

γ/δ T sejtek szerepe terhesség során

Ph.D. értekezés tézisei

Írta: Dr. Barakonyi Alíz

PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet
Témavezető: Prof. Szekeres-Barthó Júlia

Pécs, 2000.

BEVEZETÉS

A terhesség során az anya szervezetében az immunológiailag idegen magzat fejlődése immunológiai paradoxonnak tekinthető. A foetust a kilöködés veszélye fenyegetné, ha nem indulnának be speciális anyai immunmechanizmusok a magzat védelmére. Ennek az izgalmas témakörnek egy szűk területét próbálja bejárni az alábbi dolgozat, a T sejtek egy populációjának reproductív immunológiai jelentőségét vizsgálva.

Bizonyított, hogy a magzati antigének anyai felismerése a normális kimenetelű terhesség egyik alapvető feltétele. Az extravillosus cytotrophoblast sejtekkel ellentétben a syncytiotrophoblast és a villosus cytotrophoblast sejtek nem fejeznek ki HLA antigéneket (1-3). Immunhisztokémiailag HLA-E, HLA-G (mindkettő MHC Ib osztály tagja) és kis mennyiségben HLA-C (MHC Ia csoport képviselője) mutatható ki a trophoblaston (4-6).

A T sejtek T sejt receptor (TCR) - CD3 komplex segítségével képesek a különböző antigének felismerésére. Nagy százalékuk $\alpha\beta$ TCR-t hordoz és csak 1-10%-uk expresszálja a $\gamma\delta$ TCR-t (7-11). Az $\alpha\beta$ T sejtekkel szemben a $\gamma\delta$ T sejtek antigén felismeréséhez ill. aktivációjához nem feltétlenül szükséges a klasszikus polimorf MHC molekulák közreműködése (12,13). Számos kutatás eredménye az a ma már elfogadott ismeret, hogy a $\gamma\delta$ T sejtek az antigén felismerési folyamat során a polimorf MHC Ia vagy az MHC II-es csoport tagjaival szemben inkább a nem-klasszikus Ib osztályba tartozó molekulák kooperációját veszik igénybe (14,15), illetve, hogy a legtöbb $\gamma\delta$ T sejt feldolgozatlan antigének felismerésére is képes MHC molekulák közreműködése nélkül (16). Mindemellett az is érdekessége ennek a sejt populációnak, hogy ligandjaik közt foszforilált nem-peptid természetű molekulák is szerepelnek (17,18). A $\gamma\delta$ T sejt funkció és aktivációjukra képes antigének teljes készlete mind a mai napig láza kutatás tárgya.

Heyborn és munkacsoportja anyai eredetű $\gamma\delta$ T sejtek jelenlétét mutatta ki a fetomaternalis érintkezési felületen, ahol a $\gamma\delta$ T sejtek száma három-négyszerese volt az anyai lépben ill. a nem terhes uterusban mért értékeknek (19). A periférián domináns V δ 2 lánchasználattal szemben a decíduális $\gamma\delta$ T sejtek esetében a V δ 1 lánccsal expressziója az uralkodó (20).

Jelen munka célja a $\gamma\delta$ T sejtek szerepének tisztázása a terhesség során kialakuló anyai immunmodulációban illetve a placenta által bemutatott antigének felismerésében.

EREDMÉNYEK

1. A $\gamma\delta$ T sejtek szerepe normális és patológiás lefolyású terhesség során a progeszteron dependens immunmodulációban (1. számú publikáció)

