

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Immunmodulánsok sejtszintű hatásmechanizmusa

Dr. Réthy Lajos Attila

Pécs, 2000

Témavezető: Dr. Kellermayer Miklós egyetemi tanár
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Kémiai Intézet

Köszönet illet mindenkit, aki a munka elkészültéhez hozzájárult. Az értekezést képező munka jelentős része az OTKA F 5428; az MKM 835 és az ETT 05-054/99 sz. pályázati támogatásával valósult meg.

A doktori (PhD) tézisek megállapításai az alábbi közleményekre épülnek

1. Fekete, Gy., **Réthy, L.A.** és Batta I (1987): Minor anomáliák előfordulása leukaemiás és malignus daganatok miatt kezelt gyermekeken (Minor anomalies in children with leukemia and malignant tumours). Orvosi Hetilap, 28: 725-728
2. Fekete, G., Váradi, A., Pipiras É., Németh, K., **Réthy, L.A.**, Holics, K. és Ujhelyi, R (1992) A delta F 508 kimutatása cysticus fibrosisban. Orvosi Hetilap, 133: 2423-2430
3. Földi J., Gyódi É., Páldi-Haris P., **Réthy L.A.**(1996) Molekuláris genetikai módszerek alkalmazása a myeloproliferatív betegségek gyógykezelésében. Magyar Belorvosi Archivum, 49: 266-270
4. Réthy, L. Géresi, M., Gelencsér F., Écsy R., Padányi M., Pogány I, Bácskai L. and **Réthy L.A.** (1980) Heat-inactivated Brucella suspensions as modulators of hosts' defense against tumors. Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 28: 277- 279
5. Géresi, M., Réthy, L., Bácskai, L. and **Réthy, L.A.** (1980) Antitumor effect of different corynebacterium immunomodulators in non isogenic mouse-tumor system. Acta vet. Acad Sci. Hung. 28: 279-282
6. Gelencsér F., Réthy L., Bácskai L. Géresi M., Pogány I, Padányi M and **Réthy L.A.** (1980) The effect of anaerobic corynebacterial immunostimulants on the primary immune response to tetanus toxoid and perfringens epsilon toxoid. Acta vet. Acad Sci. Hung. 28: 285-287
7. Magyar T., Géresi M., Semjén G., Solténszky J., **Réthy L.A.** and Réthy L. (1983) Studies on the immunological adjuvant activity of Bordetella bronchiseptica in mice. Acta Vet.Hung. 31: 31- 35
8. Magyar, T., Géresi M, Solténszky J, **Réthy LA**, and Réthy L: (1983): Some factors influencing the immunological adjuvant effect of Bordetella bronchiseptica on the immune response to tetanus toxoid. Acta Vet. Hung. 31: 37- 42
9. Réthy, L., **Réthy, L.A.** and Géresi, M.: (1983) Immunomodulation of primary antitoxic-type immunity with inactivated Brucella suspensions. Acta. Vet. Acad. Sci. Hung. 34: 43- 49
10. Magyar, T., Solténszky, J., Kontrohr, T., Lendvai, N., **Réthy, L.A.**, Géresi, M., Hegedűs, L., Écsy, R. Réthy, L. and Bácskai, L.(1984): Trials to define the degree of adjuvant activity of immunomodulants of microbiological origin. I. Launching a model for standardization. Ann. Immunol. hung. 23: 197-203
11. Solténszky J., Magyar T., Lendvai N., Kontrohr T., **Réthy L.A.**, Acharya M.P., Géresi M., Réthy L: (1984) Trials to define the degree of adjuvant activity of immunomodulants of microbiological origin. II. The control of the standardization model in Practice. Ann. Immunol. hung. 23: 205-210
12. **Réthy, L.A.**, Réthy L, Erdős L, Géresi M, Magyar T, Solténszky J, Écsy R and Bácskai L (1984) Trials to standardize the in vivo immunomodulant activity. I. Effect of Corynebacterium immunomodulators on the events connected with the development of primary antitoxic immunity and hosts' defense. Ann. Immunol. hung. 24: 191-197
13. Réthy, L., Erdős L, Géresi M, Solténszky J, Magyar T, , **Réthy L.A.** and Bácskai L (1984): Trials to standardize the in vivo immunomodulant activity II. Brucella whole-cell immuno-modulants' effect on the development of antitoxic immunity and changes in the hosts' defense-degrees. Ann. Immunol. hung. 24: 199-205

14. Padányi M., **Réthy L.A.**, Kulcsár Á., Géresi M., Réthy L and Bácskai L (1984): Trials to standardize the in vivo immunomodulant activity III. Corynebacterium-and Brucella originating immuno-modulants and changes in the development of antibacterial immunity and hosts' defense-degrees. *Ann. Immunol. hung.* 24: 207-212
15. **Réthy L.A.:** Az optimális adjuvancia immunmodulánsok alkalmazásakor Tervezett megjelentetés: Gyógyszereink/ English: EAG-Letters
16. **Réthy, L.A.** and Réthy, L. (1986) DTP immunisation of infants: the role of passive antibodies of maternal origin. *Ann. Immunol. hung.* 26/2: 563 - 573
17. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.(1986). Active anti-tetanus immunisation of females to control neonatal tetanus. (Research Letter to the Editor) *The Lancet* 8481(i): 616
18. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.(1986). The age- and sex-dependent features of the development of human immune memory. *Ann. Immunol. hung.* 26/2. 551-563
19. **Réthy, L.A.**, Géresi, M. and Réthy L: (2001) The age- and sex-determined differences in the establishment of tetanus antitoxin production in guinea pigs. *Acta Vet. Hung.* 49: 25-30
20. **Réthy L.A.**, Kálmánchey R., Klujber V., Koós R. és Fekete Gy.(1998) Niemann-Pick betegség és Beckwith-Wiedemann szindróma együttes előfordulása: *Gyermekgyógyászat*, 49: 358-364
21. **Réthy; L.A.**, Kálmánchey R; Klujber V; Koós R and Fekete G (2000): Acid Sphingomyelinase Deficiency in Beckwith -Wiedemann Syndrome : *Pathol Oncol Res*, 6: 295-297
22. **Réthy, L.A** (2000): Growth regulation, acid sphingomyelinase gene and genomic imprinting: Lessons from an experiment of Nature: *Pathol Oncol Res*, 6: 298-300
23. Gaudray P, Carle GF, Gerhard DS...**Réthy L.A.**...et al (1999) Report of the Sixth International Workshop on Human Chromosome 11 Mapping 1998. *Cytogenet Cell Genet*; 86:168-186

Könyvrészlet:

24. Réthy, L.and **Réthy, L.A.** (1988) LPS-induced immunomodulation in man. In: "Advances in Immuno-modulation" [Ed.: B. Bizzini and E. Bonmassar], PLYTHAGORA, Roma - Milano, 1988. pp. 381- 392

Referált folyóiratban / URL-el megjelent előadás-összefoglalók*:

