

# **T sejt aktiváció és apoptózis: a döntés molekuláris hátttere**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés  
tézisei

**LUDÁNYI KATALIN**

**Debreceni Egyetem  
Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
2004**

# 1. BEVEZETÉS

A homeosztázis fenntartása az élő szervezet normális működésének elengedhetetlen feltétele. Sejtek születnek, funkcionálnak és halnak el térben és időben jól körülhatárolt, szigorú feltételek között.

Az immunsejtek elsődleges feladata a szervezetbe került idegen anyagok (antigének) vagy károsan megváltozott saját struktúrák felismerése és eltávolítása. Ezt a feladatot a T és B limfociták, valamint az egyéb immunkompetens sejtek összehangolt működése biztosítja. Az immunkompetens sejtek megfelelő mennyiségben és minőségben való képződését az aktiváció, a klonális felszaporodás és a sejthalál megfelelő egyensúlya biztosítja oly módon, hogy az idegen anyagok eliminációja mellett a szervezetet felépítő saját struktúrák ne károsodjanak.

A tímusból kilépő perifériás T sejtek osztódását és további differenciálódását az antigénnel való találkozás váltja ki, de az antigén-specifikus aktiváció a végrehajtó (effektor) sejtek pusztulását is eredményezi. A fehérje természetű antigének fajlagos felismeréséhez a T sejteknek kapcsolatba kell lépniük az antigén prezentáló sejtekkel (APS). A CD4<sup>+</sup> segítő T sejtek kapcsolata specifikus peptid ligandjukkal az APS felszínén számos jelátviteli folyamatot indít el, amelyeket membránhoz kötött és intracelluláris adaptor molekulák összegeznek. A TSR specifikus ligandjához (adott MHC-peptid komplexek) mutatott affinitása, az APS segítségével bemutatott peptidek természete és koncentrációja és főként a TSR aktiváció időtartama meghatározó fontosságú a stimulációt követő biokémiai folyamatok szabályozásában. Ezek a hatások – amelyek az APS-sel kialakított kapcsolat következtében érik a T sejtet – meghatározzák a T limfocita aktiváció kimenetelét.

Az IP12-7 peptid specifikus effektor/memória T sejt hibridómát alkalmazva a korábbiakban felállítottunk egy rendszert, melyben a T sejtet különböző sajátságú APS-ekkel tudtuk aktiválni, így a differenciált T sejt stimuláció megoldhatóvá és tanulmányozhatóvá vált.

A laboratóriumunkban folyó megelőző kísérletek bizonyították, hogy a timociták retinsav receptor  $\alpha$ -t és  $\gamma$ -t fejeznek ki, valamint hogy a két receptornak ellentétes hatása van a timociták osztódására és aktiváció indukálta sejthalálára. Míg az RAR $\alpha$  ligand kötése gátolja a timociták negatív szelekcióját, addig az RAR $\gamma$  aktivációja timocitákban apoptózist indít és segíti a negatív szelekciós utat. Bizonyítást nyert, hogy az RAR $\alpha$  és az RAR $\gamma$  receptorok ligandkötése a FasL apoptotikus fehérje sejt felszíni megjelenésének szabályozásán keresztül fejt ki ellentétes hatását, mely a sejthalál indukálásában nyilvánul meg. Ezt az expressziós mintázatot a Nur77 transzkripciós faktor működése befolyásolja.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A CD4<sup>+</sup> peptid-specifikus effektor/memória T sejt hibridóma (IP12-7) felhasználásával érzékeny módszert állítottunk be az antigén-specifikus aktiváció mértékének és következményeinek tanulmányozására, amit a dolgozatban összefoglalt munkában is alkalmaztunk. Jelen vizsgálatainkban az IP12-7 T sejteket különböző hivatásos APS-ek jelenlétében, eltérő dózisban alkalmazott peptid antigénnel aktiváltuk és vizsgáltuk a kiváltott T sejt válasz mértékét és következményeit. Kísérleteink során arra a központi kérdésre kerestük a választ, hogy a T sejtek aktivációját követően milyen tényezők befolyásolják a T limfocita aktiválódás mértékét, az effektor funkciók kiváltását és határfokát valamint a sejthalál út bekapcsolását. A kérdés tanulmányozása során szisztematikusan követtük végig a TSR antigén-specifikus stimulációját követő eseményeket és kinetikai vizsgálatokban határoztuk meg az azonnali, korai, középtávú és késői jelátviteli eseményeket. Ebből a célból mértük az APS és a T sejt között kialakuló sejtkapcsolatok intenzitását, a T sejtekben kiváltott intracelluláris kalcium szint növekedését, az IL-2 citokin termelés kiváltásában szerepet játszó transzkripciós faktorok aktiválódását, az IL-2 és egyéb citokinek mennyiségét, az aktivált T sejtek membránján végbemenő változásokat valamint a citokin és az apoptotikus gének aktiválódását. Az *in vivo* antigén-specifikus T sejt válasz különböző szakaszainak megfelelően különböző APS-ek jelenlétében vizsgáltuk a bemutatott antigén mennyiségének, a T sejt–APS kölcsönhatás időtartamának valamint az antigén bemutató sejt egyedi sajátosságainak a hatását.