Egészséges terhes nők perifériás vérében a $\gamma\delta$ T sejtek aránya szignifikánsan magasabbnak mutatkozott mint nem terhes vagy rekuráló abortuszban szenvedő terhes nők esetében. Az egészséges terhesek $\gamma\delta$ T sejtjeinek kilencvenhét százaléka egyben progeszteron receptort (PR) is hordozott. A progeszteron immunológiai hatásokért is felelős hormon. Terhes nők limfocitái PR-t expresszálnak (21). Munkacsoportunk korábbi adatai azt bizonyítják, hogy a PR megjelenése a limfocitákon aktivált állapotot jelez (22). Progeszteron jelenlétében a PR pozitív limfociták egy 34 kDa molekulású proteint, a Progeszteron Indukálta Blokkoló Faktort (PIBF) termelnek (23), mely a progeszteron immunológiai hatásainak közvetítéséért felel (24). A PIBF gátolja az NK aktivitást és egérben antiabortív hatású (25-29). A deciduában a $\gamma\delta$ T sejtek igen nagy százaléka aktivált állapotban van (30), így feltételezhető, hogy ezek a limfociták a trophoblaston megjelenő magzati antigének felismerését követően aktiválódnak, PR-t fejeznek ki, majd ezek a PR pozitív $\gamma\delta$ T sejtek megjelennek a periférián is. Korábban kimutattuk, hogy habituális vetélő nők perifériás limfocitáinak PR expressziója csökkent (31). *Jelen munka igazolta, hogy egészséges terhesek perifériás vérében szignifikánsan emelkedett számú $\gamma\delta$ T sejtek 97%-a PR-t fejez ki, míg habituális vetélő nőknél egészséges terhesekhez képest csökken a $\gamma\delta$ TCR és PR kettős pozitív sejtek száma. Habituális vetélőkben a $\gamma\delta$ T sejtek aránya szignifikánsan alacsonyabb, bár ezek 87%-a PR pozitív. Nem terhes egyéneknél a $\gamma\delta$ T sejtek aránya nem volt alacsonyabb a habituális vetélőkben mért értéknél, ezek a $\gamma\delta$ T sejtek csupán tizennégy százalékban mutattak PR expressziót is.*

Egészséges terhes nők perifériás limfocitái közt az IL-10 pozitív $\gamma\delta$ T sejtek szignifikánsan nagyobb arányban voltak jelen, mint habituális vetélés esetén. Az IL-10 termelő sejtek között mindkét csoportban magas volt a $\gamma\delta$ limfociták aránya, azt sugallva, hogy normál terhesség során a $\gamma\delta$ T sejtek is szerepet játszanak a Th2-es válasz kialakulásához.

Egészséges terhes nők perifériás limfocitáinak anti- $\gamma\delta$ -ellenanyaggal való kezelését követően csökkent PIBF és IL-10 termelést és emelkedett NK aktivitást ill. IL-12 termelést mértünk. A kezelés során alkalmazott ellenanyag az összes $\gamma\delta$ alpopuláció felismerését

biztosította, így a kezelés végső hatása a funkcionálisan különböző populációk arányától függött.

Ezen adatok azt sugallják, hogy a $\gamma\delta$ T sejtek is szerepet játszanak a progeszteron függő immunmodulációban. Feltételezhető, hogy a $\gamma\delta$ T sejtek képesek a trophoblaston megjelenő magzati antigének felismerésére, ennek hatására aktiválódnak és PR-t fejeznek ki. Ezek a PR pozitív sejtek progeszteron jelenlétében PIBF-et termelnek, ezzel is hozzájárulva a terhességet jellemző Th2-es citokintúlsúly kialakulásához (32) ill. a trophoblast csökkent lokális cytotoxicitáshoz.

2. Egészséges és habituális vetélő terhes nők perifériás vérből izolált $\gamma\delta$ T sejtek V-lánc használata és funkciója (3. számú publikáció)

A humán perifériás $\gamma\delta$ T sejtek domináns populációját a V γ 9/V δ 2 TCR pozitív csoport képezi, mely antigén feldolgozás nélkül is képes foszforilált nem-peptid ligandok felismerésére (33-34). A periférián jelentkező V δ 2 lánc dominanciával ellentétben, a deciduában a V δ 1 lánc használata az uralkodó (20). Jelen kísérletekben normál és patológiás terhességben vizsgáltuk a különböző $\gamma\delta$ alpopulációk megjelenését és funkcióját.

Eredményeink azt mutatják, hogy egészséges terhes nők perifériás vérében a V γ 1.4/V δ 1 : V γ 9/V δ 2 populációk aránya nyolcszor magasabb mint patológiás terhességben szenvedő nők esetében.