25. Méhes, K., Fekete, G., Batta, I. und **Réthy, L.A.**(1985) Dysmorphierate beim Kindern mit Tumorkrankheiten. *Monatschr. Kinderheilkunde*, 133: 646
26. **Réthy L.A.**, Horvath J.C., Sinkovics J.G., Uckan D., Steele A. Horvath E, Horak A. and Good R.A.: (1997) Subversion of host immunity by human melanoma cells (HMC): I. FasL counterattack on lymphocytes: 88th Annual Meeting of AACR, San Diego, CAL *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 38: 122
27. **Réthy L.A** (1998) Growth regulation, acid sphingomyelinase gene and genomic imprinting. 6th International Workshop on human chromosome 11. Mapping, sequencing, disease genes. - Nice, France, 1998 Abstr.18 p.34 URL: <http://www-iag.unice.fr/workshop/SCW11-6-Abstracts.html>
28. **Réthy, L.A.**, Sólyom, F. és Báthori, Gy. (2000) Az IBDV-virus onkolitikus hatásának növelése hagyományos és kationos liposzóma komplexek alkalmazásával–Magyar Mikrobiológiai Társaság 2000. évi Naggyűlése, Keszthely, Abstr.p.81 (Közlés alatt: *Acta Microbiol et Immunol Hung*)

29. **Réthy L.A.**, Báthori Gy és Réthy L: (2000) Túlélési idő növelése tumoros egerekben kationos lipid / bakteriális-BRM komplexekkel –Magyar Mikrobiológiai Társaság 2000. évi Naggyűlése, Keszthely, Abstr. p.82 (Közlés alatt: Acta Microbiol et Immunol Hung)
30. **Réthy, L.A.**, Sólyom, F., Kontrohr, T., Réthy, L.(2000) Viruses in liposomes: Oncolysis in the presence of neutralising antibodies-I. Abstr. #282 , EFIS 2000 Congress, Poznan, Immunol. Letters, 73: 143
31. Sólyom, F., Réthy, L., Kontrohr, T., and **Réthy L.A.** (2000) Viruses and liposomes: Oncolysis in the presence of neutralising antibodies-II. Abstr. #568 , EFIS 2000 Congress, Poznan, Immunol. Letters, 73: 213
32. Báthori Gy., **Réthy L.A.**, Kontrohr T., And Réthy L: (2000) Optimal adjuvation: A cardinal principle during application of liposome adjuvants. I. Abstr. #563 , EFIS 2000 Congress, Poznan, Immunol. Letters, 73: 212
33. **Réthy L.A.**, Géresi M and Réthy, L. (2000) Tetanus immunisation: a better functionality of the female (or LPS-effected) immune memory. I. Abstr. #289 , EFIS 2000 Congress, Poznan, Immunol. Letters, 73: 145

* Az értekezés beadását követően a 31-34 absztraktok: “Full text article”-ként is el lettek fogadva közlésre. In: Proceedings of the EFIS 2000, Monduzzi Editore, Internatl. Proceedings Division, Bologna, Italy (workcodes: A924C0172, A924C01723, A924C0174, A924C0175)

Rövidítések jegyzéke

AIBV:	avian infectious bronchitis virus
ANOVA:	analysis of variance
ASM :	acid sphingomyelinase/savi szfingomielináz
BRM:	biological response modifier
BRV:	bovine rotavirus
BWS:	Beckwith - Wiedemann szindróma
CF:	cisztikus fibrosis
CFTR:	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DDA-Cl:	didodecildimetil-ammonium-chlorid
ETT	Egészségügyi Tudományos Tanács
FasL:	Fas ligand (CD95 ligand)
FDA:	Food and Drug Administration
HMC:	human melanoma cell
IBDV:	infectious bursal disease virus
IGF:	insulin-like growth factor
LOH:	loss of heterozygosity
LOI:	loss of imprinting
MANOVA:	multiple analysis of variance
NDV:	Newcastle disease virus
OOI:	Országos Onkológiai Intézet
SMPD:	sphingomyelin- phosphate-dehydrogenase
TCA:	triklórecetsav
TIL:	tumor-infiltrating-lymphocytes
TNF:	tumor-necrosis-factor

Immunmodulánsok sejtszintű hatásmechanizmusa

1. Előzmények és kutatási célok

A sejtmagban kromoszómákhoz kötötten elhelyezkedő, fehérje-szintézist kódoló DNS funkcióját speciális szabályozó fehérjék befolyásolják, szigorúan meghatározott rendszerben. A rendszer bármely pontján sérülhet, és ha a kompenzáló mechanizmusok nem működnek megfelelően, felborul a sejt normális anyagcseréje. Mindez a sejt apoptotikus vagy nekrotikus jellegű pusztulásához, vagy malignus átalakulásához vezethet.

Jelen munka célja olyan jelátviteli rendszerek és ezek szabályozásán alapuló, terápiásan is alkalmazható módszerek vizsgálata volt, melyek pontosabb megismerése révén a szervezet *homeosztázisának* fenntartásában meghatározó szerepet játszó biológiai rendszer, az *immunrendszer* veleszületett vagy szerzett működészavara korrigálható. Ezen belül olyan, jól jellemezhető paraméterek vizsgálatát tűztük ki célul, melyekkel kapcsolatban: (i) nagytömegű, populációgenetikai következtetések levonására is alkalmas állatkísérletes-és humán vizsgálati lelet állhat rendelkezésre, amelyek jól jellemzik a rendszer működését, továbbá (ii) amelyek befolyásolásával a homeosztázis megbomlott egyensúlya közel az eredeti szintre állítható vissza, viszonylag egyszerűen.

Gyakorló *klínikusként* értékelni kívántam továbbá olyan, orvosi munkám során megismert kóros állapotokat is, melyek esetében várható volt, hogy a sejtszintű (subcelluláris és/vagy a genetikai) háttér részletesebb vizsgálata hasznos, előremutató információval szolgálhat e betegségek/állapotok kialakulásának megelőzéséhez/kezeléséhez, az eredeti, normális sejtfunciók visszaállításához.

A fenti célkitűzéseknek megfelelő, egymástól látszólag eltérő vizsgálatokban a közös az volt, hogy valamennyi kóros esetben az immunhomeosztázist fenntartó szabályozó tényezők működése közvetve vagy közvetlenül zavart szenvedett.

Egyes esetekben génmutációk vagy kromoszómális transzlokációk kapcsán képződött, kóros, a betegség tüneteire is részben felelős *immunmoduláns hatású fehérjéket* kódoló nukleinsavak meglétének igazolására szorítkozhattunk, egyelőre csak diagnosztikus célból (pl. kóros CFTR jelenléte cisztikus fibrosisban, chimaera fehérjék leukémiákban). E vizsgálatok az MTA SzBK budapesti Enzimológiai Intézetében illetve az Országos Haematológiai és Immunológiai Intézetben történtek. A Phylaxia Oltóanyagtermelő Intézettel és több más intézettel, köztük a pécsi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézetével is együttműködve főként állatkísérletes rendszerekben célzottan is vizsgálhattuk biológiai eredetű, *exogén* vagy *endogén immunmodulánsok* (baktérium-kivonatok, vírusok, nemi/hormonális tényezők) hatását az immunválaszadó képességre.