A perifériás T limfociták aktivációja az antigén stimuláció mellett egyéb környezeti tényezőkkel is befolyásolható. Ennek vizsgálatára az RAR $\alpha$  és RAR $\gamma$  retinoid receptorok hatását mértük a T sejt osztódásra és az aktiváció indukált apoptózis kiváltására.

A kísérletek tervezésekor az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. A különböző eredetű, fenotípusú és funkcionális sajátosságú APS-ek milyen hatékonysággal képesek az IP12-7 T sejt aktiválására?
2. Magyarozható-e az APS-ek különböző antigén bemutató képessége az eltérő adhéziós sajátosságokkal és/vagy a kostimuláló vagy egyéb sejtfelszíni molekulák megjelenésével?
3. Meghatározhatóak-e molekuláris szinten az aktiváció indukálta effektor funkciókat illetve apoptózist eldöntő feltételek?
4. Hogyan befolyásolják a különböző receptorokkal kölcsönhatásba lépő természetes és szintetikus retinsavak a perifériás T limfociták osztódását és aktiváció indukálta apoptózist?
5. Milyen jelátviteli utak játszanak szerepet a retinoid receptorok által közvetített folyamatokban?

A fenti kérdések megválaszolásához az alábbi módszereket és technikákat terveztük alkalmazni:

1. *in vitro* sejtenyésztés és primer T limfociták nyerése perifériás vérből
2. a T sejtek aktiválása különböző APS-ekkel és anti-CD3 antitesttel, valamint fitohemagglutininnal
3. a sejtosztódás nyomon követése [<sup>3</sup>H]timidin beépülési vizsgálatokkal
4. sejt-sejt kölcsönhatás vizsgálata fluorescens mikroszkóppal
5. sejtfelszíni molekulák, az apoptózis és a sejtciklus detektálása áramlási citofluoriméterrel

6. az intracelluláris kalcium ( $[Ca^{++}]_{ic}$ ) szint változásainak vizsgálata áramlási citofluoriméterrel
7. a T sejt ciokin termelésének nyomon követése bioesszéssel, RT-PCR-rel és ELISA-val
8. transzkripciós faktorok DNS kötésének vizsgálata EMSA-val
9. géneexpressziós változások kimutatása RT-PCR-rel
10. fehérje tartalom és foszforiláció nyomonkövetése Western blot technikával
11. tranziens transzfekciós esszé.

Munkánkkal – szándékaink szerint – közelebb kerülünk azon központi probléma megválaszolásához, hogy egyetlen receptoron keresztül érkező jel – pusztán mennyiségi és minőségi eltérések folytán - hogyan képes az adott sejtben akár ellentétes előjelű folyamatok s így a sejt sorsának irányítására. Továbbá, hogy egy adott vegyület különböző receptorok aktiválásán keresztül miként tud ellentétes sejtbeli folyamatokat irányítani. A hatások következményei között említhetjük a sejtosztódásnak és aktivációnak, valamint a programozott sejthalálnak a perifériás T sejt készlet képződésében és fenntartásában, illetve az immunológiai memória kialakulásában játszott szerepét.

