

A p53 transzkripció faktor család szerepe teratogén vírusok sejtkárosító hatásának molekuláris mechanizmusában

A vírusok teratogén hatásában fontos szerepet játszik a fertőzés hatására létrejövő apoptotikus sejtpusztulás. Kutatási programunknak megfelelően, a p53 transzkripció faktor családba tartozó fehérjék szerepét tanulmányoztuk néhány vírus sejtkárosító hatásának molekuláris mechanizmusában.

Irodalmi adatok szerint a p53 transzkripció faktor családba tartozó p63-nak számos izoformája van. A p63-fehérjék C-terminális végeinek eltérései alapján három fő izoforma különböztethető meg, melyeket p63 α -nak, β -nak és γ -nak neveznek. A fehérjék N-terminális végeinek eltérései alapján ún. TA és Δ N variánsok különböztethetők meg. A TAp63-izoformák tartalmazzák, míg a Δ Np63-izoformákból hiányzik a transzaktiváló domén. Bizonyos TAp63-variánsok apoptosist indukálnak, míg a Δ Np63-variánsok domináns-negatív hatást fejthetnek ki, gátolják az apoptosist és onkogén hatással rendelkeznek. A humán p63 gént érintő mutációk kóroki szerepét az EEC (ectrodactyly ectodermal dysplasia and facial cleft), ADULT (acro-dermato-ungual-lacrima-tooth), Hay-Wells (ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-clefting), SFHM (split-foot/split-hand malformation) és LMS (limb mammary syndrome) tünetegyüttesek esetében igazolták. Ezen betegségek közös jellemzője az ectodermális dysplasia, ami a bőr, ajkak, szápad, fogazat és végtagok fejlődési zavarában, a nyál-, könny- és emlőmirigyek hypodysplasiájában nyilvánul meg. A p63 a keratinocita őssejtek specifikus markerének tekinthető és fontos szerepet játszik az epitheliális szövetek proliferációjában, differenciálódásában és apoptotikus válaszában szabályozásában. P63 null egerek vizsgálatával megállapították, hogy a p63 hiánya súlyos, több szervet érintő fejlődési rendellenességek kialakulásához és magzati halálhoz vezet. Ezen adatok azt bizonyítják, hogy a p63 a magzati fejlődés egyik jelentős szabályozó tényezője. Munkánk során ezért a rubeolavírus (RV), a vesicularis stomatitis vírus (VSV) és a herpes simplex vírus 1-es típus (HSV-1) p63 expresszióra gyakorolt hatását tanulmányoztuk.

A rubeolavírus (RV) fertőzés p63 expresszióra gyakorolt hatásának szerepe az apoptotikus sejtpusztulás kialakulásában

A RV, a *Togaviridae* családba tartozó pozitív szálú RNS-vírus, mely közismerten rendkívül erős teratogén ágens. A primer RV fertőzésnek kitett terhes anyáknál, különösen a terhesség első trimeszterében, nagy a kockázata annak, hogy a vírus megfertőzi a placentát és átjut a magzatba. A magzatban perzisztens fertőzés alakul ki, ennek következtében az embrió intrauterin fejlődése lelassul és mélyreható zavar lép fel a foetalis szervek ontogenezisének folyamatában. A magzati RV fertőzés során látáskárosodás (cataracta, glaucoma, retinitis), halláskárosodás (sensorineuralis sükettség), congenitalis vitium (ductus arteriosus Botalli persistens, pitvari-kamrai-septum defectus, arteria pulmonalis stenosis), mentális retardatio és egyéb szervi eltérések jöhetnek létre, melyeket együttesen congenitalis rubeola szindrómának (CRS) nevez a szakirodalom. A fejlett országokban napjainkban a súlyos CRS nem fordul elő, mivel az RV fertőzés megelőzése érdekében aktív immunizálást alkalmaznak. A szakirodalomban ismertek azonban rendkívül enyhe tünetekkel járó CRS esetek természetes fertőzésen átesett, illetve vakcinált szeropozitív anyák terhessége során. Azon fejlődő országokban, ahol a vakcinációt nem alkalmazzák, a CRS jelenleg is súlyos orvosi problémát jelent.

Kutatásaink első szakaszában azt vizsgáltuk, hogy az RV fertőzés befolyásolja-e a p63 expresszióját Vero sejtekben.

