

**PROGESZTERON-INDUKÁLTA BLOKKOLÓ FAKTOR
HATÁSA
A
JELÁTVITELI MECHANIZMUSOKRA**

Ph. D. Tézis

Dr. Kozma Noémi



Program- és Témavezető: Prof. Dr. Szekeres-Barthó Júlia

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

Pécs

2005

PROGESZTERON-INDUKÁLTA BLOKKOLÓ FAKTOR

HATÁSA

A

JELÁTVITELI MECHANIZMUSOKRA

Ph. D. Tézis

Dr. Kozma Noémi

Program- és Témavezető: Prof. Dr. Szekeres-Barthó Júlia

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

Pécs

2005

BEVEZETÉS

A sikeres kimenetelű terhesség, amely bizonyos korlátozásokkal a transzplantáció természetes modelljének tekinthető, rendkívül érzékeny és komplex, immuno-endokrin szabályozás alatt áll. Emlős szervezetekben a progeszteron feltétlenül szükséges a terhesség fenntartásához. Ez a hormon immunológiai hatásokkal is rendelkezik, és ezek révén részt vesz azon szabályozó mechanizmusok kialakításában, melyek a magzat számára megfelelő immunológiai környezetet megteremtik. Terhes nők aktivált perifériás limphocitái progeszteron receptort (PR) fejeznek ki, melyek progeszteron kötése után egy mediátor fehérje, a Progeszteron-Indukálta Blokkoló Faktor (PIBF), termelődik. A PIBF, részben az NK sejtek degranulációjának gátlásán keresztül egérben anti-abortív hatást fejt ki. A normális terhesség alatt a Th2 citokinek relatív túlsúlya figyelhető meg. Állatkísérletek eredményei szerint, a Th1-es citokinek fokozott termelődése a terhesség megszakadását eredményezi, míg a Th2-es citokinek az erős celluláris válasz gátlása révén, előnyös hatásúak a terhesség zavartalan lefolyása szempontjából. A PIBF fokozza az IL-10, IL-3, IL-4 és gátolja az IL-12 termelődését.

STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) fehérjéket a múlt évtizedben azonosították, mint a citokinek fő jelátvivő molekuláit. A citokin receptorhoz kötődését követően, a receptorhoz kapcsolódó Janus-kináz (Jak) enzimek foszforilációja kötőhelyeket teremt SH2-domént tartalmazó, eredetileg citoplazmában, nyugvó állapotban lévő STAT-ok számára, melyek tirozinon foszforilálódnak, dimereket képeznek, majd a sejtmagba transzlokálódnak és a megfelelő enhancer-elemekhez kötődve célgéneket aktiválnak.

Th1-es sejtek fejlődésében, jelentős szerepet tulajdonítanak a STAT4 faktornak. STAT4 hiányában az NK sejtek proliferációja és citotoxikus aktivitása zavart szenved.

Elsősorban az IL-12 receptor (IL-12R) ligandkötése indukál STAT4 foszforilációt, de $\text{INF}\gamma$ is előidézhethet ilyen hatást.

STAT6-KO T helper sejtek *in vitro* és *in vivo* sem képesek Th2-es irányú differenciálódásra. STAT6 fehérjék elsődleges aktivátora az IL-4 és az IL-13. IL-4 receptor (IL-4R) ligandkötése, heterodimer-képeződést indukál, melyben a nagy affinitású α lánc, egy kis affinitású transz-aktivációs receptor alegységgel: a γ láncsal, vagy az IL-13 receptor α láncával (IL-13R α 1) képez komplexet. Az IL-4R α Jak1-et, a γ lánc Jak3-at köt és foszforilál.

Az IL-12/STAT4 és IL-4/STAT6 jelátviteli utak negatív feedback szabályozói a SOCS (Suppressor of Cytokine Signalling) fehérjék, melyek közül, a SOCS1 és SOCS3 aktivációja a Th1/Th2-es differenciálódásban játszik szerepet. Th2-es sejtekben, gátolt az IL-12 indukálta STAT4 aktiváció, ezzel egyidejűleg a SOCS3 mennyisége 23-szorosára nő. Az IL-4 indukálta SOCS3, intracellulárisan az IL-12R-hoz kötődve, gátolja a STAT4 foszforilációját.