Egészséges terhes nők perifériás limfocitáit V γ 1.4 és V δ 1 láncokat felismerő ellenanyaggal aktiválva szignifikánsan emelkedett PR expressziót és IL-10 termelést ill. csökkent NK aktivitást találtunk. A fenti kezelés nem befolyásolta szignifikáns mértékben az IL-12 termelést. V γ 9 és V δ 2 receptorokon keresztüli aktiváció azonban szignifikáns mértékben csökkentette az IL-10 termelést, de nem befolyásolta szignifikánsan az IL-12 termelést, az NK aktivitást és a PR expressziót.

Korábbi kísérleteinkben azt találtuk, hogy az összes $\gamma\delta$ populációt felismerő antitesttel való kezelés eredményeként emelkedett az NK aktivitás. Habár a V γ 1.4+ és a V δ 1+ populáció aránya emelkedik a normál terhesség során a perifériás vérben, még mindig csak egy igen kis hányadát képezik az összes $\gamma\delta$ T sejteknek. Ezzel magyarázható, hogy az összes $\gamma\delta$ populációt felismerő antitestet alkalmazva, emelkedett cytotoxicitást tapasztaltunk.

Eredményeink alapján az alábbi hipotézist állítottuk fel: *a deciduában dominánsan jelenlevő V γ 1.4/V δ 1 pozitív T sejtek képesek lehetnek a trophoblast által prezentált antigének felismerésére, aminek hatására aktivált állapotba kerülnek és PR-t fejeznek ki, ami lehetővé teszi, hogy ezen sejtek progeszteron jelenlétében PIBF-et termeljenek. A PIBF gátolja az NK aktivitást, növeli az IL-10 termelést, mindezzel segítve a normális terhesség lefolyását.*

3. A $\gamma\delta$ T sejtek szerepe a terhesség immunológiai felismerésében (5. számú publikáció)

Az alábbi ismeretek, miszerint a trophoblast képes a nem klasszikus MHC molekulák expressziójára (5) ill. hogy a deciduában fokozott a $\gamma\delta$ T sejtek jelenléte (35) arra enged következtetni, hogy ezen $\gamma\delta$ T sejtek esetleg interakcióba lépnek az MHC molekulákkal a trophoblaston. A felismerést követően a $\gamma\delta$ T sejtek aktivált állapotba vagy gátlás alá kerülhetnek. Jelen munka arra kereste a választ, hogy normál és pathológiás terhesség során létrejöhet-e ez a felismerés, és ha igen, akkor milyen funkcionális következményekkel jár.

A sejt felszíni antigének felismerésének első lépése, hogy a limfociták szoros kapcsolatba kerülnek az antigén prezentáló sejtekkel. A limfocita konjugációja az antigén prezentáló sejthez tehát kritikus mozzanat a folyamatban. Az adhéziót követően a limfociták aktiválódnak vagy gátlódnak.

Kísérleteinkben choriocarcinoma JAR sejt vonalat és annak HLA transzfektált formáit alkalmaztuk. A transzfektáns sejt vonalak az alábbiak voltak: JAR-G, mely HLA-G-t és HLA-E-t egyaránt; JAR-G1m, mely sejt vonal csak HLA-G-t; és JAR-E, mely egyedül HLA-E-t expresszál.

Egészséges terhes nők perifériás limfocitái fokozott mértékben konjugálódnak a HLA negatív JAR sejtekhez, míg az összes $\gamma\delta$ T sejt vizsgálatok a JAR-G sejt vonalon mértünk magas konjugációs értékeket. *Mindez arra utal, hogy terhes nők $\alpha\beta$ T sejtei a $\gamma\delta$ T sejtekkel ellentétben nem ismerik fel a nem klasszikus HLA molekulákat.* Ezt követően négy különböző $\gamma\delta$ subset konjugációját mértük: a V γ 9, V δ 2, V γ 1.4 (az irodalomban mint V γ 4 szintén ismert) és V δ 1 pozitív limfocitáikét. A V δ 2 pozitív populáció mutatott egyedül szignifikánsan eltérő konjugációt a különböző célsejteken, mely a HLA-E-t kifejező sejt vonalhoz való fokozott konjugációban mutatkozott meg. Az egészséges terhes nők V δ 2 pozitív sejtjeivel ellentétben, fenyegető koraszülés tüneteit mutató terhes nők V δ 2 pozitív sejtjei nem mutattak eltérő felismerési kapacitást a transzfektált és a nem transzfektált sejt vonalakon.