Foglalkoztunk az *optimális adjuvancia* (RAUSS: Immun-Forschg; '58,116:287) matematikai törvényszerűségeivel egyes immunmoduláns hatású anyagok esetében, különös tekintettel

arra, mennyiben vonatkoztathatók e törvényszerűségek a génterápiás vektorként is alkalmazott *liposzómákra*.

O'CONNELL és mtsai publikálták először, hogy FasL+ colon cc. tumorsejtek képesek programozott sejthalált (*apoptózist*) indukálni Fas+ lymphocytákban (*Fas-Counterattack* mechanizmus: J.Exp.Med; '96;184:1075) Az elsők között vizsgáltam a jelenséget HMC sejtvonalon, a University of South Florida, Tampa Gyermekklinikáján (All Childrens' Hospital St.Petersburg, FL), a tampai St. Joseph's Hospital rákkutató laboratóriumával együttműködve. Vizsgáltuk az apoptózis folyamatában lényeges molekulák (Fas, FasL, Bcl-2) szerepét a tumor és a citotoxikus lymphocyták kölcsönhatásában, különös tekintettel a Fas – counterattack mechanizmus alkalmazhatóságára.

Gyermekgyógyászként a kísérletes laboratóriumi vizsgálatok mellett *klinikai megfigyelésekből* is igyekeztem általánosabb érvényű következtetéseket levonni, munkatársaimmal a SOTE II. sz. Gyermekklinikáján.

A *minor anomáliák* (veleszületett apróbb, önmagukban jelentéktelen morfogenetikai variánsok) jelenlétének vizsgálatára tumoros gyermekeknél MÉHES professzor és mtsai ilyen irányú vizsgálatai inspiráltak, (Eur. J. Ped.'85;144:243) feltételezván, hogy mindezek gyakoribb jelenléte indikátora lehet az organogenezis zavarának.

Egy *Beckwith-Wiedemann szindrómás* betegünknel a világon először írtuk le a *savi szfingomielináz enzim* (ASM) aktivitásának jelentős csökkenését. A különleges esetet tovább vizsgáltam, mert a BWS genetikai háttere csak részben tisztázott. A BWS, mint generalizált túlnövekedéssel járó tünetegyüttes, malignus gyermekkori tumor kialakulásával társulhat. Számos, a 11p15 régióban elhelyezkedő, a BWS kialakulása szempontjából "gyanúba fogott" gén "cluster"-ekben csoportosulva (REIK: Trends Genet,'97;13:330), *imprinting* szabályozás alatt áll, vagyis expressziójuk az allélok szülői eredetétől függ. A 11p15 régió lényeges tumor szuppresszor lókus, melynél a heterozigotáság és/vagy imprinting megszűnése/elvesztése (*Loss of heterozygosity; Loss of imprinting: LOH/ LOI*) számos malignitás hátterében kimutatható.

Az ASM génjét (SMPD1) is a 11p15 régióba lokalizálták, de pontos elhelyezkedését eddig nem publikálták. Az ASM felel a szfingomielin-ceramid átalakulásért. A *ceramid* az apoptózis egyik kulcsmolekulája. Feltételeztem, hogy a csökkent ASM aktivitás és ceramid-képződés szerepet játszhat a BWS-re jellemző tünetek kialakulásában. Ennek kapcsán vizsgáltam, hogy az SMPD1 mutat-e az imprinting-szabályozás alatt álló génekre jellemző tulajdonságokat.

A klinikai eset alapján levont következtetések segítettek az SMPD1 helyének pontosabb meghatározásához a legutóbbi nemzetközi 11-es kromoszómatérképezési munkaértekezleten is (Nizza, 1998).

2. A munkában szereplő módszerek és betegek

I. *Minor anomáliák, mint az organogenezis zavarának indikátorai:* 100 beteg és 100, nemben, korban illesztett egészséges gyermekben vizsgáltuk 55 minor anomália jelenlétét vagy hiányát. A statisztikai elemzést Khi-négyzet próbával végeztük.

II. *Kóros géntermékek molekuláris genetikai diagnosztikája immundeficiens állapotokban*

II.a. *A $\Delta F508$ mutáció diagnosztikája, klinikai képe cisztikus fibrosisban:* A DNS extrakció perifériás vérből standard módszerrel történt. A $\Delta F508$ mutáció környezetében lévő genomiális DNS –t PCR technikával amplifikáltuk ^{32}P izotóppal jelölt CFTR VA-3 és VA-4 oligonukleotid primerek jelenlétében. A reakcióterméket DNS-szekvenáló poliakrilamid géltre vittük fel, az elektroforézis után a gélt szárítottuk, autoradiografáltuk.

II.b. *Chimaera géntermékek molekuláris genetikai diagnosztikája hematológiai betegségekben.* A rendelkezésre álló vérmintákból mRNS-t izoláltunk, majd reverz transzkripcióval cDNS-t szintetizáltattunk. A cDNS-t templátként alkalmaztuk a kontroll ill. a specifikus transzlokáció(ka)t detektáló primerpárokkal. A reakciótermékeket elektroforetikus elválasztás után méretük szerint azonosítottuk.

III. *Baktérium, vírus, liposzóma eredetű immunmodulánsok vizsgálata. Az optimális adjuvancia kérdése. Az aktív immunizálást befolyásoló tényezők:* Az antigénként alkalmazott toxoidok, baktérium-, vagy vírus eredetű vakcinák immunválaszt kiváltó értékét, illetve a hatásukra keletkezett immunválaszok mértékét nemzetközileg elfogadott módszerekkel, standard készítményekhez mértük. Toxin-vagy vírusneutralizációt, hemagglutinációs ill. hemagglutináció-gátló értékeket a nemzetközi előírások (Magyar Gyógyszerkönyv, Pharmacopoeia Internationalis [WHO], British Veterinary Codex) szerint határoztuk meg. *Kísérleti állatok:* random tenyésztett LATI-Swiss albino, ill. A/NIMR/HU, CBA/NIMR/HU egereket, illetve Koppenhágai fehér tengerimalacokat alkalmaztunk. *A felhasznált antigének:* TCA-val tisztított diftéria és tetanusz toxoid. *BRM anyagok:* Elölt baktériumok: Anaerob corynebacteriumok: - C. parvum RR-1 -- C. acnes RR-2 - C. lymphophilum RR-33 - C. granulosum RR-H-5 - C. avidum RR-41. Továbbá: Brucella abortus (PH-0159) inaktívált teljes-sejt szuszpenziója-- - Shigella flexneri (2a szerotípus) - Shigella sonnei (I fázis) -- Salmonella typhi: Ty 2 (Rauss-Lovrekovics törzs). Bordetella pertussis és bronchiseptica. A baktérium-csiraszámot az FDA által kibocsátott nemzetközi opacitási standardhoz mértük.

Baktérium-kivonatok: Nyers endotoxinokat Boivin-Rauss eljárással, ebből LPS-t többszörös etanolos kicsapással állítottunk elő. *A Lipid-A:* acetonnal szárított Shigella sonnei teljes sejt fenol/vizes extraktumából készült, *Kontrohr T. (Pécs)* eljárása szerint.

