

**PÁRHUZAMOS JELÁTVITELI ÚTVONALAK SZEREPE LIMFOID  
SEJTEK TÚLÉLÉSÉBEN**

**Nagy Zsuzsanna**

**Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

**Témavezetők: Aradi János Ph.D.**

**Robert A. Kirken Ph.D.**

**Debreceni Egyetem**

**Orvos- és Egészségtudományi Centrum**

**Általános Orvostudományi Kar**

**Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet**

**és**

**University of Texas at Houston Medical School**

**Department of Integrative Biology and Pharmacology**

**Debrecen, 2002**

## BEVEZETÉS

Kutatásaim során az interleukin-2 (IL2) által aktivált jelátviteli útvonalaknak limfoid sejtek osztódására és túlélésére kifejtett hatását vizsgáltam. Az IL2 az immunhomeosztázis fő szabályozó faktora, ezen hatását a T limfociták osztódásának, túlélésének, elhalásának és differenciációjának regulálásán keresztül fejt ki. Ugyanakkor számos betegség kiváltói lehetnek normálistól eltérő működésű T sejtek, ilyenek például az allergia, leukémiák, limfómák, vagy autoimmunitás. Így a T sejtek növekedésében és túlélésében szerepet játszó jelátviteli útvonalak pontosabb megértése ezen betegségek gyógyításához nagymértékben hozzájárulhat. Az IL2 számos jelátviteli útvonalat aktivál, többek között például a Jak1/3 tirozin kinázokat, Stat5a/b és 3 transzkripciós faktorokat, Mapk kaszkádot, valamint a PI3K és mTor kinázokat. Munkám során ezek limfoid sejtek növekedésére és túlélésére kifejtett hatását tanulmányoztam. Vizsgálataim kiindulási alapjául azon irodalmi adatok szolgáltak, melyek szerint a  $\gamma$ c, Jak3 és Stat5 gének inaktiválása immunhiányos tüneteket okoz.

Hipotézisünket, mely szerint a Stat molekulák a limfoid sejtek túlélésében központi szereppel bírnak, az alábbi három kérdés megválaszolásával kívántuk tesztelni:

- (1) A  $\gamma$ c fehérje expressziójának és a Jak3 tirozin kináznak a gátlása milyen hatással bír a sejtek túlélésére és a  $\gamma$ c mediált jelátvitelre.
- (2) A PI3K, Mapk és Raf molekulák/útvonalak gátlása befolyásolja-e a Stat5 szerin foszforilációját valamint limfoid sejtek osztódását.
- (3) A konstitutívan aktív Stat3 transzkripciós faktor túlélési szignált biztosít-e egy limfoid sejt vonal számára (YT).

Az IL2 receptor gamma lánc ( $\gamma$ c) a Jak3 tirozin kináz aktiválódásának és jelátvitelének szükséges feltétele, valamint számos T sejt növekedési faktor (IL2, 4, 7, 9, 13, 15, 21) receptor komplexének „megosztott” alkotóeleme. Ismeretes, hogy a Jak3 expressziója elsősorban limfoid sejtekre korlátozódik, ahol a  $\gamma$ c-hoz asszociált formában van jelen; valamint nélkülözhetetlen szereppel bír a T sejtek fejlődésében és működésében. A Jak3/ $\gamma$ c jelátvitel fontosságát az is bizonyítja, hogy a humán  $\gamma$ c és Jak3 génekben fellelhető mutációk súlyosan kombinált immunhiányos tünetcsoport kialakulásáért felelősek (SCID). Mivel ezek a rendellenességek az immunrendszer alkotóelemeire korlátozódnak, az IL2 jelátvitelének a  $\gamma$ c/Jak3 szintjén történő gátlása az immunszuppresszív terápiák ígéretes célpontja lehet. Habár a genetikai rendellenességből adódóan funkcióvesztettek limfociták működése génterápiás módszerekkel módosítható, a gyógyítás számára a  $\gamma$ c/Jak3 útvonal érett limfocitákban történő gátlása fokozott jelentőséggel bírhat.

Kísérleteimben teljesen foszforotioát antiszensz oligonukleotiddal gátoltam a  $\gamma$ c expresszióját, és a kezelésnek humán, limfoid tumor eredetű sejtvonal osztódására és túlélésére kifejtett hatását vizsgáltam.