Feltételeztük, hogy a $\gamma\delta$ T sejtek felszínén is megtalálható ismert killer inhibitor receptor (KIR), a CD94/NKG2A komplex (36-38), melynek ligandja a HLA-E, közreműködhet a normál terhes V δ 2 pozitív limfociták HLA-E-t felismerő folyamatában. Ennek a lehetőségnek a tisztázása érdekében mágnes-gyöngy segítségével egészséges terhes nők perifériás véréből szeparált V δ 2 pozitív sejteket inkubáltunk blokkoló koncentrációban alkalmazott anti-CD94 ellenanyaggal és ezt követően elvégeztük a konjugációt a különböző target sejtekhez. A CD94 molekula blokkolása gátolta a V δ 2 pozitív sejtek konjugációját és fokozta a cytotoxikus aktivitását HLA-E-t expresszáló célsejtekkel szemben.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy egészséges terhesek $\gamma\delta$ T sejtjei képesek felismerni a nem klasszikus HLA antigéneket és egészséges terhes nők perifériás V δ 2 pozitív sejtjei felismerik a HLA-E molekulát. A V δ 2 pozitív sejtek felszínén expresszálódó CD94 receptor a Th1 típusú citokinválasz gátlását eredményezi (39), ezzel segítve a terhesség kiviselését. Adataink a trophoblaston jelen levő HLA-E molekula egy fontos újabb funkcióját hangsúlyozzák. *A CD94 receptor komplexen keresztül a $\gamma\delta$ T sejtek képesek felismerni a trophoblaston a nem klasszikus MHC molekulákat, mely folyamat segítségével gátlás alá kerülhetnek az egyébként cytotoxikus funkciójú V γ 9/V δ 2 pozitív T sejtek. Pathológiás terhesek V δ 2 pozitív sejtjei azonban nem képesek felismerni a trophoblaston jelenlevő HLA-E-t, így cytotoxikus aktivitásuk sem kerül gátlás alá.* A CD94 expresszió nem mutat különbséget a vizsgált pathológiás és egészséges esetekben, tehát a csökkent MHC felismerési képesség hátterében nem a limfociták csökkent CD94 expressziója áll.