### 3. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A CD4<sup>+</sup> T limfociták fejlődésében szerepet játszó események felderítését számos kutatócsoport tűzte ki célul, eredményeik alapján egy olyan progresszív modell képe rajzolódik ki, amelyben a T sejtet érő jel erőssége a meghatározó a sejt válaszában, a küszöbérték hierarchikus változásával párhuzamosan sejtosztódás, differenciáció vagy aktiváció indukált sejthalál következik be. A T sejt stimuláció erősségét befolyásolja (1) az APC felületén az MHC-II molekulában bemutatott fehérje antigén mennyisége, mely meghatározó a TSR trigger szempontjából, (2) az APC-től származó kostimuláló jelek erőssége, melyek a jelerősítésben játszanak szerepet, valamint (3) az antigén specifikus T sejt és az APS kölcsönhatás időbeli hossza, amely a két sejt adhéziós sajátságaitól függ és befolyásolja az antigén bemutatás erősségét. Ezen kísérletek legtöbbjét sejtvonalakon végezték, ahol a sejteket erős stimulussal gyors és teljes válaszra készítették.

Jelen kísérleteinkben meghatároztuk az azonnali, korai, középtávú és késői jelek, valamint az AICD indukcióját egy egér effektor/memória CD4<sup>+</sup> T sejt hibridóma különböző sajátságú antigén bemutató sejtekkel történő aktivációját követően. Rendszerünk sajátossága, hogy egyetlen sejtvonalon követhetők végig a különböző erősségű TSR jelek hatásai, valamint hogy a korai aktivációs eseményektől kezdve, a középtávú jelátviteli eseményeken át az aktiváció induláta sejthalálig minden szinten vizsgálhatóvá válik a T limfocita válasza. Eredményeink azt mutatják, hogy az effektor/memória T sejt, amely mind a sejt, mind a humorális immunválaszban kulcsfontosságú szerepet játszik, különösen érzékeny a vele kapcsolatba kerülő APS közvetítette jelekre.

A leghatékonyabb APS-nek a 2PK3 B sejt vonal bizonyult, amely az exogén peptideket azonnal képes volt prezentálni és a T sejthez való kapcsolatai erőseknek bizonyultak. A teljes mértékű T sejt válasz, amely stabil T sejt-B sejt kontaktusban, hosszan tartó intracelluláris kalcium szint emelkedésben, transzkripciós faktorok aktiválásában, a TSR sejtfelszíni megjelenésének csökkenésében, a FasL, CD69 és Nur77 expressziójának növekedésében, az IL-2 és TNF- $\beta$  gének kifejeződésében és a fehérjék expressziójának emelkedésében, valamint az AICD megjelenésében nyilvánult meg, egyedül a leghatékonyabb antigén bemutató sejt, a 2PK3 jelenlétében következett be. Más APS-ek minőségileg és mennyiségileg eltérő T limfocita választ eredményeztek. A különböző tulajdonságú APS-ek hatékonysági sorrendje minden egyes kísérletünkben megegyezőnek bizonyult, ez sugallja, hogy a B sejt felől érkező összehangolt jelek korán eldöntik a T sejt sorsát. Ezen megfigyelések jó összhangban vannak azon kinetikai kísérletek eredményeivel, melyek bizonyossága szerint a 2PK3 APS képes a leggyorsabb T sejt aktiváció kiváltására.

2PK3 APS jelenlétében az összes T limfocita gyorsan aktiválódott, míg A20 APS esetén a T sejtek bizonyos populációja stimulálódott csak és a sejtek másik része nem aktiválódott vagy gyengén válaszolt. A 2PK3 és az A20 esetében tapasztaltakkal ellentétben a TA3 APS nem indított mérhető mennyiségű  $[Ca^{++}]_{ic}$  jelet a T sejt hibridóma sejtekben. Ez további megerősítésnek bizonyult, hogy a kalcium válasz a T sejt - B sejt kapcsolat korai erősségének a függvényében alakul. A T sejt - B sejt kontaktus idejének megnövelése nem befolyásolta az A20 és a TA3 APS jelenlétében tapasztalt gyengébb T sejt választ. Hasonló eredményeket kaptunk részlegesen agonista peptidek alkalmazásakor, melyek a T sejteknek csak kisebb hányadában indukáltak kalcium jelet, mint a teljes agonista peptid. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az  $[Ca^{++}]_{ic}$  növekedése a sorozatos TSR-MHC-peptid kontaktusok, a T sejt-APS kapcsolat erősségének és időtartamának függvénye.