Vírusok NDV-H-/BLB 86, IBDV-BLB 90, AIBV-H-120-Mass, BRV PHX/81-82/1

Tumor: A kísérleti állatok hasüregébe 10^8 élő sejt *EHRlich ascites tumort* (OOI Tumorbank) vittünk be. Élő sejt meghatározás: tripánkék kizárásos vizsgálattal történt.

Adjuvánsok: Az *aluminiumsók:* $Al(OH)_3, AlPO_4$, "timsós csapadék" mennyiségét komplexometriával határoztuk meg. Adagolásukat az "optimális adjuvancia" elve (*Rauss-Kétyi-Réthy*) alapján számítottuk ki. *Liposzómákat* az ortodox eljárás lényegtelen módosításával állítottuk elő (*Báthori*, Budapest). A liposzómák összetétele: 8 rész lecitin, 1-1 rész koleszterin és sztearilamin. A *liposzóma+Lipid-A komplexust* a komponensek koinkubálásával hoztuk létre. A *DDA-Cl-t* (*Arquad 2HT*)- a Wellcome Labs. biztosította (*Gall*, Beckenham, UK.) *A biometriai analízis alkalmazott módszerei:* Átlag, átlagszórás, kurtosis, skewness, Student kétmintás t-teszt, Kolmogorov Smirnov analízis, khi-négyzet, ANOVA, MANOVA, és generalizált Wilcoxon teszt.

IV. Tumorimmunológia: FasL counterattack on lymphocytes. Vizsgálatok melanoma sejtvonalakkal: A *HMC sejtvonalak* sebészeti mintákból származtak, 15%-os fetal calf serumot tartalmazó RPMI 1640 médiumban tenyésztek. *TIL sejtvonalak* nyerésére 20% condicionáló médiumot és kezdeti 400 U/ml rIL-2 -t tartalmazó AIM-V médiumot alkalmaztunk. Az *immunhisztokémiai* festésekhez (Bcl-2, FasL, Fas) humán Bcl-2, FasL és antiFas (UBI és PharMingen) elsődleges- és AP konjugált anti-egér másodlagos antitesteket alkalmaztunk. *Apoptózist* Jurkat és TIL sejtvonalakon vizsgáltunk *DNS-fragmentációs* módszerrel, *Annexin-V binding* módszerével, és *kvantitativ* Boehringer-Mannheim Cell Death ELISA-kit alkalmazásával.

V. Beckwith-Wiedemann szindróma, savi szfingomielináz hiány és a genomikus imprinting. A klinikai esettanulmánytól a kromoszómatérképezésig:

Az ASM-aktivitás meghatározása bőr-fibroblast kultúrából történt, standard módszerrel. A BWS szindróma diagnózisához *ELLIOTT & MAHER* kritériumait (*J. Med. Genet*'94;31:560) alkalmaztuk. Az ASM gén (*SMPD1*) és más, imprinting szabályozás alatt álló gének tulajdonságainak összehasonlítása *HURST et al* módszere szerint ((*Nature Genet* 1996;12:234-7), az *SMPD1*-nek a BWS-ben játszott lehetséges szerepét magyarázó modelljének kidolgozása és a gén 11-es kromoszómán elfoglalt helyének pontosítása *RÉTHY et al* (*Gyermekgyógyászat*, '98; 49: 358), *MANNENS et al* (*Med Pediatr Oncol* '96;27:490) illetve *RÉTHY* (www-iag.unice.fr/workshop/SCW-11-6-Abstracts.html) adatainak figyelembe vételével történt.

A *11-es kromoszóma integrált térképéhez* felhasznált jelentősebb adatbázisok: dbj.nig.ac.jp, gdbwww.gdb.org, genome-www.stanford.edu voltak.

Nyilatkozat az embervizsgálatokkal kapcsolatban: Az embervizsgálatok során minden esetben betartottuk a genfi és helsinki (orvos-etikai, illetve emberjogi) konvenciók valamint a

mindenkori hatályos hazai jogszabályok előírásait. A humán vizsgálatokat az ETT véleménye alapján az Egészségügyi Minisztérium engedélyezte.

3. Az eredmények összefoglalása

I. Hazai gyermekpopuláció nagyszámú, adatgyűjtő jellegű vizsgálata során szignifikánsan nagyobb számban észleltük minor anomáliák előfordulását daganatos gyermekeknél, az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva.

II A CF mellett más, immundeficienciával is járó állapotokban (malignus hematológiai betegségek, a csontvelő-átültetés- és előkészítése) ill. a terápia követésére hazánkban az elsők között sikerült bevezetnünk a kóros gének illetve chimaera géntermékek korszerű, PCR-technikán alapuló detektálását.

CF-ben a PCR technikával végzett vizsgálataink szerint a leggyakoribb Δ F508-as mutációt a megvizsgált CF-es betegek és családtagjaik 66,15% -a hordozta.

III. Több, vizsgált biológiai eredetű anyag (baktériumszármazékok, vírusok) immunmoduláns hatását igazoltuk.

III.a.1. Az ú.n. antitoxikus immunitást fokozó hatást mutattunk ki az immunizáló toxoidnak *Corynebacterium Bordetella*, *Brucella* eredetű baktériumszármazékokkal való együttes alkalmazásakor .

III.a.2. Ehrlich ascites tumoros egerek túlélési idejét a vizsgált baktériumszármazékok (*Corynebacterium parvum*, *C. granulosum* , *Bordetella bronchiseptica* és *Brucella* eredetű készítmények) alkalmazása szignifikánsan növelte. Kationos lipidekkel (DDACl) együtt adva az élettartamnövelő hatás tovább fokozódott.

III.a.3. IBDV, NDV, BRV és AIBV vírusok alkalmazása szintén növelte az Ehrlich ascites tumorok egerek túlélési idejét, amennyiben az állatok *neutralizáló ellenanyagokkal* nem rendelkeztek. Az adott vírussal szemben *előzetesen immunizált állatoknál* a vírusokat *liposzóma/Lipid A komplexekben alkalmazva észleltük csak* a túlélési idő növekedését.

III.a.4. A bakteriális LPS illetve Lipid A fokozta az onkolitikus vírussal kezelt Ehrlich tumoros egerek túlélését.

III.b. Igazoltuk, hogy az optimális adjuvancia parabolaegyenlettel jellemezhető elve a biológiai eredetű immunmodulánsok mellett a génterápiás vektorként alkalmazott liposzómákra is érvényes.

III.c. Emberi-és tengerimalacon végzett aktív tetanusz-immunizálási vizsgálatok során kimutattuk, hogy az immunológiai válaszadó képességet az életkor mellett a nemi hovatartozás is befolyásolhatja.

III.c.1. Embereknél időskorban az LPS tartalmú oltóanyag alkalmazása szignifikánsan javította a tetanusz elleni immunizálás hatásfokát.

III.c.2. Embereknél a nemi érést követően a nők nyugalmi tetanusz-ellenanyag-titerek alapimmunizálást követően alacsonyabb a férfiakénál, azonban emlékeztető oltás hatására ez a különbség kiegyenlítődik.