ÖSSZEFOGLALÁS

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy egészséges terhes nők perifériás vérében emelkedik a $\gamma\delta$ T sejtek aránya, amely sejtek szerepet kapnak a normál terhesség során kialakuló és a terhességet védő hatású progeszteron dependens immunmodulációban. Elméletünk szerint a $\gamma\delta$ T sejtek képesek a fetó-maternális felületen megjelenő magzati antigének felismerésére. Ily módon a deciduában dominánsan jelenlevő V γ 1.4/V δ 1 pozitív T sejtek aktivált állapotba kerülnek és PR-t fejeznek ki. Ezek a PR pozitív sejtek progeszteron jelenlétében PIBF-et termelnek. A PIBF hatására nő az IL-10 termelés, ami erősíti a normál terhességet jellemző Th2-es shift kialakulását ill. csökken az NK aktivitás. Ezek a mechanizmusok a semiallograft foetus túlélését segítik. A terhesség kiviselését fenyegető cytotoxikus V γ 9/V δ 2 pozitív T sejtek a CD94/NKG2A receptor komplex segítségével képesek felismerni a trophoblaston expresszálódó HLA-E molekulát és lytikus aktivitásuk ezáltal gátlás alá kerül. Patológias terhesség esetében a V γ 9/V δ 2 pozitív T sejtek nem ismerik fel a HLA-E molekulát, így a terhesség kimenetele szempontjából káros hatásuk nem gátolódik le. Ez a mechanizmus perzisztáló magas cytotoxicitást eredményezhet, hozzájárulva a terhesség idő előtti megszakadásához.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Billington W.D.: The nature and possible functions of MHC antigens on the surface of human trophoblast. *Reproductive Immunology*, Gupta S.K. (ed), Narosa Publishing House, New Delhi, India, 1999.
2. Hammer A., Hutter H., Dohr G.: HLA class I expression on the materno-fetal interface. *Am. J. Reprod. Immunol.* 38:150-157. 1997.
3. Le Bouteiller P., Rodriguez A.M., Mallet V., Girr M., Guillaudeux T. and Lnefant F.: Placental expression of HLA class I genes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 35:216-225. 1996.
4. King, A., D. S. J. Allan, M. Bowen, S. J. Powis, S. Joseph, S. Verma, S. E. Hiby, A. J. McMichel, Y. W. Loke, and V. M. Braud. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur. J. Immunol.* 30:1623. 2000.
5. Hutter H., Hammer A., Blaschitz A., Hartmann M., Ebbesen P., Dohr G., Ziegler A., Uchanska-Ziegler B.: Expression of HLA class I molecules in human first trimester and term placenta trophoblast. *Cell Tissue Res.* 286:439-447. 1996.
6. King A., Boocock C., Sharkey A.M., Gardner L., Beretta A., Siccardi A.G., Loke Y.W.: Evidence for the expression of HLA -C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. *J. Immunol.* 156:2068-2076. 1996.
7. Brenner M.B., McLean J., Dialynas D.P., Strominger J.L., Smith J.A., Owen F.L., Seidman J.G., Ip S., Rosen F., Krangel M.S.: Identification of a putative second T-cell receptor. *Nature* 322:145-149. 1986.
8. Brenner M.B., Strominger J.L., Krangel M.S.: The gamma delta T cell receptor. *Adv. Immunol.* 43:133-192. 1988.
9. Lanier L.L., Ruitenberg J., Bolhuis R.L., Borst J., Phillips J.H., Testi R.: Structural and serological heterogeneity of $\gamma\delta$ T cell antigen receptor expression in thymus and peripheral blood. *Eur. J. Immunol.* 18:1985-1992. 1988.
10. Groh V., Porcelli S., Fabbi M., Lanier L.L., Picker L.J., Anderson T., Warnke R.A., Bhan A.K., Strominger J.L., Brenner M.B.: Human lymphocytes bearing T cell receptor $\gamma\delta$ are phenotypically diverse and evenly distributed throughout the lymphoid system. *J. Exp. Med.* 169:1277-1294. 1989.
11. Parker C.M., Groh V., Band H., Porcelli S.A., Morita C., Fabbi M., Glass D., Strominger J.L., Brenner M.B.: Evidence for extrathymic changes in the T cell receptor gamma/delta repertoire. *J. Exp. Med.* 171:1597-612. 1990.
12. Fish P., Malkovsky M., Kovats S., Sturm E., Braakman E., Klein B.S., Voss S.D., Morrissey L.W., DeMars R., Welch J., Bolhuis R. L.H., Sondel P.M.: Recognition by human V γ 9/V δ 2 T cells of GroEL homolog on Daudi Burkitt's lymphoma cells. *Science* 250:1269-1273. 1990.
13. Rock E.P., Sibbald P.R., Davis M.M., Chien Y.H.: CDR3 length in antigen-specific immune receptors. *Exp. Med.* 179:323-328. 1994.