Ezt követően humán T sejteket kezeltem PNU156804-gyel, mely korábbi ismeretek szerint gátolni képes a T sejtek osztódását. Eredményeink szerint ez az inhibitor a Jak3 gátlásán keresztül fejt ki hatását, többek között a Stat5 és Mapk kaszkád aktiválódását blokkolja.

A Stat5 transzkripciós faktor az immunrendszer szabályozásában és a T sejtek normális működésében nélkülözhetetlen szerepkört tölt be. Az IL2 receptorhoz kötődése a Stat5 feltehetően Jak1/3 által katalizált tirozin foszforilációját okozza. Korábbi irodalmi adatok szerint a Stat5 humán primer T sejtekben és patkány limfoid sejtekben IL2 hatására nemcsak tirozin, hanem

szerin oldalláncon is foszforilálódik. Ez a szerin oldallánc a transzaktivációs doménben található, de a foszforilációért felelős kináz ismeretlen. A Stat transzkripció faktorok szerin foszforilálódása feltehetően a teljes transzkripció aktivitáshoz szükséges. Mivel az IL2 számos szerin kináz bekapcsolásáért felelős, ugyanakkor a Stat5 az IL2 által kiváltott sejtszétválás fontos szabályozója, feltevésünk szerint ezek a kinázok közvetlenül vagy közvetve részt vehetnek a Stat5 szerin foszforilálásában, ezáltal a mitogén válasz szabályozásában.

A Stat transzkripció faktorok normálistól eltérő, konstitutív, citokin független működését számos irodalmi közlemény írja le. A továbbiakban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a Stat3 konstitutívan aktív formája túlélési szignált biztosít-e egy limfoid sejtvonal számára.

Ennek megvalósításához teljesen foszforotioát, a 3' és 5' végeken 2'-metoxi-etil módosításokat tartalmazó, Stat3 ellenes antiszensz oligonukleotidokat alkalmaztunk, melyet elektroporálással juttattunk a sejtekbe. Kontrollként 5 nukleotid eltérést tartalmazó, ugyanolyan módosítással szintetizált oligonukleotid szolgált.

## **AZ EREDMÉNYEK TÁRGYALÁSA ÉS DISZKUSSZIÓ**

**A  $\gamma$ c fehérje expressziójának és a Jak3 gátlásának hatása limfoid sejtek túlélésére és a  $\gamma$ c mediált jelátvitelre.**

Kiindulási rendszerünkben a  $\gamma$ c expresszióját teljesen foszforotioát antiszensz oligonukleotiddal gátoltam YT humán limfoid sejtvonalban. Az oligokat elektroporálással juttattuk a sejtekbe. Kontrollként az antiszensz szekvencia azonos módosítású, random nukleotid sorrendű változatát használtam.

Eredményeim összefoglalása:

- (1) Az antiszensz kezelés (15 $\mu$ M) 40%-kal csökkentette a  $\gamma$ c expresszióját (72 h).
- (2) A Bcl-2 fehérjeszintje a kontrollhoz képest nem változott.
- (3) Az élő sejtek száma 40%-kal csökkent, az apoptotikusan elhaló sejtek száma 30%-kal nőtt a kontrollhoz képest (72h).
- (4) 36 órával a kezelést követően a sejtek száma a sejtciklus különböző fázisaiban az alábbiak szerint alakult: 15 és 12%-kal nőtt a subG1 és a G2-M fázisban, 21%-kal csökkent a G0-1 fázisban.

A PNU156804 Jak3 inhibitor:

- (1) Gátolta a Jak3 szubsztrát Stat5a és b aktiválódását, amit foszfortirozin-Stat5 és foszfoszerin-Stat5 ellenes antitestekkel végzett Western blottokkal igazoltunk.
- (2) Gátolta a p44/Erk1 és p42/Erk2 szerin/treonin kinázok aktivitását.

PNU156804 kezelés (48 ó) hatására a T sejtek apoptotikus elhalása tapasztalható (~ 40%).