Western blot analízis segítségével meghatároztuk a kontroll és az RV-vel fertőzött Vero sejtekben mérhető p63 relatív szintjét a fertőzést követő 0., 1., 3., 5. és 7. napon. Munkánk során olyan anti-p63 ellenanyagot használtunk, amely mindegyik p63 izoforma kimutatására alkalmas. Az elvégzett vizsgálatok eredménye szerint a fertőzetlen kontroll Vero sejtekben számos p63 izoforma mutatható ki, melyek molekulatömege rendre ~78, ~73, ~66 és ~56 kDa. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy a ~78 kDa fehérje a TAp63 α -nak, a ~73 kDa izoforma a Δ Np63 α -nak, a ~66 kDa fehérje a TAp63 β -nak, az ~56 kDa molekulatömegű fehérje pedig a TAp63 γ -nak felel meg. Kísérleteink során kimutattuk, hogy a 78/80 kDa TAp63 α izoforma szintje az RV fertőzés 3., 5. és 7. napján 1.1-, 7.8- és 9.7-szer volt magasabb, mint a kontroll kultúrákban. A 66 kDa TAp63 β szintje a fertőzést követő 3., 5. és 7. napon 2.2-, 9.8- és 29-szer volt magasabb a kontrollokban mért értékekhez viszonyítottn. Az 56 kDa TAp63 γ szint 2.2-, 1.9- és 1.5-szörös emelkedést mutatott RV-vel fertőzött sejtekben a tenyésztés 3., 5. és 7. napján. Ezzel ellentétben, a 73 kDa Δ Np63 α 1.2- és 2.5-ször volt magasabb a kontroll sejtekben az 5. és 7. napon, mint az RV-vel fertőzött kultúrákban. Munkánk következő szakaszában olyan izoforma-specifikus ellenanyagot használtunk, amely csak a TAp63 izoformákat ismeri fel. A TAp63 proteinek endogén expresszióját kontroll sejtekben nem tudtuk kimutatni. A fertőzést követő 3., 5. és 7. napon az RV-vel fertőzött Vero sejtekben a 66 kDa TAp63 β szint 2.6-, 17.8- és 21-szer volt magasabb a kontroll kultúrákban mért értéknél. A TAp63-specifikus ellenanyag alkalmazásával a ~78/80 kDa TAp63 α és az ~56 kDa molekulatömegű TAp63 γ izoformák alacsony szintű expressziója is mérhető volt az RV-vel fertőzött sejtekben az inkubáció 7. napján.

Az RV-vel fertőzött sejtekben fokozottan expresszálódó TAp63 β izoformát kódoló mRNS kvantitatív értékmérésére end-point dilution RT-PCR módszert alkalmaztunk. Vizsgálatainkban a TAp63 β ampikon mérete 1548 bp volt. A reakció hatékonyságának növelése érdekében, az RT lépés során random nonamer primert használtuk. Adataink szerint az RV-vel fertőzött sejtek TAp63 β mRNS szintje 4-szer volt magasabb a kontroll kultúrákban mért értékhez viszonyítottn. Az RV fertőzés TAp63 β expresszióra gyakorolt hatása tehát RNS szinten is kimutatható volt.

Eredményeinket összegezve megállapítható, hogy a TAp63 α , a TAp63 β és a TAp63 γ proteinek szintje emelkedett RV-vel fertőzött sejtekben, míg a Δ Np63 α szintje csökken. Továbbá, az RV fertőzés fokozza a TAp63 β mRNS szintjét. Érdekes és új megfigyelésnek számít, hogy az RV fertőzés hatására jelentősen fokozódik a TAp63 fehérjék kifejeződése és megváltozik a TA és Δ Np63 izotípusok aránya. Ezen adatok korábbi vizsgálatainkkal együtt azt bizonyítják, hogy az RV jelentős pro-apoptotikus túlsúly kialakulását eredményezi a p53 transzkripciós faktor családban. Feltételezzük, hogy e változások jelentős szerepet játszhatnak az RV sejtkárosító és teratogén hatásában (1).

A vesicularis stomatitis vírus (VSV) fertőzés p63 protein izoformák expressziójára gyakorolt hatásának szerepe az apoptotikus sejtpusztulás kialakulásában

A VSV, a *Rhabdoviridae* családba tartozó negatív szálú RNS-vírus. Emberben rendszerint aszimptomatikus fertőzést hoz létre vagy enyhe, lázzal, a száj-, az orr-, és az ajkak vesiculáris laesiójával, pharyngitissel, fejfájással, esetleg retroorbitális fájdalommal, hányingerrel, hányással járó megbetegedést okoz. Számos adat szerint a normál sejtek funkcionális interferon rendszerüknek köszönhetően nagymértékben védettek a vírustól; hatékony fertőzés kialakításához nagy vírus dózis szükséges. *In vitro* fenntartott humán placenta és aminalis membrán szervkultúrák azonban fogékonyak bizonyultak a VSV iránt. Ismert az is, hogy az immortalizált vagy malignus sejtekben a VSV rendkívül magas titerben szaporodik. Számos kísérleti rendszerben igazolták, hogy a VSV aktiválja mind az extrinsic, mind az intrinsic apoptotikus utat, ami a fertőzött sejtek pusztulásához vezet. Munkánk

következő szakaszában ezért az erős pro-apoptotikus hatással rendelkező VSV sejtkárosító hatásának mechanizmusát vizsgáltuk immortalizált WK conjunctivális és HaCaT keratinocita sejtvonalakon.