14. Matis L.A., Cron R., Bluestone J.A.: Major histocompatibility complex-linked specificity of gamma delta receptor-bearing T lymphocytes. *Nature* 330:262-264. 1987.
15. Strominger J.L.: The gamma delta T cell receptor and class Ib MHC-related proteins: enigmatic molecules of immune recognition. *Cell* 57:895-898. 1989.
16. Born W., Happ M.P., Dallas A., Reardon C., Kubo R., Shinnick T., Brennan P., O'Brien R.: Recognition of heat shock proteins and $\gamma\delta$ cell function. *Immunol. Today* 11:40-43. 1990.
17. Tanaka Y., Sano S., Nieves E. De Libero G., Rosa D., Modlin R.L., Brenner M.B., Bloom B.R., Morita C.T.: Nonpeptide ligands for human gamma delta T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8175-8179. 1994.
18. Schoel B., Sprenger S., Kaufmann S.H.E.: Phosphate is essential for stimulation of V gamma 9 / V delta 2 T lymphocytes by mycobacterial low molecular weight ligand. *Eur. J. Immunol.* 24:1886-1892. 1994.
19. Heyborne K.D., Cranfil R.L., Carding S.R., Born W.K., O'Brien R.: Characterization of $\gamma\delta$ T lymphocytes at the maternal-fetal interface. *J. Immunol.* 149:2872-2878. 1992.
20. Mincheva-Nilson L., Kling M., Hammarström S., Nagaeva O., Sundqvist K.G., Hammarström M.L., Baranov V.: $\gamma\delta$ T cells of human early pregnancy decidua. *J. Immunol.* 159:3266-3277. 1997.
21. Szekeres-Bartho J., Szekeres Gy., Debre P., Autran B., Chaouat G.: Reactivity of lymphocytes to a progesterone receptor-specific monoclonal antibody. *Cell. Immunol.* 125: 273-283. 1990
22. Szekeres-Bartho J., Weill B.J., Mike G., Houssin D., Chaouat G.: Progesterone receptors in lymphocytes of liver-transplanted and transfused patients. *Immunol. Letters* 22:259-261. 1989.
23. Szekeres-Bartho J., Kilar F., Falkay G., Csernus V., Torok A., Pacsa A.S.: Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 9:15-18. 1985.
24. Szekeres-Bartho J., Autran B., Debre P., Andreu G., Denver L., Chaouat G.: Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women lymphocytes after progesterone induction. *Cell. Immunol.* 122:281-290. 1989.
25. Szekeres-Bartho J., Chaouat G.: Lymphocyte-derived progesterone induced blocking factor corrects resorption in a murine abortion system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 23:26-28. 1990.
26. Szekeres-Bartho J., Kinsky R., Chaouat G.: A progesterone-induced immunologic blocking factor corrects high resorption rate in mice treated with anti-progesterone. *Am. J. Ob. Gyn.* 163:1320-1322. 1990.
27. Szekeres-Bartho J., Kinsky R., Chaouat G.: The effect of a progesterone induced immunologic blocking factor on NK-mediated resorption. *Am. J. Reprod. Immunol.* 24:105-107. 1990.
28. Szekeres-Bartho J., Par G., Szereday L., Smart C.Y., Achatz I.: Progesterone and non-specific immunological mechanisms in pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 38:176-182. 1997.
29. Szekeres-Bartho J., Par G., Dombay Gy., Smart Y.C., Volgyi Z.: The anti-abortion effect of PIBF in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell. Immunol.* 177:194-199. 1997.
30. Mincheva-Nilson L., Baranov V., Yeung M., Mo-Way Y.M., Hammarstrom S., Hammarstrom M.L.: Immunomorphological studies of human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy. *J. Immunol.* 152:2020-2032. 1994.
31. Szekeres-Bartho J., Reznikoff-Etievant M.F., Varga P., Varga Z., Chaouat G.: Lymphocytic progesterone receptors in human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 16:239-247. 1989.
32. Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G.: A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J. Reprod. Immunol.* 31:81-95. 1996.
33. Modlin R.L., Pirmez C., Hofman F.M., Torigian V., Uyemura K., Rea T.H., Bloom B.R., Brenner M.B.: Lymphocytes bearing antigen-specific gamma delta T-cell receptors accumulate in human infectious disease lesions. *Nature* 339:544-548. 1989.
34. Kabelitz D., Bender A., Schondelmeier S., Schoel S., Kaufmann S.H.E.: A large fraction of human peripheral blood gamma/delta + T cells is activated by Mycobacterium tuberculosis but not by its 65-kD heat shock protein. *J. Exp. Med.* 171:667-679. 1990.
35. Mincheva-Nilson L., Hammarström S., Hammarström M.L.: Human decidual leukocytes from early pregnancy contain high numbers of $\gamma\delta^+$ cells and show selective down-regulation of alloreactivity. *J. Immunol.* 149:2203-2211. 1992.
36. Mingari M.C., Vitale C., Cambiaggi A., Schiavetti F., Melioli G., Ferrini S., Poggi A.: Cytolytic T lymphocytes displaying natural killer (NK)-like activity: expression of NK-related functional receptors for HLA class I molecules (p58 and CD94) and inhibitory effect on the TCR-mediated target cell lysis or lymphokine production. *Int. Immunol.* 7:697-703. 1995.
37. Moretta A., Biassoni R., Bottino C., Pende D., Vitale M., Poggi A., Mingari M.C., Moretta L.: MHC class I specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol. Rev.* 155:105-117. 1997.
38. Aramburu J., Balboa M.A., Ramirez A., Silva A., Acevedo A., Sanchez-Madrid F., De Landazuri M.O., Lopez-Botet M.: A novel functional cell surface dimer (kp43) expressed by natural killer cells and T cell receptor $\gamma\delta^+$ lymphocytes. *J. Immunol.* 144:3238-3247. 1990.
39. Battistini L., Borsellino, Sawicki G., Poccia F., Salvetti M., Ristori G., Brosnan C.F.: Phenotypic and cytokine analysis of human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells expressing NK cell receptors. *J. Immunol.* 159: 3723-3730. 1997.