A  $\gamma$ c receptor a T sejtek citokin-mediált osztódásában fontos szerepet játszik, az elmúlt évek során számos kutatócsoport kísérte meg a jelátvitelben betöltött pontos szerepkörének tisztázását. A kísérleti eredmények számottevő része olyan vizsgálatokból származik, amelyeket genetikailag manipulált egereken végeztek. A  $\gamma$ c ellenes antiszensz oligonukleotid alkalmazása értékes eszköznek bizonyult a  $\gamma$ c működésének érett humán sejteken történő vizsgálatában, mivel a kezelés hatékonyan gátolta a  $\gamma$ c fehérje kifejeződését. Az antiszensz oligonukleotidok alkalmazásának számos előnyét sorakoztathatjuk fel, mint például a szekvencia-specifikusság, vagy az oligonukleotidok szintézisének viszonylag alacsony költségei. Alkalmazásukkal az érdeklődésünk

középpontjában álló gén kifejeződését rövidtávon hatékonyan módosíthatjuk, amennyiben megfelelő célszekvenciát találtunk és az oligonukleotid sejtbejuttatásának módszerét optimalizáltuk. Ugyanakkor nem felejtkezhetünk el arról, hogy ennek a technikának is vannak hiányosságai. A célgén mRNS-ének és fehérjetermékének mennyiségében bekövetkező csökkenés többnyire nem teljes, valamint számolnunk kell az oligonukleotid úgynevezett „nem-antiszensz” hatásaival is. Ezen problémák némelyike azonos módosítású kontroll szekvenciák használatával kiküszöbölhető. Fontos azonban, hogy az antiszensz oligonukleotidokkal végzett kísérletek eredményeit kellő kritikával értékeljük, és egyéb módszerekkel, pl. monoklonális ellenanyagok, domináns negatív konstrukciók vagy szintetikus inhibitorok alkalmazásával megerősítsük.

A  $\gamma$ c ellenes antiszensszel végzett kísérleti eredmények azt sugallják, hogy az asztmás, allergiás betegségekben vagy szervkilökődés esetén megjelenő, normálistól eltérő, túlműködő T sejtek a  $\gamma$ c ellenes antiszensz oligonukleotiddal korrigálhatóak lehetnek, ám az oligo sejtbejuttatásának technikai nehézségei megnehezítik a módszer terápiás alkalmazhatóságát. A manapság forgalomban lévő immunszuppresszív hatóanyagok célfehérjéinek szervezeten belüli ubikviter előfordulása szükségszerűen toxicitáshoz vezet. Ezért nagyfokú specificitással bíró, kizárólag inaktív T sejtekben (pl. Zap70) vagy aktivált T és B sejtekben (pl. Jak3) kifejeződő molekulák gátlószereinek azonosítására és azok működési mechanizmusának pontos megismerésére van szükség.

A Jak3 által közvetlenül vagy közvetve mediált jelátvitel pontos mechanizmusának részletei a mai napig sem teljesen tisztázottak. PNU156804-gyel végzett kísérleteimben kimutattam, hogy ez a specifikus Jak3 inhibitor gátolta az IL2 által indukált Stat5a/b tirozin, és a transzaktivációs doménben elhelyezkedő konzervált prolin-szerin-prolin motívum foszforilálódását is.

Ismeretes, hogy a Jak3 expressziója elsősorban limfoid sejtekre korlátozódik. A  $\gamma$ c-Jak3-Stat5 jelátviteli útvonal valószínűleg a T sejt növekedési faktorok által beindított klonális felszaporodás közös pontját képviseli, ezáltal újszerű, szelektív immunszuppresszív terápia célpontja lehet. Ugyanakkor szintén fontosnak tartottuk megvizsgálni, hogy az IL2 által mediált útvonalak (Stat5, Mapk, PI3K, mTor) közül melyik bír központi jelentőséggel a sejtek túlélése szempontjából.

### **A Stat5 transzkripciós faktor működése elhatárolható a párhuzamos jelátviteli útvonalaktól**

A fenti kérdésre a PI3K, Mapk, mTor és Raf molekulák szelektív gátlásán keresztül kerestük a választ. Kísérleteimben ezen útvonalaknak a Stat5 aktiválódásában, szerin foszforilálódásában, és limfoid sejtek növekedésében betöltött lehetséges szerepét vizsgáltam.