Az  $[Ca^{++}]_{ic}$  szint intenzitása, frekvenciája és időtartama bizonyítottan aktivál olyan transzkripciós faktorokat, melyek a T limfociták effektor folyamatainak (pl. citokin termelés, membrán fehérjék kifejezése, AICD) génszintű szabályozásában játszanak szerepet.

Eredményeink az NF-AT gyors aktivációját mutatták 15 perccel az antigén specifikus aktivációt követően, ha az APS a 2PK3 sejt volt, míg más APS-ek esetén ezt nem tapasztaltuk. A leghatékonyabb NF-AT, AP-1 és NF- $\kappa$ B transzkripció faktor stimulációt 2PK3 jelenlétében láttunk, A20 és TA3 APS-ek kisebb hatékonysággal aktiválták azokat. Ezek a mérési adatok összhangban állnak a sejt–sejt kapcsolatok és a kalcium szint emelkedésének tanulmányozásakor tapasztaltakkal.

Az IP12-7 T sejtek kontaktusa a különböző APS-ekkel kimutatható mennyiségű IL-2 és TNF termelését, valamint a CD69 molekula sejtfelszíni megjelenését eredményezte, bár az NF-AT, az AP-1 és az NF- $\kappa$ B gyors aktivációját, a TSR leregulálását, a *tnf- $\beta$*  és a *nur77* gének expressziójának növekedését, a FasL megjelenését és AICD-t csak a legeredményesebb antigén prezentáló 2PK3 alkalmazása esetén tudtunk kimutatni. Összhangban az IL-2 termeléssel és a FasL megjelenésével a peptidet benutató 2PK3 sejtekkel való kölcsönhatás az IP12-7 T hibridóma sejtek gyors apoptózisához vezet.

A 2PK3 sejtek funkcionális aktivitása a csontvelői eredetű dendritikus sejtekével megegyező mértékű, nanomoláris mennyiségű peptid és alacsony sejtszám esetén is megfelelő jelet produkál a T sejtek citokin szintéziséhez. Ezen sejteken nagy számban jelennek meg a B7-1 és B7-2, a CD40 és CD44 kostimulátor molekulák.

A T sejt válasz monitorozása kinetikai mérésekkel ebben a jól karakterizált rendszerben elvezet a különböző T limfocita effektor folyamatok küszöbének és követelményeinek megértéséhez. Eredményeink demonstrálják, hogy a T sejt és az APS közötti konjugátum kialakulásának kinetikája és intenzitása számos sejtbeni esemény küszöbértékére eltérő mértékben hat. Így a TSR sejtfelszíni eltűnése, a FasL kifejeződése és az AICD a leghatékonyabb APS (2PK3) jelenlétét igényli, a kalcium jel mind a 2PK3, mind az A20 jelenlétében indukálódik, míg a CD69 molekula sejtfelszíni megjelenését a 2PK3, az A20 és a TA3 APS egyaránt kiváltja.

Mivel a retinoidok szabályozzák a timociták sejtosztódását és aktiváció indukálta sejtelhalását, így indokoltnak láttuk megvizsgálni a különböző retinsav receptorok aktivációjának hatásait a perifériás T limfocitákra. Kísérleteinkben receptor specifikus retinoid agonistákat és antagonistákat alkalmaztunk egy vagy több retinoid receptor aktiválására vagy gátlására.

Kimutattuk az IP12-7 egér T sejt hibridómát és a humán Jurkat sejtvonalat vizsgálva, hogy az RAR $\alpha$  és az RAR $\gamma$  retinoid receptorok ellentétes hatásai a Nur77 fehérje transzaktivációs képességét befolyásolják, ezzel szabályozva többek között a biológiaiilag aktív FasL forma kialakulását.