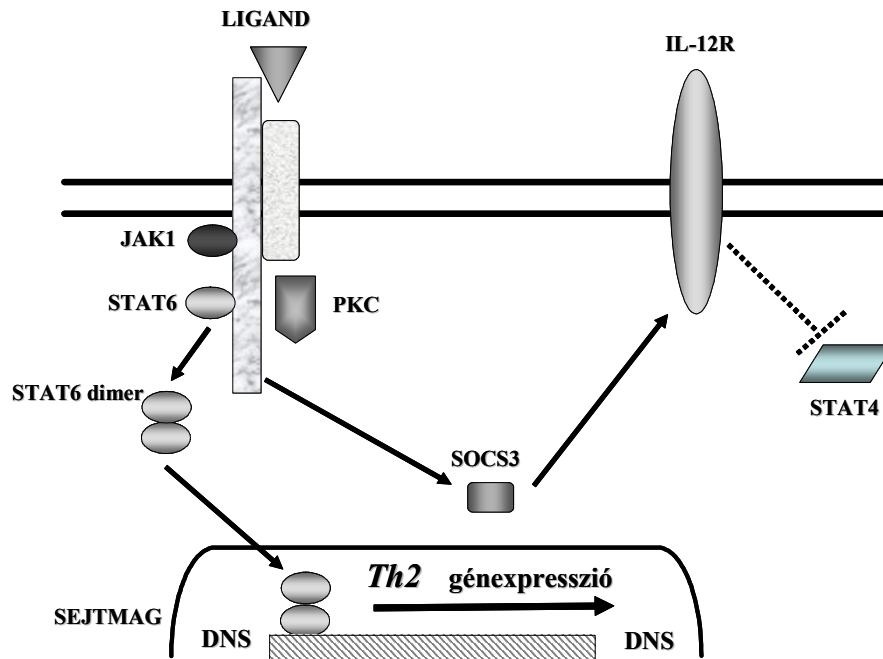
Az emlős és humán T sejtek differenciálódásában szerepet játszó másik jelátviteli út az intracelluláris Ca^{++} , - Protein Kináz C (PKC) útvonal. Th2-es sejtekben fokozott PKC aktiváció és alacsony Ca^{++} szint, míg a Th1-es sejtekben magas intracelluláris Ca^{++} szint mellett, csökkent PKC foszforiláció figyelhető meg. Jelenleg 11 PKC izoenzimet ismerünk, melyek a következő három csoportba oszthatók.: 1) Ca^{++} függő, vagy konvencionális PKC (cPKC) α , β , γ , 2) a Ca^{++} független novel PKC (nPKC) δ , ϵ , η , θ , μ , 3) atípusos, foszfolipáz- és Ca^{++} független PKC (aPKC) ζ , ι , λ izoformák.

Kevés az adat PKC egyes izoformáinak funkciójáról. A CD4+ T sejtek Th2-es differenciálódása során, fokozott PKC ζ foszforiláció figyelhető meg. PKC ζ hiányában csökkent a Th2 citokinek termelése, gátolt a Jak1 foszforilációja és a STAT6 sejtmagba

történő transzlokációja. In vivo egérkísérletek igazolják a PKC θ hiányának citokintermelésre gyakorolt hatását .

CÉLKITŰZÉSEK

Célunk azon mechanizmusok vizsgálata volt, melyek szerepet játszhatnak a PIBF-indukálta immunológiai szabályozásban. A PIBF feltételezhető, jelátviteli útvonalaít az 1. sz. ábra mutatja be.



1. ábra A Jak/STAT jelátviteli út

1. Kutatócsoportunk korábbi adatai, szerint exogén arachidonsav és ciklooxygenáz gátlók kivédik a PIBF immunológiai hatásait. Ezek alapján arra lehet következtetni, hogy a PIBF interferál az arachidonsav metabolizmussal. Mivel az arachidonsav felszabadulásához foszfolipáz A₂ (PLA₂) aktivitás szükséges, megvizsgáltuk, milyen hatással van a PLA₂ gátló quinacrin a limfociták IL-12 termelésére.
2. A PIBF biológiai hatásait a citokinegyensúly befolyásolása révén fejtí ki. Tekintve, hogy a citokinek legfontosabb jelátvivő molekulái a STAT fehérjék, megvizsgáltuk a PIBF Jak/STAT rendszerre kifejtett hatását.

