-makrofág és T sejtek HIV infekciójának ill. HIV termelésének jelentős gátlására, mely mögött vizsgálataink eredményei szerint elsősorban a célsejtek plazmamembránjának (lipid tutajok, CD4 HIV receptor, CXCR4 koreceptor) koleszterin-specifikus ellenanyag általi átrendeződése áll [13, 14]. Eredményeinkre alapozott modellünk szerint az ACHA ellenanyagok a célsejtekhez kötődve hasonló változásokat idéznek elő a sejt felszín molekuláris topológiájában mint a vírus burok Gp41 és Gp120 fehérjekomponensei a receptor (CD4)-kötést követő 'membrán-attachement' során. Ez pedig feltehetően olyan térbeli viszonyokat teremt, mely megakadályozza a vírus több ponton, multimolekuláris kapcsolatok révén kialakuló rögzülését a fúziót és internalizációt megelőzően. Modellünk még további megerősítő kutatásokra vár, de eddigi eredményeink igen biztatóak egy újabb lehetséges terápiás komponens/eljárás fejlesztésének irányába is.

A koleszterin anyagcserezavarok és a T-sejtes immunstatus összefüggéseinek vizsgálatára kidolgoztunk és beállítottunk egy *multiparaméteres (fenotípus/citokin termelés/aktiválásra adott sejt válasz monitorozásán alapuló) tesztrendszert*, mely alkalmas az egészséges ill. koleszterin-anyagcsere zavarokban szenvedő (pl. hiperkoleszterinémiás) egyedek esetén a megváltozott immunstatus detektálására.

Ezen protokoll a perifériás vérmintákból a T-sejtek (Rosette-Sep*-el történő) szeparálásán alapul, majd ezt a T-sejt populációk fenotípus-analízise ill. TCR stimulációra adott válaszainak monitorozása követi (*CD3/CD4+%; membrán-koleszterin és GM₁ gangliozid-szint - a projekt keretében jellemzett AC8 koleszterin-specifikus antitesttel ill. fluoreszcens cholera-toxin B-vel mérve; a T-sejt aktiváció szintje az aktivációs CD69 ill. CD25 (IL-2R α) expresszióján keresztül mérve; valamint a TH1 és TH2 alpopulációk az IL-18R ill. az ST2-ligandum expressziós szintjén keresztül mérve; a TCR aktiválásra adott kalcium válasz FLUO-4 indikátorral mikropate-leolvasóval mérve*).

Bár a technikai nehézségek (betegbeválasztás problémái, a jelenlegi klinikai viszonyok) miatt ezen programot nem sikerült időben eljuttatni a konkluzív állapotba, az eddigi értékelhető eredmények (kontroll: n=4, hiperkol. beteg: n=7) alapján kimondhatjuk, hogy az extrém magas szérumszinttel rendelkező egyedek membrán-koleszterin és GM1-gangliozid szintje szignifikánsan magasabb az egészséges (kontroll) egyedekénél, valamint a T_H populáción belüli T_H1-specifikus expressziós szintek (pl. IL-18R-pozitivitás) is magasabbak ezen egyedeknél. Természetesen a megfogalmazott célok eléréséhez még a statisztika további javítása és további paraméterek bevezetése szolgáltatna olyan eredményeket, melyek a koleszterin anyagcsere-zavarok és a T sejt immunstatus összefüggéseit megbízhatóan feltárhatnák. (A protokoll .pdf formátumban a projekt eredményeitől függetlenül az érdeklődők rendelkezésére áll a <http://immunologia.elte.hu> honlapon link formájában, a témavezető tudományos programja alatt)

REFERENCIA:

(A T49696 OTKA támogatás segítségével publikált tudományos közlemények és kongresszusi absztraktok listája)