Miután igazolódott, hogy a TSR-stimulációt követő sejthalál folyamatok befolyásolásában döntő szerepet játszanak a különböző retinsav receptorokon keresztül zajló jelátviteli folyamatok, a továbbiakban ezen magreceptorok sejtosztódásra kifejtett hatásait is tanulmányoztuk.

Az RAR $\alpha$  által vezérelt sejtosztódás a megnövekedett IL-2 termeléssel áll összefüggésben, mivel az RAR $\alpha$  szelektív CD336 retinoid elősegítette a PHA kiváltotta IL-2 termelést, de nem volt hatása nagy feleslegben adott IL-2 esetén. A CD336 adását követő megemelkedett IL-2 koncentráció fokozta a Jak3 kifejeződését, a Stat5 foszforilációt, korábbi sejtciklusba lépést eredményezett (melyet a pRB foszforilációs állapotának emelkedésével detektáltunk), növelte a Bcl-2 expresszióját és gátolta az apoptózist. Ezen megfigyeléseink összhangban állnak azokkal a korábbi eredményekkel, miszerint a retinoidok sejtosztódást stimuláló hatása az IL-2 termelés szabályozásán keresztül érvényesülnek.

Amíg az RAR $\alpha$  aktiváció képes volt a T sejtek osztódását serkenteni az IL-2 termelés növelésével, addig az RAR $\gamma$  ligand kötése gátolta a T sejt növekedést az IL-2 jelátviteli útra való beleszólással. Ráadásul az RAR $\gamma$  stimuláció kis mértékben csökkentette az IL-2 termelődését, anélkül, hogy az IL-2R $\alpha$  mennyiségét jelentős mértékben befolyásolta volna.

Az RAR $\gamma$  specifikus retinoid alkalmazása csökkentette a Jak3 kifejeződését, valamint a Stat5 foszforilációját, amely transzkripciós faktor az IL-2 sejtosztódást elősegítő hatásának a közvetítője. A Stat5 vezérelt sejt ciklusba kerülés elősegítése és a Bcl-2 szint emelkedése szintén gátolt volt az apoptózis beindítása nélkül. Ez összefüggésben lehet azzal a ténnyel, hogy az IL-2 egy Jak3 független sejt túlélő programot is szabályozhat.

Korábbi kísérleteinkben bizonyítottuk az RAR $\alpha$  és az RAR $\gamma$  ellentétes hatásait a T sejt apoptózis szabályozásában. Most közölt adataink azt mutatják, hogy ezen retinoid receptorok a T sejtek proliferációjára is hasonló hatással vannak. Mindkét folyamatba kulcsfontosságú fehérjék szintjének szabályozásával és ezek jelátvitelben betöltött szerepének módosításával szólnak bele. A T limfociták osztódásának szabályozása szempontjából elengedhetetlen IL-2 termelődését az RAR $\alpha$  aktiváció elősegíti, míg az RAR $\gamma$  ligand kötése gátolja. A T sejt apoptózis esetén a Nur77 korai apoptotikus fehérje szintje szabályozódik. Kísérleteinkből nyert adataink bizonyítják a két retinoid receptor ellentétes hatását a T sejt repertoár kialakításában. Az RAR $\alpha$  a timociták negatív szelekciójának gátlásával, valamint a perifériás T limfociták proliferációjának serkentésével és aktiváció indukálta sejthalálának megakadályozásával elősegíti a T sejt készlet növekedését. Az RAR $\gamma$  ligand kötése ellenben csökkenti a rendelkezésre álló T sejt repertoár méretét azáltal, hogy elősegíti a timociták apoptózisát, valamint gátolja a perifériás T sejtek osztódását és elősegíti aktiváció indította apoptózisukat.