3. Irodalmi adatok alapján, az IL-12/STAT4 és IL-4/STAT6 út, SOCS1 és SOCS3 mediátorok negatív visszacsatoló kontrollja alatt áll. Felmerült a kérdés, vajon a SOCS faktorok miként felügyelik a PIBF jelátvitelét ?
4. Figyelembevéve, hogy STAT6-ot az IL-4 receptor ligandkötése indukálja, megvizsgáltuk, szerepet játszik-e az IL-4R α a PIBF jelátviteli folyamataiban.
5. RNS interferencia módszerrel, STAT6 deficienssé tett sejteken, vizsgáltuk a STAT6, a PIBF citokintermelésre gyakorolt hatásaiban játszott szerepét.
6. Tekintve, hogy az irodalom kiemeli a Ca⁺⁺/PKC pályák aktivációjának jelentőségét T helper sejtek proliferációs folyamataiban, megvizsgáltuk a PIBF hatását az intracelluláris Ca⁺⁺ koncentrációjának változására, valamint aktivált PKC-k foszforilációjára, különös tekintettel az egyes izoformák szerepére.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

1. Limfociták citokintermelésének meghatározása:

1.1 Immuncitokémia

Egészséges terhes nők, quinacrinnal kezelt, perifériás mononukleáris sejtjeit citocentrifugálással tárgylemezre üllepítettük. A metszeteket szobahőmérsékleten szárítottuk, 5 percig jéghideg acetonnal fixáltuk, majd mostuk. Valamennyi inkubációs lépést nedves kamrában, szobahőmérsékleten végeztünk. Az endogén peroxidáz aktivitást 1%-os H₂O₂-dal, a nem specifikus fehérjekötést 1%-os BSA-val gátoltuk. A sejteket 1 órán keresztül monoklonális anti-IL-12-vel inkubáltuk, majd másodlagos ellenanyagként, 30 percig HRPO jelölt anti-egér IgG-t használtunk. Az előhívást diaminobenzidinnel, ezüstreakcióval végeztük, a sejtmagot hematoxylinnal festettük, végül a lemezeket zselatin-glicerinnel fedtük. A sejteket nagy nagyítás mellett vakon számoltuk, a pozitív sejtek arányát, százalékban fejeztük ki.

1.2 Cytometric Bead Array (CBA)

Limfocita sejt kultúrák felülcszójában az IL-10, TNF α és IFN γ koncentrációját Cytometric Bead Array technikával mértük flow citométer segítségével. A kapott adatokat CBA Analysis illetve Bender MedSystem Softwarrel analizáltuk.

2. Western blot

Transzkripciós faktorok aktivációjának vizsgálata céljából, a különböző módon kezelt, illetve kezeletlen limfocitákból citoplazma frakciót készítettünk. A fehérjéket SDS-polyacrilamid gélelektroforézissel választottuk szét, majd nitrocellulóz filterre blottoltuk

őket, végül, foszfo-specifikus ellenanyagokkal reagáltattuk. Kísérleti rendszerünk specificitásának vizsgálatára, valamennyi esetben végeztünk loading- és izotípus kontrollt, valamint a sejteket olyan E-coli lizátummal is kezeltük, mely a rekombináns PIBF gyártásával megegyező, tisztítási folyamaton ment keresztül.

3. EMSA Szupershift

Citoplazmában foszforilálódott és dimerizálódott STAT6 fehérjék sejtmagba történő transzlokációját és DNS-hez kötődését EMSA-val vizsgáltuk. Kezelt és kezeletlen sejtekből nukleáris frakciót izoláltunk, majd a minták és a transzkripciós faktorra specifikus bázissorrendű, jelölt, kettős láncú oligonukleotidok elegyét acrilamid gélelektroforézissel szeparáltuk és röntgen filmre exponáltuk. A reakció specificitásának vizsgálatára szupershift assayt végeztünk. Ez azon az elven alapul, hogy az anti-STAT6 ellenanyag molekulásúlya a kezelt mintákban aktiválódott STAT6 fehérjével kapcsolódva megnő, ezért a gélben lassabban vándorol.

4. Az IL-4R PIBF kötésének vizsgálata ELISA módszerrel.

Az IL-4R α -val érzékenyített lemezeket, rekombináns PIBF, illetve IL-4 logaritmikus hígításaival (0.01-1 μ g/ml) inkubáltuk. A specifikus kötődés vizsgálatára biotin-konjugált anti-PIBF IgG-t, majd sztreptavidin-biotin-HRPO-t, illetve kecskében termelt anti-IL-4 ellenanyagot, és HRPO-jelölt anti-kecske IgG-t használtunk.