III.c.3. LPS tartalmú oltóanyag alkalmazásakor a férfiak titerváltozásának dinamikája a nőkéhez lesz hasonló, a különbségek eltűnnek.

III.c.4. Tengerimalacokban a fenti különbségeket hagyományos immunizálásakor minden életkorban tapasztaltuk, LPS tartalmú oltóanyag esetében viszont csak fiatal felnőtt állatoknál.

III.d.1 Anyák és újszülöttjeik tetanusz elleni aktív immunizálásával kapcsolatos vizsgálat sorozat szerint tetanusz elleni biztos védettségük csak az anyák komplett (háromszori) immunizálásával biztosítható.

III.d.2. Kimutattuk, hogy az anyai passzív ellenanyagok a csecsemők tetanusz elleni aktív immunizálásának hatásfokát csak a harmadik immunizáló adagot követően nem befolyásolják negatívan.

IV.a. A Fas-counterattack jelenséget vizsgálva, eredményeink szerint a vizsgált friss melanoma sejtvonalak apoptózisra készítették a Jurkat T-lymphoma sejteket és egyes TIL sejteket is.

IV. b. A vizsgált sejtvonalak egy részén immunhisztokémiai módszerekkel Fas, FasL és Bcl-2 molekulák együttes jelenlétét sikerült igazolnunk .

V.a Elsőként írtuk le a fokozott tumorhajlammal járó Beckwith-Wiedemann szindróma (BWS) és a savi szfingomielináz (ASM) defektus együttes előfordulásának esetét.

V. b. Az ASM génje (SMPD1) több tulajdonságát megvizsgálva imprinting szabályozásra utaló jeleket találtam.

V. c. Pontosítottuk az ASM gén (SMPD1) elhelyezkedését a 11-es kromoszóma rövid karján: 11p15.4

V. d. Összeállítottuk az emberi 11-es kromoszóma eddig ismert legrészletesebb térképét.

4. Következtetések, az eredmények megbeszélése

I. A minor anomáliák gyakoriságával kapcsolatos eredmények alátámasztották az előzetes megfigyeléseket. Ezek alapján feltételezhető, hogy az organogenezisben szerepet játszó gének és fehérjetermékeik kóros esetben minor anomáliák nagyobb számú kialakulása mellett fokozhatják a tumorképződés kockázatát is. Azóta több, az egyedfejlődésben szerepet játszó

géncsaládról (pl: PAX3 ,KIT, PTC, RET, WT1) ismertté vált, hogy közülük lehet a malignus átalakulásokhoz.

II. a. CF-ban a CFTR molekula génjének leggyakoribb Δ F508-as mutációja gyakoriságát tekintve földrajzi területenként változik, észak-déli irányban csökkenő tendenciát mutat. 1992-ben publikált hazai adataink nagyjából megfelelnek a közép-európai átlagnak.

A mutációk típusa és a klinikai kép közötti összefüggésekre már megkezdett vizsgálatainkban is rámutattunk: feltűnő volt a légúti-pulmonális tünetek megléte valamennyi Δ F508-as mutációt hordozó betegnél. A kóros CFTR lokális hatásai mellett az immunrendszer szisztémás működésére is hat, részben a CD4 T lymphocyták IL-10 mRNS termelésének fokozásán és IFN- γ szekréciójuk csökkentése révén (MOSS, Clin Exp Immunol 2000;120:518). Ez részben magyarázatot adhat arra a klinikai tapasztalatra is, hogy az atopiás-asthmás tünetek gyakoribbak CF-es betegeknél.

II b. A chimaera géntermékek PCR-módszeren alapuló kimutatása gyorsabban és könnyebben kivitelezhető a hagyományos karyotipizálásnál, ráadásul a legtöbb esetben a kromoszómá(ko)n bekövetkezett átrendeződés olyan kis mértékű, hogy azok hagyományos módszerrel történő vizsgálata gyakran nem mutat semmilyen eltérést. Alternatívát jelenthet a az in situ hibridizációs módszerek alkalmazása is, de ez inkább csak a jövőben várható, a kellően érzékeny “molekuláris citogenetikai” módszerek általánosan elérhetővé válásával.

III. a. Több biológiai eredetű immunmoduláns anyag antitoxikus és daganatellenes adjuválo hatást mutatott. Ugyanakkor vizsgálataink szerint, ha a szervezet már találkozott az immunizáló antigénnel, úgy számolni kell a neutralizáló ellenanyagok jelenlétével. Onkolitikus vírusok terápiás alkalmazása esetén ez a neutralizáló hatás hagyományos liposzóma vektorok/komplexek alkalmazásával kiküszöbölhető. Lipid A –val a hatás tovább fokozható. DDACl- t tartalmazó (kationos) lipidek alkalmazásával nem kaptunk jobb eredményt, mint a hagyományos liposzómákkal. Feltételezhető, hogy virus-liposzóma komplexek alkalmazásakor a natív nukleinsavaknál lényeges töltés-semlegesítés nem játszhat jelentős szerepet.

III.b. A parabolaegyenlettel jellemezhető optimális adjuvancia elvének az eddig megvizsgált immunmoduláns hatású biológiai anyagok esetében történt igazolása arra utal, hogy ez az elv a BRM hatású anyagok szélesebb körében érvényesül.

III.c.1-3. Emberimmunizálási vizsgálataink eredményei alapján a bakteriális LPS- az immunológiai memóriára és válaszadó képességre gyakorolt hatása révén képes az életkortól és a nemi hovatartozástól függő “hátrányosabb helyzet” kiküszöbölésére: időskorúak immunizálási határfoka nő, az ellenanyagválasz-dinamika férfiak és nők között észlelhető különbségei is kiegyenlítődnek. A boostert követően nőknél észlelt, a férfiakéhoz képest

gyorsabb ellenanyagszint-növekedést az immunológiai memória funkcionalitásának különbségével magyarázzuk.

III.c.4. Tengerimalacokon végzett hasonló vizsgálataink szerint a tetanusz elleni aktív immunizálások során észlelt nemi különbségek hagyományos immunizálás esetén minden életkorban észlelhetők, míg LPS tartalmú vakcina esetén csak nemileg érett felnőtt állatoknál. Ebből következően az előbbi esetben a nemi kromoszómák, az utóbbi esetben a nemi hormonok hatása valószínűsíthető.

III.d.1. Anyák általunk javasolt séma szerinti, tetanusz elleni komplett (háromszori) immunizálásával mind az anyai, mind a neonatális tetanusz gyakorlatilag teljesen megelőzhető.

III.d.2. Az anyai passzív ellenanyagok és az aktív immunizálás egymásra hatása döntő jelentőségű a csecsemők aktív immunizálásában.

IV. A Fas counterattack mechanizmussal kapcsolatos vizsgálataink humán melanoma sejtekekkel kapcsolatban is megerősítették O'Connell hipotézisét: a tumorsejtek FasL expressziója révén képesek a Fas receptorral rendelkező citotoxikus T sejtekben apoptózist indukálni, egyfajta escape-mechanizmusként.