A doktori disszertációban foglalt munkák eredményeit tehát az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. Egy általunk kifejlesztett *in vitro* AICD modell segítségével egyetlen sejtvonalon (IP12-7 CD4<sup>+</sup> effektor/memória T sejt hibridóma) és különböző sajátságú APS-ek használatával mutattuk be az eltérő minőségű és mennyiségű antigén bemutatás hatásait, a T sejt aktiváció korai, középtávú és késői eseményeinek monitorozásán keresztül.
2. Kimutattuk, hogy a T sejt TSR-en keresztüli stimulációt követő sorsát nagymértékben befolyásolják az antigént bemutató sejt sajátságai és a bemutatott peptid mennyisége.
3. Igazoltuk, hogy a T sejt aktivációs és apoptotikus folyamatai egymástól nem elválaszthatóak, mivel a legnagyobb mértékű sejtaktiváció (a 2PK3 APS alkalmazásakor) egyben az aktiváció indukálta sejthalál maximális kifejeződésével is együtt jár.
4. A különböző retinoid receptorok aktivált periferiás T sejtekre kifejtett hatásait vizsgálva bizonyítottuk, hogy az RAR $\alpha$  és  $\gamma$  receptorok stimulációjának eltérő hatásai vannak; míg az RAR $\alpha$  aktiváció megmenti a sejteket a TSR-indukálta apoptózistól és segíti azok proliferációját, addig az RAR $\gamma$  ligandkötése sejthalált indukál és gátolja a T sejtek osztódását.
5. Kimutattuk, hogy ezen hatásokat a retinoid receptorok a Nur77 transzkripciós faktor transzaktivációs képességének, a FasL apoptotikus fehérje sejt felszíni megjelenésének, valamint az IL-2 jelátvitel szabályozásának befolyásolásával viszik véghez.

## 4. KÖZLEMÉNYEK

### 4.1 Az értekezésben felhasznált közlemények

**Ludányi K**, Gogolák P, Réthi B, Detre C, Matkó J, Rajnavölgyi É. Antigen presenting cell-induced fine tuning of murine helper T cell activation and death. *Cell Signal* 2004 (IF: 4.362)

**Ludányi K**, Nagy Zs, Alexa M, Reichert U, Michel S, Ancian P, Fésüs L, Szondy Z. Ligation of retinoic acid receptor  $\alpha$  promotes IL-2 production, while ligation of retinoic acid receptor  $\gamma$  inhibits IL-2 signaling in phytohaemagglutinin-stimulated T cells. (bírálatra beküldve)

Tóth R, Szegezdi É, Reichert U, Bernardon JM, Michel S, Ancian P, **Kis-Tóth K**, Macsári Z, Fésüs L, Szondy Z. Activation-induced apoptosis and cell surface expression of Fas (CD 95) ligand are reciprocally regulated by retinoid acid receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  and involve nur77 in T cells. *Eur J Immunol* 2001;31:8. (IF: 4.832)

### 4.2 Egyéb közlemények

Hajas Gy, Zsiros E, László T, Hajdú P, Somodi S, Réthi B, Gogolák P, **Ludányi K**, Panyi Gy, Rajnavölgyi É. New phenotypic, functional and electrophysiological characteristics of KG-1 cells. *Immunol Lett* (IF: 1.847)

Tóth B, **Ludányi K**, Reichert U, Michel S, Fésüs L, Szondy Z. Retinoid-induced Fas (CD95) ligand expression is mediated via RAR $\gamma$  and involves Nur77 in T cells. *Eur J Immunol* (IF: 4.832)

Kövesdi D, Pászty K, Enyedi Á, Kiss E, Matkó J, **Ludányi K**, Rajnavölgyi É, Sármay G. Antigen receptor mediated signaling pathways in transitional immature mouse B cells. *Cell Signal* (IF: 4.362)

Rethi B, Fluor C, Mowafi F, Grützmeier S, De Milito A, **Ludany K**, Kiss Cs, Rajnavolgyi E, Chiodi F. Potential role of IL-7 in modulation of IL-7R $\alpha$  and Fas expression on T cells during HIV infection. (bírálatra beküldve)

Miklós I, Benkő Zs, **Ludányi K**, Sipiczky M. Point mutation in the D-loop of praline tRNA can cause cell division defect in *Shizosaccharomyces pombe*. (bírálatra beküldve)