5. PIBF receptorához kötődésének vizsgálata áramlási citometriával.

Áramlási citometriával vizsgáltuk, hogy az anti-IL-4R α antitest képes-e megakadályozni a PIBF receptorához való kötődését. A limfocitákat emelkedő koncentrációjú jelöletlen PIBF és monoklonális anti-human IL-4R α antitest jelenlétében, FITC-konjugált PIBF-el

kezeltük. A mérés FACSCalibur flow citométerrel történt, 488nm-es lézergörjesztési hullámhosszon, az adatokat CellQuest Software programmal analizáltuk.

6. Konfokális mikroszkópia

A receptoralegységek egymáshoz való viszonyát konfokális mikroszlóppal vizsgáltuk. Egészséges donorok perifériás limfocitáit, 5 µg FITC-el konjugált PIBF-el inkubáltunk 20 percig 37°C-on, majd poly-L lizinnel bevont tárgylemezre üllepítettük. Paraformaldehides fixálást és mosást követően a sejteket 0.5 µg PE-jelölt monoklonális anti-IL-4Rα vagy PE-jelölt anti-CD45RA ellenanyagokkal 45 percig inkubáltunk szobahőmérsékleten. Ismételt mosás után, a tárgylemezeket 30 percig, 2 µl PE-anti-egér IgG 2A+B vagy PE-anti-egér IgG1 antitesttel szobahőn kezeltük, majd DABCO-val fedtük. Kísérleti rendszerünk specificitásának vizsgálatára, ellenkező irányban és 4°C-os inkubációk mellett is elvégeztük a vizsgálatot. A metszeteket Biorad konfokális mikroszkóppal, 473nm-es lézeres gerjesztés mellett analizáltuk. A PE-hez 580±16nm-es, a FITC-hez 522±17.5nm-es filtert és x100 objektívet használtunk. Adobe Photoshop 7.0 program segítette az ábrák további elemzését.

7. RNS interferencia (RNSi)

STAT6 mRNS-el homológ, a sejtekbe kívülről bevitt, siRNS-ek segítségével, gátoltuk a STAT6 termelődését, majd vizsgáltuk a PIBF hatását az így nyert STAT6 hiányos sejtek citokintermelésére.

8. Intracelluláris Ca⁺⁺ koncentráció meghatározása áramlási citometriával

A Ca⁺⁺ intracelluláris koncentrációját Fluo-3 AM festéssel, áramlási citometriával mértük. Pozitív kontrollként a limfocitákat ionomycinnel kezeltük, az elpusztult sejteket

7-Aminoactinomycin D jelöléssel zártuk ki a rendszerből. A változó fluoreszcenciát FacsCalibur flow citométerrel, azon adatok ismeretében, hogy a Fluo-3 AM festék átlagos intenzitása 526 nm-en detektálható, az aktiváló ágensek hozzáadását követően azonnal, majd folyamatosan, 400 sec-ig monitoroztuk. Kapott adatainkat CellQuest programmal analizáltuk.

EREDMÉNYEK

1. Terhesek limfocitáinak anti-PIBF IgG-vel történő kezelése neutralizálja az endogen PIBF biológiai aktivitását és szignifikánsan fokozza a sejtek IL-12 termelését. Utóbbi hatás, a PLA₂ gátló quinacrinkezeléssel kivédhető.
2. Az IL-4-hez hasonlóan, a PIBF fokozta a Jak1 és a STAT6 fehérjék intracelluláris foszforilációját. A hatás idő-és koncentrációfüggést mutatott: már 1 perces IL-4-el, illetve PIBF-el történő alacsony koncentrációjú (200ng/ml) inkubáció, STAT6 tirozinfoszforilációt eredményezett. EMSA Szupershift Assay-vel sikerült igazolnunk, hogy a citoplazmárisan foszforilálódott, dimerizálódott STAT6 fehérjék a sejtmagba transzlokálódnak és a DNS-hez kötődnek. A PIBF egyidejű jelenléte, kivédte az IL-12 indukálta STAT4 foszforilációt.
3. Megállapítottuk, hogy STAT6 deficiens sejtekben a PIBF citokintermelésre gyakorolt hatásai csökkennek.
4. Ezt követően SOCSs fehérjék, STAT faktorokra kifejtett negatív feedback szabályozását vizsgáltuk. Az IL-4-hez hasonlóan, a PIBF is fokozta a SOCS3 és gátolta, az IL-12 indukálta SOCS1 aktivációját.
5. Ismert, hogy STAT6 aktivációjához elengedhetetlen az IL-4R α ligandkötése, ez felveti az IL-4R α szerepét, a PIBF indukálta jelátviteli folyamatokban. Kimutattuk, hogy a PIBF nem kapcsolódik az IL-4R α receptoralegységhez, az anti-IL-4R α antitest sem akadályozza meg a PIBF saját receptorához való kötődését. Ezzel szemben, monoklonális anti-IL-4R α ellenanyaggal történt IL-4 receptor-blokkolása gátolta a PIBF hatására létrejövő Jak1 és STAT6 foszforilációt, míg az IL-13R blokkolása nem befolyásolta az aktivációt. Konfokális mikroszkóp segítségével megállapítottuk, hogy