A frissebb HMC (és fibrosarcoma, nem közölt adat) sejtvonalakkal szemben az általunk vizsgált öt régebbi HMC sejtvonalon a FasL nem volt kimutatható, és csupán egyikük mutatott Jurkat sejtek elleni aktivitást. Vélhetően a HMC-k lymphocytamentes in vitro környezetben megszüntetik a FasL expresszióját. A tumor túlélésében a Bcl-2 expresszió, növekedésében a Fas-FasL autokrin loop segíthet, hasonlatosan pl. a neuroblastoma által használt Fas-rokon TNF (GOILLOT, Cancer Res, '92; 52:3194) úthoz.

V. Az apoptózisban központi szerepet játszó ceramid termelődésért felelős ASM enzim génje (SMPD1) imprinting szabályozásra utaló jellegeket mutat: intronjai rövidek és számuk csekély, a gén ősi repetitív szekvenciákat tartalmaz, szabályozó régiója GC gazdag, alternatív "splicing" lehetséges a génen belül. Ennélfogva az SMPD1 része lehet a BWS-ben szerepet játszó, imprinting szabályozást mutató "gén-cluster"-nek.

A ceramid az apoptózisban játszott központi szerepe folytán alapvető befolyással bírhat a Beckwith-Wiedemann szindróma kialakulásában és a társuló, főként gyermekkori tumorok genesisében lényegesnek tartott gének (pl. IGF2 és H19) szabályozásában.

A klinikai megfigyelés és az elméleti vizsgálatok eredményeire támaszkodó hipotézis alapján az imprinting-mechanizmus valószínűsíthetően az eddig ismertnél szélesebb szabályozó szereppel bírhat, ennél fogva zavara más tumorok, illetve kórállapotok kialakulásában is szerepet játszhat.

Megjegyzendő, hogy a ceramid és a bakteriális LPS, különösen annak aktív hatóanyaga, a Lipid-A meglepően hasonló strukturális és funkcionális sajátosságokat mutat.

(WRIGHT&KOLESNICK: Immunol Today '95;16:297) Az evolúció során konzerválódott molekuláris sajátságok ősi, alapvető közös sejtfunkciókra utalnak a két molekula esetében.

5. Az eredmények gyakorlati hasznosítása, alkalmazhatósága

I. Minor anomáliákkal kapcsolatos vizsgálataink eredményei, további vizsgálatok eredményeivel kiegészítve támpontot nyújthatnak a praenatalis eredetű mutációk és a karcinogenezis oki összefüggéseinek pontosabb megismeréséhez.

II.a. CF-ben a molekuláris genetikai módszerek alkalmazása a diagnosztikai lehetőségeken túl segítséget adhat a kiegészítő immunterápia pontosabb meghatározásához, szükségességének eldöntéséhez.

II.b. A chimaera géntermékek vizsgálata a mindennapi diagnosztikában segítséget nyújthat: csontvelő-átültetés előkészítésében (donorkeresés, csontvelő "purging" határfok-vizsgálata és a köldökzsínórvér minőségének ellenőrzése területén), a terápia követésében; minimális maradék leukémiák detektálásában ill. a csontvelő-transzplantátum megtapadásának bizonyításában. Az alkalmazható metodikák fejlődésével e módszerek egyre közvetlenebb hatással lehetnek magára a terápiára is.

III.a. Baktérium /vírus eredetű immunmodulánsok kiegészítő alkalmazása mind az antitoxikus immunitás fokozásában, mind a daganatterápiában ígéretes lehetőséget jelenthet, különösen liposzómakomplexben alkalmazva. A liposzóma/ víruskomplexek alkalmazása a génterápiás vektorként alkalmazott "csupasz" vírusvektorokkal szemben hatékony alternatívát jelenhet magában a génterápiában is.

III.b. Az optimális adjuvancia elvének alkalmazhatósága a génterápiás vektorként alkalmazható liposzóma /lipid A komplexek esetében tovább javíthatja a génterápiás próbálkozások effektivitását.

III.c. A tetanusz elleni immunválasz életkori és nemi sajátságaival kapcsolatos vizsgálataink alapján célszerűnek látszik az immunizálások kapcsán az életkori és nemi sajátságok fokozott figyelembe vétele. Vizsgálataink alátámasztják a genetikai illetve a neurohumorális szabályozás immunrendszerre gyakorolt hatása terápiás alkalmazhatóságának gyakorlati létjogosultságát.

Tetanusz elleni immunizálásnál az immunológiailag hátrányosabb helyzetű (pl. idős) korosztályok esetében megfelelő immunmoduláló hatással bíró, pl. LPS tartalmú oltóanyagok alkalmazása hangsúlyozottan javasolt.

III.d. A neonatalis tetanusz aktív immunizálással történő megelőzése különös jelentőséggel bír a fejlődő országokban. Eredményeinken alapuló gyakorlati javaslatainkat nemzetközi

egészségügyi szervezetek (pl. MotherCare Project, Agency for International Development a WHO-Expanded Programme on Immunization alapján) is átvették.

IV.a. A Fas-counterattack elvének alkalmazása a tumorimmunológia alapjaira, illetve az adoptív immunterápia módszereire gyakorolt hatása mellett a terápiás célú tolerancia-indukció új lehetőségét jelentheti, hozzájárulván a transzplantációs és a terhességi immunológia egyes aspektusainak, az immuntolerancia bizonyos szabályszerűségeinek pontosabb tisztázásához is.

IV.b. A Bcl-2 blokkolása vagy expressziójának gátlása elméletileg felfüggesztheti a Fas-FasL autokrin loop-ot, ami védtelenné teheti a melanoma sejteket a FasL pozitív citotoxikus lymphocyták támadásával szemben. (Mindennek gyakorlati alkalmazásával, továbbá solubilis FasL jelenléte és a prognózis lehetséges korrelációjával kapcsolatban melanomás betegeknél SINKOVICS és mtsai. terveztek további vizsgálatokat.)

V. Az ASM aktivitás részleges vagy teljes hiányát eddig csak a Niemann-Pick betegség (lizoszómális tárolási betegség) A -és B típusában írták le. Az ASM-hiány és a BWS/tumor kapcsolatának pontosabb tisztázása indokolja (főként a tumorról is társuló) BWS-ben szenvedő betegek ASM aktivitásának szélesebb körű vizsgálatát.

Az imprinting szabályozás befolyásolása a DNS szakaszok alkilálásával forradalmian új lehetőséget nyithat a tumorterápiában, de tágabb értelemben a génterápiában is.

Az SMPD1 gén 11-es kromoszómán elfoglalt helyének pontosítása, az emberi 11-es kromoszóma eddigi legrészletesebb térképének összeállítása további ismeretekkel szolgálhat a genetikai szabályozó rendszerek és a humán genom teljesebb megismeréséhez.