### 4.3 Konferencia absztraktok és előadások

2003: 12<sup>th</sup> Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System, Sopron: **Ludányi K**, Gogolák P, Réthi B, Detre C, Horváth A, Matkó J, Rajnavölgyi É. Antigen presenting cell-induced fine tuning of murine helper T cell activation and death. (poszter)



2003: 12<sup>th</sup> Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System, Sopron: Detre C, Kiss E, **Ludányi K**, Pászty K, Enyedi Á, Réthi B, Rajnavölgyi É, Matkó J. Membrane ceramide release may control the sensitive balance of activation, survival and death signals in T cells: implications in rescuing from AICD. (előadás)

2003: EFIS, Rhodos: Detre C, **Ludányi K**, Gombos I, Réthi B, Vámosi G, Rajnavölgyi É, Matkó J. Lipid rafts in APC and ceramide in T cell membrane modulate activation threshold and death signaling in APC (B cell) – T cell conjugates/synapses. (poszter)

2003: XXXIII. Membrántranszport Konferencia, Sümeg: Detre C, **Ludányi K**, Gombos I, Kiss E, Réthi B, Rajnavölgyi É, Matkó J. A ceramid szerepe az antigen-specifikus T limfocita aktivációban és sejthalálban. (előadás)

2003: International summer school on: From transcription to physiology; regulation of gene expression and protein function in an integrated context, Spetsai, Greece; Tóth B, **Kis-Tóth K**, Szondy Z. Role of Fas ligand and Nur77 in the T cell apoptosis induced by retinoids. (poszter)

2003: A Magyar Biokémiai Egyesület 8. Munkaértekezlete, Sopron: Tóth B, **Kis-Tóth K**, Fésüs L, Szondy Z. A FasL és a Nur77 szerepe a retinoid-indukált T sejt apoptózisban. (poszter)

2002: A Magyar Immunológiai Társaság 32. Kongresszusa, Kaposvár: **Ludányi K**, Réthi B, Gogolák P, Kósik N, Kurucz I, Rajnavölgyi É. Az Il-7 megvonás molekuláris hátterének tanulmányozása. (poszter)

2001: A Magyar Immunológiai Társaság 31. Kongresszusa, Eger: **Kis-Tóth K**, Gogolák P, Detre C, Rajnavölgyi É. T-sejt aktiváció és apoptózis: a döntés molekuláris háttere. (poszter)

2001: A Magyar Biokémiai Egyesület 6. Munkaértekezlete, Sárospatak: **Kis-Tóth K**, Réthi B, Gogolák P, Rajnavölgyi É. T-sejt aktiváció és apoptózis: a döntés molekuláris háttere. (poszter)

2000: A Magyar Immunológiai Társaság 30. Kongresszusa, Budapest: **Kis-Tóth K**, Réthi B, Gogolák P, Rajnavölgyi É. T-sejt aktiváció és apoptózis: a döntés molekuláris háttere. (poszter)

2000: A Magyar Immunológiai Társaság 30. Kongresszusa, Budapest: Réthi B, Gogolák P, Detre C, Kolonics A, **Kis-Tóth K**, Magócsi M, Rajnavölgyi É. T-sejt aktiváció vizsgálata különböző antigén prezentáló sejtek jelenlétében. (előadás)

2000: The 14<sup>th</sup> European Immunology Meeting, EFIS, Poznan, Poland; Réthi B, Gogolák P, **Kis-Tóth K**, Detre C, Kolonics A, Magócsi M, Rajnavölgyi É. Antigen presenting cell-induced fine tuning of murine helper T cell activation. (előadás)

2000: A Magyar Biokémiai Egyesület 5. Munkaértekezlete, Sopron: Réthi B, Gogolák P, Horváth A, **Kis-Tóth K**, Detre C, Kolonics A, Magócsi M, Rajnavölgyi É. Az antigén prezentáló sejt fenotípusának hatása a T-sejt aktivációra. (poszter)

1999: A Magyar Biokémiai Egyesület 4. Munkaértekezlete, Eger: **Kis-Tóth K**, Szondy Zs,  
Fésüs L. A retinoidok hatása aktivált T-limfocitákra. (poszter)