a FITC-PIBF kötődéssel láthatóvá tett PIBF receptor és a jelölt IL-4R α megfelelő körülmények között együttes sapkaképződést mutat. A kapott adatok alapján, feltételezhető, hogy ligandját kötő PIBFR az IL-4R α -val heterodimert képezve aktiválja a STAT6 szignálutat. Felmerül a kérdés hogy miért van szüksége a PIBF-nek az IL-4R α -ra a jelátvitel elindításához? Számos olyan fehérje ismert, melyek poszttranszlációs lipid módosulattal, glycosylphosphatidylinositollal (GPI) kapcsolódnak a sejtmembránhoz. Ezek a molekulák nem rendelkeznek transzmembrán, ill. intracelluláris domain-nel, ezért önmagukban jelátvitelre képtelenek. Ha azonban, átmenetileg olyan molekulákkal asszociálódnak, melyek rendelkeznek intracelluláris résszel, ennek segítségével megindíthatják a jelátviteli folyamatot. Megvizsgáltuk annak lehetőségét, hogy a PIBF receptora is egy ilyen GPI-kötött fehérje. A GPI horgony, phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC)-vel történő emésztése után, a PIBF STAT6 aktiváló hatása elveszett, az IL-4 hatása azonban változatlan maradt. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a PIBF receptor GPI kötött fehérje, mely csak az IL-4 receptorral együttműködve képes jelátvitelre.

6. Fokozott PKC foszforiláció és alacsony intracelluláris Ca⁺⁺ szint Th2-es, míg magas Ca⁺⁺ szint és csökkent PKC foszforiláció Th1-es sejtek fejlődésének kedvez. IL-4 és PIBF kezelés hatására, PKC α/β II, PKC θ és PKC ζ alformák foszforilálódnak, míg az intracelluláris szabad Ca⁺⁺ koncentráció alacsony marad.
7. T sejtek Th2-es differenciációjakor Ca⁺⁺ független: PKC θ és foszfolipáz-, Ca⁺⁺ független: PKC ζ izoformák foszforilálódnak. Tekintve, hogy a PIBF az IL-4R α láncát használja a STAT6 jelátvitelre, megvizsgáltuk, szükséges-e az IL-4R α a PKC aktivációhoz is. A sejtek anti-IL-4R α blokkoló koncentrációjával történő kezelése, gátolta a PIBF, PKC ζ , PKC θ , és PKC α/β foszforiláló hatását, ami arra utal, hogy

mind az IL-4 receptor, mind a PIBF közreműködése szükséges a PIBF-indukálta PKC aktivációhoz.

8. Végezetül, összefüggést keresve, a PIBF indukálta Jak1/STAT6 és PKC szignál pályák között, azt találtuk, hogy a PIBF hatására létrejött Jak1 és STAT6 foszforiláció gátolható volt a PKC aktivitás kiiktatásával, az izoformák közül a PKC α/β II nem, míg a PKC ζ és a PKC θ esszenciális szerepet játszott a szignalizációban.