6. Az értekezés legfontosabb eredményeinek, eredeti megállapításainak összefoglalása

1. Hazánkban és nemzetközi összehasonlításban is az elsők között vizsgáltuk nagy populáción a megzavart organogenezis indikátorának tartott minor anomáliák előfordulási gyakoriságát egészséges és malignus betegségben szenvedő gyermekeknél. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy az organogenezisben szerepet játszó gének és fehérjetermékeik kóros esetben minor anomáliák nagyobb számú kialakulása mellett fokozhatják a tumorképződés kockázatát is.
2. Hazánkban és nemzetközi összehasonlításban is az elsők között vezettük be egyes immundeficiens állapotokban (CF, egyes malignus hematológiai betegségek) megváltozott gének korszerű, PCR-technikán alapuló molekuláris genetikai vizsgálatát, mely a rutindiagnosztikai lehetőségek mellett alapot adhat későbbi terápiás próbálkozásokhoz is.
3. Anyák tetanusz elleni aktív immunizálásával kapcsolatos nagyszámú vizsgálatunk eredményeinek közlése bizonyító erejű volt a neonatális tetanusz megelőzésének lehetőségével kapcsolatban.
4. Eldöntő jellegű vizsgálati eredményeket szolgáltatunk az anyai passzív ellanyagok és az aktív immunizálás egymásra hatásáról, melynek a csecsemők aktív immunizálásában van döntő jelentősége.
5. Elsőként közöltük emberen és tengerimalacon végzett aktív tetanusz-immunizálási vizsgálatok alapján az immunológiai válaszadó képesség és az immunológiai memória életkortól és a nemi hovatartozástól függő sajátosságait, különbségeit.
6. Elsőként mutattunk rá arra, hogy az LPS az immunológiai memóriára és válaszadó képességre gyakorolt hatásánál fogva képes a kortól -és nemi hovatartozástól függő "hátrányosabb helyzet" kiküszöbölésére.
7. Elsőként igazoltuk in vivo, állatkísérletekben, hogy az adott vírussal történt előzetes aktív immunizálás rontja az onkolitikus vírusterápia hatékonyságát.
8. Ez a hatás liposzóma-vektorban a szervezetbe juttatott onkolitikus vírus alkalmazásával kiküszöbölhető.
9. LPS/Lipid-A fokozza az onkolitikus vírusok hatását.
10. Elsőként terjesztettük ki az optimális adjuvancia elvét biológiai eredetű immunmodulánsok mellett a génterápiás vektorként is alkalmazott liposzómákra, amelynek a génterápia effektusának javításában lehet jelentősége.
11. Elsők között mutattuk ki melanoma sejtvonalakon a tumorok immunrendszerrel szembeni aktív védekezését biztosító "FasL-counterattack" mechanizmus létét és
12. az apoptózisban szerepet játszó Fas, a FasL és Bcl-2 molekulák együttes előfordulását a HMC sejtvonalon.
13. Ezzel kapcsolatban elsőként publikáltuk azt a felvetést, hogy a melanoma túlélését a neuroblastomához hasonló módon egy autocrin loop biztosíthatja
14. Elsőként közöltük, hogy melanoma sejtvonalakon többszöri passzálassal a FasL expresszió csökkenhet, megszűnhet,
15. Elsőként közöltük a fokozott tumorhajlammal járó Beckwith-Wiedemann szindróma (BWS) és savi szfingomielináz (ASM) defektus együttes előfordulásának esetét.
16. Elsőként vetettem föl annak lehetőségét, és szolgáltatam adatokat azzal kapcsolatban, hogy az ASM defektusnak a gátolt apoptózis révén szerepe lehet a BWS és a társuló malignus daganatok kialakulásában és
17. az apoptózisban szerepet játszó ASM gén imprinting szabályozás alatt állhat.
18. Elsőként sikerült meghatároznunk az ASM gén (SMPD1) pontos helyét a 11-es kromoszóma rövid karján.

19. Megalkottuk és publikáltuk a gyermekkori tumorokban és az apoptózis szabályozásában kiemelkedő jelentőségű emberi 11-es kromoszóma eddig ismert legrészletesebb térképét.

Egyéb közlemények és előadási kivonatok

Egyéb közlemények

1. Padányi, M., Réthy, L., Géresi, M., Pogány, I. and **Réthy, L.A.**: The development of primary antibacterial immune protection against *Erysipelothrix rhusiopathiae* and the effect of anaerobic corynebacterial immunostimulants. *Acta vet. Acad. Sci. hung.* 28: 273, 1981.
2. Réthy, L., **Réthy, L.A.** and Bácskai, L.: Immuno-modulation in practice. I. Amplification of the anti-tetanus immune response with endotoxins in man. *Ann. Immunol. hung.* 20: 57, 1983 .
3. Réthy, L., **Réthy, L.A.** and Bácskai, L.: Immuno-modulation in practice. II. Increasing the immunizing dose of the antigen in senium. *Ann. Immunol. hung.* 20: 71, 1983.
4. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.: Stabilization of the standard human immunizing value of adsorbed tetanus and diphtheria toxoids.II. The mathematical formulation of the principle of optimal adjuvation. (Laboratory experiments) *Ann. Immunol. hung.*: 21: 237, 1983.
5. Réthy, L., **Réthy, L.A.** and Bácskai L.: Immuno-modulation in immunization practice. III. Exploiting the "intrinsic antigenicity" of tetanus toxoid during immunization in senium. *Ann. Immunol. hung.*: 21:257, 1983 (ed.)
6. Géresi M., **Réthy, L.A.**, Hegedűs, L. and Réthy, L.: The ontogenic development of antitoxin producing capacity in humans and animals.*Ann. Immunol. hung.* 22: 411, 1983 (ed.)
7. Réthy, L., **Réthy, L.A.** and Bácskai, L.: Stabilization of the standard human immunizing value of adsorbed toxoids. III. The validity of an objective mathematical formulation of the optimal-adjuvation-principle in immunizations of humans. *Ann. Immunol. hung.* 22: 427, 1983 (ed.)
8. Réthy, L., Péterfy, F., **Réthy, L.A.**, Mukunda P. Acharya, Fritz, M., and Bácskai, L.:The purification method dependent immunogenicity of diphtheria toxoid. Laboratory efficacy. *Ann. Immunol. hung.* 23: 333, 1983.
9. **Réthy, L.A.**, Mukunda P. Acharya, Péterfy, F., Réthy, L. and Bácskai, L.: The purification-method dependent immunogenicity of diphtheria antigens. II. The human immunogenicity of differently purified antigens. *Ann. Immunol. hung.* 23: 345, 1983.
10. Géresi,M., **Réthy, L.A.**, Erdős, L., Mukunda P. Acharya and Bácskai, L.:The significance of the interval-prolongation between immunizing shots with adsorbed clostridial toxoids. *Ann. Immunol. hung.*24: 105, 1984.
11. Magyar, T., Báthori, Gy., **Réthy, L.A.**, Lendvai, N., Géresi, M., Kontrohr, T. and Réthy, L.: Adjuvanting effect of liposome-combined immuno-modulators. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.*: 31: 297, 1984.
12. Magyar, T., Géresi, M., Solténszky, J., **Réthy, L.A.** és Réthy, L.: A *Bordetella bronchiseptica* immunológiai adjuválóképességét befolyásoló tényezők.*Magyar Állatorvosok Lapja (Veterinarius):* 39/(CVI): 553, 1984.
13. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.: Eradication of tetanus neonatorum: Immunization of females.*Ann. Immunol. hung.* 25: 23, 1985.
14. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.: Speculations on the results of infant-immunisation achieved during the past thirty years.*Ann. Immunol. hung.* 26/2: 575, 1986.
15. **Réthy, L.A.** and Réthy L. Can tetanus boosting be rejected? (Research letter) *The Lancet*, 349: 359, 1997.
16. **Réthy, L.A.** and Réthy L. Az újszülöttkori immuntolerancia megelőzése. A tolerancia megelőzésének ellenőrzése emlékeztető oltással. *Gyermekgyógyászat*, 48: 178, 1997.