Eredményeim az alábbiakban foglalhatók össze:

- (1) A Stat5a-S726 és Stat5b-S731 PSP motívumon történő szerin foszforilációját az IL2, IL4, IL7, IL9, or IL15 T sejt növekedési faktorok egyaránt indukálják.
- (2) Humán T sejtek T sejt receptorának anti-CD3 antitesttel történő keresztköteése nem, forbol-észterrel történő kezelése viszont kiváltotta a Stat5a/b szerin foszforilációját. Ez utóbbi esetben a szerin oldallánc módosítása a tirozin foszforiláció bekövetkezése nélkül is végbement.
- (3) A Stat5 szerin foszforilálódásáért felelős kináz nem azonos a PI3K, Erk1/2 és mTor kinázokkal, bár irodalmi adatok szerint ezen kinázok részt vesznek más Stat transzkripciós faktorok (Stat1, 3 és 4) szerin foszforilálódásában.
- (4) Elsőként igazoltam, hogy IL2 hatására mindhárom Raf kináz (A-, B-, és C-) indukálódik. Antiszensz oligonukleotiddal történő gátlásuk azonban a

Stat5 transzkripciós faktor sem tirozin, sem szerin oldalláncának (S725/S731 or Y699/701) foszforilációját nem befolyásolta.

(5) Humán NK-szerű, és egér T sejtek IL2 mediált osztódását a fent említett szerin kinázok egyikének gátlása sem befolyásolta, amit triciált timidin beépülésével mértem.

A fenti eredmények ismeretében, miszerint a Mapk, Raf, mTor és PI3K gátlásának hatására a Stat5a/b aktivitása nem változik, arra a következtetésre jutottunk, hogy ezen transzkripciós faktorok működése Jak3 függő, de az IL2 által mediált szerin kinázoktól független.

A Stat5a és b szekvenciája közötti különbség a transzaktivációs doménre lokalizálódik, a konzervált PSP motívum ebben a régióban helyezkedik el. Annak ellenére, hogy a Stat5a és b transzkripciós faktorok szekvenciája 96% homológiát mutat, a Stat5a<sup>-/-</sup> és Stat5b<sup>-/-</sup> “knockout” egerek fenotípusa jelentős mértékben eltér, így feltehetően különböző biológiai szerepkör betöltésére is hivatottak. A Stat5a<sup>-/-</sup> egerek emlőszöveti, a Stat5b<sup>-/-</sup> egerek növekedésbeli rendellenességet mutatnak, immunrendszerük fejlődése és működése azonban nem tért el a normálistól. Ugyanakkor a Stat5a<sup>-/-</sup>Stat5b<sup>-/-</sup> “knockout” egerek immunrendszere is súlyosan károsodott. A jelen munka eredményei a Stat5a és b közötti további különbségekre hívják fel a figyelmet, mivel azok szerin foszforilálódása eltérő kinetikát mutatott. Ezek az eltérések részleges magyarázatul szolgálhatnak arra, hogy miért nem lépett fel a csak Stat5a vagy a csak Stat5b “knockout” egerekben kompenzációs hatás. Összegzésképpen elmondhatjuk, hogy a Stat5a és b fehérjék a T sejtek génkifejeződésének szabályozásában valószínűleg redundáns szerepkörrel rendelkeznek.

A szerin foszforiláció sejten belüli helyszíne egyelőre nem tisztázott, mivel pedig forbol-észter kezelés hatására is bekövetkezett, a folyamat maga feltehetően nem szükségszerűen függ aktivált receptorkomplex részvételétől.



Ezen eredmények jó egyezésben állnak a Stat3 forbol-észterrel történő aktiválását leíró irodalmi adatokkal. Eredményeink szerint a Stat5 szerin foszforilációjának a funkcióképes Jak3 enzim elengedhetetlen feltétele. Azt a megállapítást tehetjük, hogy a Stat5a/b szerin kináz működése részben elkülöníthető a T sejt növekedési faktorok receptoraitól.

Mivel a Stat5a/b “knockout” egerek T sejtjei IL2 hatására nem osztódnak, amit a cdk6, ciklinA, D2, D3, és E csökkent kifejeződése okoz, a Stat5a/b feltehetően jelentős szerepet játszik ezen fehérjék expressziójának, ezen keresztül a sejtciklusnak a szabályozásában. Ebből arra következtethetünk, hogy a T sejt növekedési faktorok által kiváltott klonális felszaporodás/apoptózis elleni védelem a Stat5a/b szintjén egyesül. A Stat család tagjainak C-terminusai jelentős szekvenciabeli eltérést mutatnak, így feltételezhetjük, hogy az egyes Stat családtagok szerin kinázainak hatására egyéni géncsoportok aktiválódhatnak.

A Stat5-tel szemben a Stat3 szerinfoszforilációját a Mek, PI3K és mTor kinázok inhibitoraival gátolni tudtuk, ami azt igazolja, hogy a Stat5a és b szerin foszforilálódása más Stat-októl (pl. Stat3) eltérően szabályozódik.