KÖVETKEZTETÉSEK

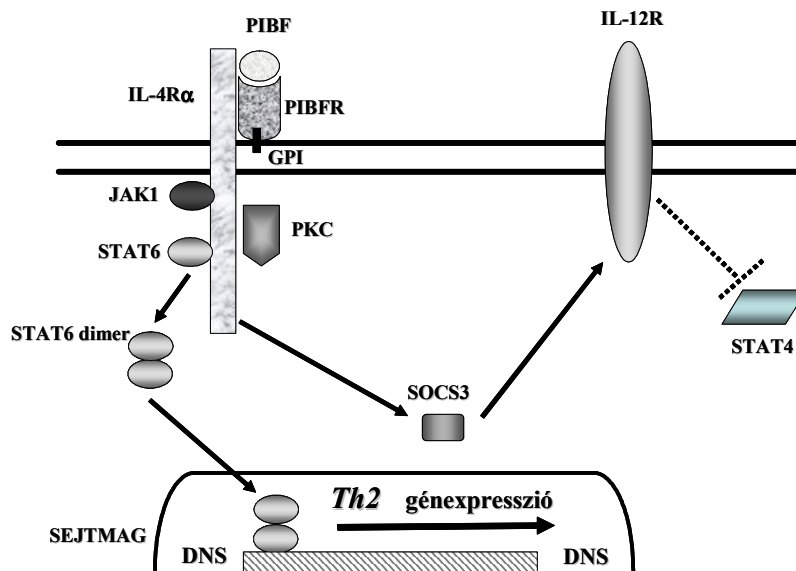
PIBF citokintermelést moduláló hatását, számos jelátviteli pálya befolyásolja. Az arachidonsav metabolizmus gátlásával, a PIBF csökkenti az IL-12 termelődést és az NK citotixikus aktivitást. Fokozott PKC foszforiláció mellett, az alacsony intracelluláris Ca^{++} szint, a Th2-es sejtek fejlődésének kedvez, míg gátolt STAT4 indukció csökkenti a sejtek Th1-es citokinekkal szembeni érzékenységet. Ezen mechanizmusok együttesen magyarázhatják, a PIBF citokinegyensúlyra gyakorolt hatását.

Azon feltételezést, hogy a PIBF indukálta jelátvitelhez, szükséges az IL-4R α közreműködése is, az alábbiak támasztják alá:

1. A két receptor alegység eltérő mivoltára utal, hogy az anti-IL-4R α nem gátolja a PIBF saját receptorához való kötődését.
2. Az a megfigyelés, hogy GPI horgony emésztése, gátolja a PIBF aktiválta jelátvitelt, arra enged következtetni, hogy a PIBF indukálta jelátvitelhez szükség van egy GPI kötött fehérjére.
3. Anti-IL-4R α ellenanyag gátolja a STAT6, PIBF-indukálta foszforilálódását, ami arra utal, hogy a PIBF nem képes jelátvitelre az IL-4R α részvétele nélkül, csupán a saját receptora segítségével.

Összegezve, a GPI-kötött PIBF receptor szükséges, de nem elégséges feltétele a PIBF-indukálta jelátvitel megindulásának.

Kapott adataink egy új IL-4R létére utalhatnak, ahol a ligand kötődését követően a PIBFR és az IL-4R α együttműködése Jak1 és STAT6 intracelluláris foszforilációjához vezet. A PIBF-indukálta SOCS3 az IL-12R-hoz kötődve gátolja a STAT4 foszforilációt, ezáltal, csökkentve a Th1-es típusú immunválaszt (2. sz. ábra).



Ábra 2. A PIBF egy új típusú IL-4R-on keresztül megvalósuló jelátviteli folyamatai

TÉZISEK

1. PIBF a PLA₂ gátlásával blokkolja az arachidonsav felszabadulást, ezáltal csökkent prosztaglandin és IL-12 termelést, továbbá csökkent citotoxikus NK aktivitást eredményez, mely elősegíti a terhesség sikeres kiviselését.
2. PIBF hatására létrejövő Th2 súlyozott citokintermelés háttérében, meghatározott jelátviteli utak aktiválódása áll. Alacsony koncentrációjú PIBF kezelés, azonnali Jak1 és STAT6 foszforilációt, fokozott SOCS3 aktivációt eredményez, de gátolja az IL-12 indukálta STAT4 és SOCS1 indukciót. Dimerizálódott STAT6 fehérjék a sejtmagba transzlokálódnak, a DNS enhancer elemeihez kötődve, célgéneket aktiválnak és génexpressziót indukálnak.
3. A PIBF nem kötődik az IL-4R α -hoz, de az utóbbi közreműködése, elengedhetetlen a PIBF jelátviteli folyamatainak megvalósulásához.
4. A sejtek PI-PLC-vel történő emésztése gátolja a PIBF jelátvitelét, ami arra enged következtetni, hogy PIBF receptora GPI horgonyzott molekula.
5. PIBF hatására PKC foszforilálódik, alacsony Ca⁺⁺ koncentráció mellett, ami a T sejtek Th2 irányú differenciálódásának kedvez.

DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Progesterone regulates IL-12 expression in pregnancy lymphocytes by inhibiting Phospholipase A2

G. Par, J. Geli, N. Kozma, P. Varga, J. Szekeres-Bartho
American Journal of Reproductive Immunology, 2003;49:p:1-5. IP: 2.088

Progesterone-dependent immunomodulation

J. Szekeres-Bartho, B. Polgar, N. Kozma, E. Miko, G. Par, L. Szereday, A. Barakonyi, T. Palkovics, O. Papp, P. Varga
Chemical Immunology and Allergy, 2005;89:118-125

The Progesterone-Induced Blocking Factor modulates the balance of PKC and intracellular Ca⁺⁺

N. Kozma, M. Halasz, T. Palkovics, J. Szekeres-Bartho
American Journal of Reproductive Immunology (in press) IP: 2.088

Progesterone-Induced Blocking Factor activates STAT6 via binding to a novel IL-4 receptor

N. Kozma, M. Halasz, B. Polgar, T. G. Poehlmann, U. R. Markert, T. Palkovics, M. Keszei, G. Par, K. Kiss, J. Szeberényi, L. Grama, J. Szekeres-Bartho
The Journal of Immunology (in press) IP: 6.486

KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK, POSZTEREK JEGYZÉKE

Poszterprezentációk

Arachidonic acid metabolism is involved in the IL-12 expression by pregnancy lymphocytes

G. Pár, J. Géli, N. Kozma, J. Szekeres-Barthó
Alps Adria Society for Immunology of Reproduction
AASIR Hungarian Immunological Society
Jun. 27-30, 2000. Pécs, Hungary

A progeszteronfüggő immunmoduláció NK aktivitást gátló hatása az arachidonsav metabolizmus befolyásolásán keresztül valósul meg

Kozma N., Pár G., Géli J., Szekeres-Barthó J.
Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXX.) Kongresszusa
Budapest, 2000. október 25-27.

A Progeszteron-Indukálta Blokkoló Faktor (PIBF) jelátviteli mechanizmusokra kifejtett hatása

Kozma N., Pár G., Szekeres-Barthó J.
Magyar Immunológiai Társaság (XXXI.) Kongresszusa
Eger, 2001. október 17-19.

Signal transduction pathways mediating the effects of Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF)

N. Kozma, G. Pár, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, K. Kiss, J. Szeberényi, J. Szekeres-Barthó

European Congress of Reproductive Immunology

As the 9th Congress of the Alp-Adriatic Society for Immunology of Reproduction

As the 5th Congress of the European Society of Reproductive and Developmental Immunology

As the 10th meeting of the Czech Reproductive Immunology (Section of Czech Society of Immunology)

Jun. 30 – Jul. 3, 2004. Pilsen, Czech Republic

The Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF): Focusing on intracellular signal transduction

N. Kozma, G. Pár, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, K. Kiss, J. Szeberényi, J. Szekeres-Barthó

1st International Conference on Basic and Clinical Immunogenomics

Oct. 3-7, 2004. Budapest, Hungary

PIBF effects on the JAK/STAT pathway depend on the IL-4 receptor (IL-4 R)

N. Kozma, G. Par, B. Polgar, T. Palkovics, M. Halasz, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, J. Szekeres-Bartho

Embryo implantation: from basics to clinics

The First EMBIC Summer School

Jun. 4-10, 2005. Malinska, Croatia

Investigations of the receptor

T. Palkovics, N. Kozma, J. Szekeres-Bartho

Embryo implantation: from basics to clinics

The First EMBIC Summer School

Jun. 4-10, 2005. Malinska, Croatia

PIBF effects on the Jak/Stat pathway depend on the IL-4 receptor.

N. Kozma, G. Par, B. Polgar, M. Halasz, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, J. Szekeres-Bartho

13th EFIS „Signals and Signal Processing in the Immune System”

Sept. 7-11, 2005. Balatonöszöd, Hungary

Előadások

A hisztamin szerepe a reprodukcióban

Pár G., Kozma N., Buzás E., Szekeres-Barthó J., Falus A.

Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXX.) Kongresszusa

Budapest, 2000. október 25-27.

Intracellular mechanisms involved in PIBF action.

J. Szekeres-Barthó, N. Kozma, T. Palkovics, G. Pár, B. Polgár

VIII. International Congress of Reproductive Immunology

Jul. 2-6, 2001. Opatija, Croatia

Signal transduction pathways mediating the effects of Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF)

N. Kozma, G. Pár, J. Szekeres-Barthó

11 th EFIS Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System
Sept. 2-6, 2001. Pécs, Hungary

Mechanisms of immunomodulatory action of progesterone

J. Szekeres-Barthó, A. Barakonyi, N. Kozma, T. Palkovics, G. Pár, B. Polgár, L. Szereday
12 th Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System
and EFIS symposium

Sept. 3-7. 2003. Sopron, Hungary

PIBF hatása az intracelluláris jelátviteli mechanizmusokra

Kozma N., Pár G., Kiss K., Szeberényi J., Szekeres-Barthó J.

Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXXIII.)
Győr, 2003. október 15-17.

Genomic bases of progesterone-dependent immunomodulation

J. Szekeres-Bartho, B. Polgar, E. Nagy, E. Miko, N. Kozma, T. Palkovics, O. Papp and M. Halasz

Dept. of Medical Microbiology and Immunology, Pecs University, Pecs, Hungary

1st International Conference on Basic and Clinical Immunogenomics

Oct. 3-7, 2004. Budapest, Hungary

The Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF): Intracellular signal transduction

N. Kozma, G. Pár, K. Kiss, J. Szeberényi, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, J. Szekeres-Barthó

Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXXIV.)

Szeged, 2004. október 27-29.

Role of progesterone in the immuno-endocrine control of successful pregnancy

J. Szekeres-Barthó, M. Halasz, N. Kozma, E. Miko, T. Palkovics, B. Polgar, L. Szereday, P. Varga

Embryo implantation: from basics to clinics

The First EMBIC Summer School

Jun. 4-10, 2005. Malinska, Croatia

PIBF is a ligand of a novel type of IL-4 receptors

M. Halasz, N. Kozma, B. Polgar, T. Palkovics, N. Halidi, L. Grama, M. Nyitrai, B. Somogyi, J. Szekeres-Bartho

Embryo implantation: from basics to clinics

The First EMBIC Summer School

Jun. 4-10, 2005. Malinska, Croatia

PIBF is the ligand of a novel type of IL-4-receptors

M. Halasz, N. Kozma, B. Polgar, N. Halidi, L. Grama, M. Nyitrai, B. Somogyi, J. Szekeres-Bartho

13th EFIS „Signals and Signal Processing in the Immune System”

Sept. 7-11, 2005. Balatonoszod, Hungary

PIBF hatása a Jak/STAT és PKC/Ca⁺⁺ jelátviteli utakra.

Kozma N., Halász M., Polgár B., Palkovics T., Pár G., Keszei M., Szekeres-Barthó J.
Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXXV.)
Sopron, 2005. október 19-22.

A PIBF egy új típusú IL-4-receptor ligand?

Halasz M., Kozma N., Polgár B., Halidi N., Grama L., Szekeres-Bartho J.
Magyar Immunológiai Társaság Jubileumi (XXXV.)
Sopron, 2005. október 19-22.

Idézhető absztraktok

Intracellular mechanisms involved in PIBF action

J. Szekeres-Bartho, N. Kozma, T. Palkovics, G. Par, B. Polgar
American Journal of Reproductive Immunology, 2001;46:p:62-63

Signal transduction pathways mediating the effects of Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF)

N. Kozma, G. Pár, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, K. Kiss, J. Szeberényi, J. Szekeres-Barthó
American Journal of Reproductive Immunology, 2004;51:p:476-477

The Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF): Intracellular signal transduction

N. Kozma, G. Pár, K. Kiss, J. Szeberényi, M. Keszei, Cs. Szalai, A. Falus, J. Szekeres-Barthó
Tissue Antigens, 2004;64:p:421-422

Genomic bases of progesterone-dependent immunomodulation

J. Szekeres-Bartho, B. Polgar, E. Nagy, E. Miko, N. Kozma, T. Palkovics, O. Papp and M. Halasz
Tissue Antigens, 2004;64:p:356-357