17. **Réthy L.A** and Baló-Banga JM : Drugs as haptens induce apoptosis in lymphocytes from patients with drug-allergies, (Full text article, elfogadva közlésre, workcode A924R9022) in: Proceedings of the EFIS 2000, Monduzzi Editore, Internatl. Proc. Division, Bologna, Italy, 2001.

Folyóiratokban megjelent egyéb előadási összefoglalók:

18. Báthori, Gy., Réthy, L., **Réthy, L.A.**, Kontrohr, T. and Géresi, M.:Beneficial effects of the liposome-combined immuno-modulants application. Ann. Immunol. hung., Suppl.I.: 471, 1984.
19. Solténszky, J., Lendvai, N., **Réthy, L.A.** and Écsy, R.: The hosts defence increasing activity of polysaccharides contained in *Lentinus cyatiformis*.I. Ann. Immunol. hung., Suppl. I.: 482., 1984. II. COMECOM Congress of Immunologists, Gödöllő,1984.
20. Fekete, G., **Réthy, L.A.**, Kardos, G., Batta, I., Révész, T. and Schuler, D.: Association of congenital malformations and minor anomalies in children with malignancies. *Pediatr.Res.* 20: 1045, 1986.
21. Fekete, G., Németh, K., Pipiras, É., Németh, K.,**Réthy, L.A.**, Holics, K. and Ujhelyi, R: Die klinische Bedeutung der Mutationsanalyse in zystischer Fibrose (CF). *Paed. und Paedol.* 27:76,1992.
22. Fekete, G., Németh, K., Pipiras, É., Sztán, M., **Réthy, L.A.**, and Váradi, A: DNA-Banking: Source and service for genetic counselling. *Acta biomed. Hung. Amer.* 4: 6, 1992.
23. **Réthy, L.A.** and Réthy, L: Genetic aspects of safe immunisation in senescence. *Acta Microbiol. et Immunol.Hung.* 43: 218,1996.
24. **Réthy, L.A.**, Sólyom, F. and Réthy L. Immuno-potentiating effect of attenuated viruses and chemical Biological Response Modifiers. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 43: 217, 1996.
25. +Lukács, J., Réthy, L. and **Réthy, L.A.**: Amplification of the immune system of newly born. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 44: 47, 1997.
26. **Réthy L.A** and Baló-Banga JM : Drugs as haptens induce apoptosis in lymphocytes from patients with drug-allergies. Abstr. #745 , EFIS 2000 Congress, Poznan *Immunol. Letters*, 73: 257, 2000.

Egyéb kongresszusi absztraktok:

27. **Réthy, L.A.**, Géresi, M., Réthy, L., Hegedűs, L. and Solténszky, J.: Immuno-modulating effect of bacterial LPS in antigenic competition. 5th Eur. Immunology Meeting, Istanbul. 16: 141., 1983.
28. **Réthy, L.A.**, Hegedűs, L. and Bácskai L.:Manipulative amplification of the immune potential in senium: appliation of increased doses for immunization. *Hung. Microbiol. Soc.* 9th Internatl. Congress, Budapest, 1983.
29. **Réthy, L.A.** és Réthy, L.: Az életkor és a nemi hovatartozás által determinált immunválaszóó képesség vizsgálata.MMT. Kongresszusa, Nyiregyháza pp.: 43[Ed.: OKI, Dömök,I., Budapest, 1984.],
30. Fekete, G., **Réthy, L.A.**, Kardos, G., Batta, I., Révész, T. and Schuler, D.: Association of congenital malformations and minor anomalies in children with malignancies. *Eur. Soc. Ped. Res. Annual Meeting, Gröningen, The Netherlands, Abstracts. Paper No.:* 67., 1986.
31. Fekete, G., Schuler, D., Dobos, M. and **Réthy, L.A.**: The effectivity of the national screening programs in Hungary. The reduction of frequency of manifest congenital metabolic diseases. 4. *Tagung der Ges. f. Humangenetik der DDR mit internationaler Beteiligung. Eisenach, Program-Abstracts* 49 p: 77., 1986.
32. **Réthy, L.A.**, Fekete, Gy.: és Schuler, D.: ALL in children with minor and major malformations - ALL fejlődési rendellenességgel bíró gyermekeken. *Fiatal Onkológusok Fóruma, Debreceni Orvostudományi Egyetem*, 1986.

33. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.: DTP immunisation of infants: the role of passive antibodies of maternal origin. 9th Eur. Immunology Meeting, Rome 27.: 326., 1988.
34. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.: The age- and sex-dependent features of the development of human immune memory. Ninth Eur. Immunology Meeting, Rome 27.: 342., 1988
35. Fekete, Gy., Schuler, D., **Réthy, L.A.**, Pipirás, É. und Németh, K.:Über die Anwendung von molekulargenetischen Methoden in der Paediatrie. Kolloquium der Partnerschaftsuniversitaeten, Internationales Wissenschaftsforum, Heidelberg, Okt. 1990.
36. **Réthy, L.A.**, Földi, J., Páldi-Haris, P., Szombathy, T., Mészáros, Z., Béres, Z., Fazakas, E. Koós R., Magyarosy, E. és Zimonyi, I.: Minimalis rezidualis betegség nyomkovetéses vizsgálata gyermekkori akut limfoid leukemiában polimeráz láncreakcióval: SEMMELWEIS Tudományos Forum Abstr. No: 66., p 34., 1994.
37. **Réthy L.A.**, Földi J., Páldi-Haris P., Szombathy T., Mészáros Zs., Béres Zs., Fazakas E., Koós R., Magyarosy E. és Zimonyi I: Minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia- a follow up with polymerase chain rection: I. First Balkan Meeting of Human Genetics. Paper No: 110.: 115, 1994. Thessaloniki, II. XIII. Meeting of Eur. Assoc. Cancer Res., Berlin, Abstr. book: p.:209, 1994.
38. **Réthy, L.A.** and Réthy, L.: Genetic aspects of safe immunization in senium. 12th. Congr. Hung. Soc. Microbiol., Budapest, 1995.
39. **Réthy L.A.**: Ceramide deficiency in Beckwith-Wiedemann syndrome- a possible role in the clinical outcome XXII International Congress / Internatl. Pediatric Assoc. World Congress of Pediatrics, Amsterdam, Abstr. Book. TU-FP3-2, p59 ,1998.