Eredményeink azt sugallják, hogy a Mek1/2, PI3K, mTor és Raf (A-, B-, és C-) útvonalak nem elsődleges fontosságúak a rövidtávú sejt túlélés és sejtosztódás szabályozásában.

### **Konstitutívan aktív Stat3 gátlása antiszensz oligonukleotiddal humán NK-szerű tumor sejt vonalban**

A továbbiakban megvizsgáltam, hogy a konstitutívan aktív Stat3 egy limfoid tumor sejt vonal (YT) számára túlélési szignált jelent-e.

Eredményeimet az alábbiakban foglalhatom össze:

- (1) YT sejtekben a Stat3 transzkripciós faktor mind a konzervált Y701, mind a S727 oldalláncokon konstitutívan foszforilált, és IL2 hatására mindkét oldallánc foszforilációs szintje tovább emelkedett.

- (2) A Jak tirozin kináz család tagjainak egyike sem rendelkezett konstitutív enzimaktivitással. Ebből arra következtettem, hogy egy tőlük független jelátviteli útvonal felelős a Stat3 túlműködéséért.
- (3) Antiszensz oligonukleotid hatására a Stat3 DNS-kötő képessége lecsökkent, ezzel szemben a Stat5 DNS-kötő képessége nem változott.
- (4) A Stat3 ellenes antiszensz oligonukleotid kezelés a YT sejtek apoptotikus elhalását váltotta ki.
- (5) IL2 hatására az elhaló sejtek száma számottevően csökkent.
- (6) IL2 hatására a tirozin foszforilált Stat5 mennyisége az antiszensszel kezelt mintákban megemelkedett, ami arra utal, hogy a sejtek IL2 által beindított túléléséért a Stat5 felelős. Az antiapoptotikus Bcl-2 fehérje mennyisége szintén megnövekedett.

A Stat fehérjék különleges tulajdonsága, hogy szerepük kettős: a sejt környezetéből érkező jeleket a sejt plazmából a sejt magba szállítják, ahol a génexpresszió szabályozásában is részt vesznek. Számos közlemény írja le, hogy sérült Stat működés hozzájárulhat bizonyos tumorok kialakulásához. Konstitutívan aktív Stat3 jelenlétét kimutatták például leukémiákban, limfómákban, emlőkarcinómában, agy-, tüdő-, és prosztata tumorokban. A Stat3 fehérje antiapoptotikus hatású, amit feltehetően az apoptózist szabályozó (bcl-xL, bax és mcl-1) és sejtciklust irányító (p21<sup>waf1</sup>) gének regulálásán keresztül fejt ki. Ugyanakkor egyes irodalmi adatok szerint a Stat3 az apoptózis beindításában is részt vehet.

A Stat3-hoz hasonlóan a Stat5-ről is ismeretes, hogy bizonyos leukémiás sejtek számára védelmet biztosít az apoptózis ellen, vélhetően a bcl-xL fehérje szabályozásán keresztül.

A Stat3 ellentmondásos szerepköreinek tisztázása további vizsgálatokat igényel. A Stat családtagok esetleges redundáns funkciói magyarázatul szolgálhatnak az

általuk kiváltott hatások rendkívüli változatosságához, ennek kiderítéséhez szintén további kísérletekre van szükség.

A fenti eredményekből kiindulva azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az általunk vizsgált jelátviteli útvonalak közül a limfoid sejtek rövidtávú túlélésére a Stat molekuláknak van döntő hatása.

Mi lehet a PI3K, Mapk és mTor szerepe a sejtek túlélése szempontjából? A mi vizsgálataink viszonylag rövid időtartamokra (24-72h) korlátozódtak. Nem zárható ki az sem, hogy a fenti molekulák a hosszabb távú sejttúlélés irányításában részt vesznek.

Eredményeink azt sugallják, hogy a Stat molekulák működésének gátlása a limfoid eredetű betegségek (pl. allergia, asztma, szervkilökődés, autoimmunitás) terápiájának fejlesztéséhez jelentős mértékben hozzájárulhat, ezért szabályozásuknak (kinázok, foszfatázok, transzporter molekulák) és célgénjeiknek pontos megismerése igen fontos jövőbeni feladat.