PUBLIKÁCIÓK

1. Polgar, A. Barakonyi, I. Xynos and J. Szekeres-Bartho: The Role of γ/δ T Cell Receptor Positive Cells in Pregnancy (American Journal of Reproductive Immunology 1999, 41:239-244)
2. Szekeres-Bartho, A. Barakonyi, B. Polgar, G. Par, Zs. Faust, T. Palkovics and L. Szereday: The Role of γ/δ T Cells in Progesterone-Mediated Immunomodulation During Pregnancy: A Review (American Journal of Reproductive Immunology 1999, 42:44-48)
3. A. Barakonyi, B. Polgar and J. Szekeres-Bartho: The Role of γ/δ T Cell Receptor Positive Cells in Pregnancy: Part II. (American Journal of Reproductive Immunology 1999, 42:83-87)
4. Szekeres-Bartho, A. Barakonyi, B. Polgar, G. Par, Zs. Faust, T. Palkovics and L. Szereday: Nonspecific Immunological Mechanisms and Hormones (Reproductive Immunology, S.K. Gupta (Ed) Copyright©1999 Narosa
5. A. Barakonyi, K.T. Kovács, E. Miko, P. Varga, J. Szekeres-Bartho: Recognition of non-classical HLA class I antigens by γ/δ T cells during pregnancy. (submitted)

A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

- 1997.10.08-10.: Magyar Immunológus Társaság XXVII. Kongresszusa, Szeged Barakonyi A., Szekeres-Barthó J.: A HLA-G védi a trophoblastot a cytotoxicus effector mechanizmusoktól.
- 1998.09.16-19.: Fourth Meeting of Alps Adria Society for Immunology of Reproduction, Opatija, Croatia
A. Barakonyi, B. Polgár, J. Szekeres-Barthó: The role of γ/δ cells is pregnancy.
- 1999.10.28-29.: European Meeting of Immunology and Reproduction, Rome, Italy
A. Barakonyi, Ph. LeBouteiller, J. Szekeres-Barthó: The role of γ/δ T cells in recognition of antigens on the trophoblast.
- 2000.07.03-05. 2nd International Conference on HLA-G, Paris, France
A. Barakonyi, É. Mikó, P. LeBouteiller, J. Szekeres-Barthó: Recognition of HLA-G and HLA-E antigens by γ/δ T cells during pregnancy.