- [1] Detre C, Kiss E, Varga Z, Ludányi K, Pásztly K, Enyedi Á, Kövesdi D, Panyi G, Rajnavölgyi É, Matkó J: Death or survival: Membrane ceramide controls the fate and activation of antigen-specific T cells depending on signal strength and duration. **Cellular Signalling** 2006. **18:294-306.**
- [2] Gombos I, Kiss E, Detre C, László G, Matkó J: Cholesterol and sphingolipids as lipid organizers of the immune cells' plasma membrane: Impact on the functions of MHC molecules, effector T-lymphocytes and T-cell death. **Immunology Letters** 2006. **104:59-69.**
- [3]* M. Bentele, I. Lavrik, M. Ulrich, S. Stöber, D.W. Heermann, H. Kalthoff, P.H. Krammer, R. Eils: Mathematical modeling reveals threshold mechanism in CD95-induced apoptosis. *J Cell Biol.* 2004. 166(6): 839–851 * *Referencia [1-2] –höz*
- [4] Kiss E, Sármy G, Matkó J: Ceramide-modulation of antigen-triggered Ca²⁺-signals and cell fate: diversity in the responses of various immunocytes. **Annals of New York Academy of Sciences** 2006. **1090: 161-167.**
- [5] Kiss E, Detre C, Matko J: Complexity of ceramide signals and their impact on life or death of lymphocytes: a fluorescence flow- and image cytometric analysis. **10th International Conference on 'Methods and Applications of Fluorescence' (MAF), Salzburg, September, 2007**
- [6] Izsepi E, Balogh A, Himer L, Latos H, Hajdu P, Panyi G, Laszlo G, Matko J: Th cell polarization: Studies on the molecular background in a murine model system. **14th EFIS-EJI Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System, Balatonöszöd, September, 2007.**
- [7] Ádori M, Barad Zs, Kiss E, Kiszely E, Schneider A, Barabás K, Kövesdi D, Matkó J, Ábrahám I, Sármy G: Az ösztrogén gyors, nem-genomiális aktivációs jeleket indukál T és B sejtekben és fokozza a T-dependens antigén hatására aktiválódott ellenanyagtermelést. **38th Membrán-Transzport Konferencia, Május 20-23. Sümeg, Hungary, 2008**
- [8] Mónika Ádori, Zsuzsanna Barad, Endre Kiss, Edda Kiszely, Andrea Schneider, Klaudia Barabás, Erna Six, Dorottya Kövesdi, János Matkó, István Ábrahám, Gabriella Sármy: Estrogen augments the T cell-dependent humoral immune response: rapid non-genomical effects on B and T-cells. **2008. (közlésre előkészítve)**
- [9] Biro A, Cervenak L, Balogh A, Lőrincz A, Uray K, Horváth A, Romics L, Matkó J, Füst G, László G: Novel anti-cholesterol monoclonal immunoglobulin G antibodies as probes and potential modulators of raft-dependent immune functions, **J. Lipid Res.** 2007. **48: 19-29.**
- [10] Gombos I, Steinbach G, Pomozi I, Balogh A, Vámosi Gy, Gansen A, Laszlo G, Garab Gy, Matkó J: Some new faces of membrane microdomains: A complex confocal, differential polarization and FCS imaging on live immune cells, **Cytometry** 2008. **73A: 220-229.**

- [11] Kiss E, Nagy P, Balogh A, Szöllősi J, Matkó J: Cytometry of raft and caveola membrane microdomains: from flow and imaging techniques to high throughput screening assays, **Cytometry 2008. 73A: 599-614.**
- [12] Balogh A, Lőrincz A, László G, Matkó J: Anti-cholesterol IgG antibodies: Novel probes and modulators of cholesterol-rich membrane microdomains. **XXIV International Congress of ISAC (International Society for Advancement of Cytometry), May 17-21, Budapest, Hungary, 2008.**
- [13] Balogh A, Beck Z, Mocsár G, László G, Füst G, Matkó J: Cholesterol-specific monoclonal IgG antibodies inhibit *in vitro* HIV production by remodeling plasma membrane of target cells. **Magyar Immunológiai Társaság XXXVII Kongresszusa, Budapest, 2008.**
- [14] Zoltán Beck, Andrea Balogh, Andrea Kis, Adrienn Bíró, Gloria László, László Cervenak, Gábor Mocsár, György Vámosi, George Füst, János Matkó: Cholesterol-specific monoclonal IgG antibodies remodel plasma membrane of target cells and inhibit *in vitro* HIV production. **Cell Mol Life Sci 2008. (submitted)**