## Publikációs lista

### A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

**Nagy, Z.S.**, Wang, Y., Erwin-Cohen, R.A., Wang, L., Aradi, J., Monia, B., Stepkowski S.M., Rui H., and Kirken, R.A. Interleukin-2 family cytokines stimulate phosphorylation of the Pro-Ser-Pro-motif of Stat5 transcription factors in human T cells: Resistance to suppression of multiple serine kinase pathways *The Journal of Leukocyte Biology*, in press, 2002 (IF: 4.342)

Stepkowski, S.M., Erwin-Cohen, R.A., Behbod, F., Wang, M-E., Qu, X., Tejpal, N., **Nagy, Z.S.**, Kahan, B.D., and Kirken, R.A. A Selective Inhibitor of Janus Tyrosine Kinase (Jak) 3, PNU156804, prolongs allograft survival and acts synergistically with cyclosporine but additively with rapamycin. *Blood* 2002 Jan 15; 99(2): 680-9 (IF: 8.977)

### Egyéb közlemények:

Stepkowski, S.M., **Nagy, Z.S.**, Kahan, B.D., and Kirken, R.A. The role of signals 1, 2 and 3 in induction of transplantation tolerance. *Transplant Proceedings*. 2001 Nov-Dec; 33(7-8): 3831-2 (IF: 0.678)

Stepkowski, S.M., Kirken, R.A. **Nagy, Z.S.**, Trawick, B.W., Wang, M., Tejpal, N., Wang, M., Tian, L., Clark, J., Kahan, B.D. The role of Stat5 in the induction of regulatory T cells in transplantation tolerance. *Transplant Proceedings*. 2001 Nov-Dec; 33(7-8): 3835-6 (IF: 0.678)

Stepkowski, S.M., Wang, M., Behbod, F., **Nagy, Z.S.**, Erwin-Cohen, R.A., Kahan, B.D. and Kirken, R.A. PNU156804 inhibits Jak3 tyrosine kinase and rat

heart allograft rejection. *Transplant Proceedings*. 2001 Nov-Dec; 33(7-8): 3272-3 (IF: 0.678)

Total IF: 15.353

**Elsőszerzős absztraktok:**

-**Nagy Zs.**, Tőkés, Sz., Aradi, J. Bcr-Abl, Bcl-2, c-Myb antiszensz oligonukleotidok és (dA)<sub>10</sub> hatása K562 sejtek proliferációjára A Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 4. Munkaértekezlete 1999, Eger

-**Nagy, Z.**, Stepkowski, S.S., Monia, B.P., and Kirken, R.A. „The role of Raf isoforms in mediating cell proliferation of lymphoid cells activated by multiple common IL2 receptor gamma chain cytokines“. Seventeenth Annual Meeting on Oncogenes: Cancer Cell Signal Transduction, June 20-23, 2001, Hood College, Frederick, MD USA

-**Nagy, Zs.**, Kirken, R. A., Aradi, J. IL2 receptor gamma (IL2R $\gamma$ ) ellenes antiszensz oligonukleotid hatása humán T sejtek proliferációjára A Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 7. Munkaértekezlete 2002, Keszthely

-**Nagy, Z.S.**, Aradi, J., Karras, J., and Kirken, R.A. Selective Inactivation of the IL2 Receptor Gamma Chain, and to a Lesser Extent, Constitutively Active Stat3 Induces Apoptosis in a Human NK Tumor Cell Line The Eighteenth Meeting on Oncogenes: The Lord of the Genes, June 21-24, 2002, The Salk Institute, La Jolla, CA, USA

**Egyéb absztraktok és előadások:**

-Bcr-Abl, Bcl-2, c-Myb antiszensz oligonukleotidok és (dA)<sub>10</sub> hatása K562 krónikus mieloid leukémia sejtek proliferációjára, előadás, TDK-PhD Konferencia, DOTE, Debrecen, 1999

-Kirken, R.A., Behbod, F., Erwin-Cohen, R., Kahan, B.D., **Nagy, Z.S.**, Wang, M.E. Concomitant inhibition of Jak3 and calcineurin- but not rapamycin-dependent signaling pathways synergistically prolong the survival of rat heart allografts. A Transplant Odyssey, Istanbul Convention & Exhibition Center, Istanbul, Turkey, August 20–23, 2001

-IL2 receptor gamma (IL2R $\gamma$ ) ellenes antiszensz oligonukleotid hatása humán T sejtek proliferációjára, előadás, TDK-PhD Konferencia, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, 2002