A VSV Indiana törzsének különböző koncentrációival fertőztünk WK sejkultúrákat. Western blot analízis, indirekt immunfluoreszcens módszer és plakk titrálás segítségével vizsgáltuk a vírus szaporodását a fertőzést követő különböző időpontokban. A Western blot analízishez és az immunfluoreszcens módszerhez a VSV G proteinjére specifikus monoklonális ellenanyagot használtunk. A G-protein, 1 plakk képző egység (PKE)/sejt vírus koncentráció esetén, már a fertőzést követő 4. órában kimutatható volt. 0.1 PKE/sejt fertőző dózis esetén a G protein jelenlétét a fertőzést követő 12. órában detektáltuk. A G-protein expressziója a fertőzést követő 24. és 48. órára minden vírus koncentráció (0.001-1 PKE/sejt) esetén magas szintet ért el. Az immunfluoreszcens vizsgálatok adatai szerint a fertőzött sejtek aránya a fertőzés kezdetétől számított 24. órában, 0.001, 0.01 és 0.1 PKE/sejt vírus koncentrációk esetén, rendre 55%, $\geq 98\%$ és $\geq 99\%$ volt. A fertőzött kultúrák tápfolyadékában lévő vírus koncentrációját plakk titrálással határoztuk meg. A vírus titere a fertőzést követő 12. órában 2.7×10^3 és 2.7×10^7 PKE/ml közötti érték volt, a fertőzéshez használt vírus koncentrációtól függően. A 24. órára a titerek emelkedtek, majd 48 órával a fertőzést követően $\sim 1 \times 10^8$ PKE/ml értéket mértünk minden multiplicitás esetén. Ezen adatok azt bizonyítják, hogy a VSV hatékonyan szaporodik WK sejtvonalon. A vírusfertőzés kinetikája gyors, függve az alkalmazott vírus inokulum koncentrációjától.

A VSV sejtkárosító hatásának tanulmányozása során, a sejkultúrák mikroszkópos vizsgálatával megállapítottuk, hogy a fertőzetlen kontroll WK sejtek sokszögletűek, összefüggő monolayer réteget képeznek. A VSV-vel fertőzött tenyészetekben a sejtek lekerekednek és leválnak a tenyésztő edény faláról. 24 órával a fertőzést követően, 0.001 PKE/sejt koncentráció esetén a sejtek 75%-át, 0.01 PKE/sejt esetén a sejtek 90%-át érinti a citopátiás hatás, 0.1 multiplicitás esetén pedig a sejtek több, mint 98%-án figyelhető meg a vírusszaporodás jellegzetes citopátiás hatása.

Ezt követően az apoptotikus folyamatok szerepét tanulmányoztuk a VSV sejtkárosító hatásának mechanizmusában. Az apoptosira jellemző internukleoszómális DNS károsodás kialakulását TUNEL módszer alkalmazásával vizsgáltuk. Adataink szerint, a fertőzés kezdetétől számított 48. órában a fertőzetlen kontroll kultúrákban a TUNEL-pozitív sejtek aránya rendkívül kicsi volt, míg 1 PKE/sejt VSV koncentráció esetén elérte a 90-95%-ot. A sejtpusztulás mértékét ELISA módszerrel is meghatároztuk. Ez a módszer az apoptotikus sejtek citoplazmájában felhalmozódó oligonukleoszómákat mutatja ki. Vizsgálataink eredménye azt igazolta, hogy WK sejtvonalon a VSV fertőzés rendkívül nagymérvű apoptotikus sejtpusztulást eredményez, melynek kialakulása dózisfüggő, és a vírus *in vitro* citopátiás hatása apoptosis-indukción alapul.

További kísérleteink során a VSV által indukált apoptosis molekuláris mechanizmusát tanulmányoztuk. Western blot analízis segítségével először a p53 és a p63 szerepét vizsgáltuk a VSV által indukált apoptosis folyamatában. Ezen fehérjék endogén expresszióját azonban WK sejtekben nem észleltük. VSV fertőzés hatására sem tudtunk változást kimutatni a p53, illetve a p63 fehérjék szintjében. Irodalmi adatok szerint a Bcl-2 családba apoptosist serkentő, ún. pro-apoptotikus és apoptosist gátló, ún. anti-apoptotikus molekulák tartoznak. Ezen fehérjék aktivitása és stoichiometrikus aránya az apoptotikus folyamatok szabályozásának jelentős tényezője. Kísérleteink során ezért a Bcl-2 családba tartozó Bax és Bcl-2 fehérjék szerepét is tanulmányoztuk. A Bax és Bcl-2 fehérjék szintjét Western blot analízis segítségével határoztuk meg a fertőzést követő 0., 24. és 48. órában. A WK sejtek fertőzéséhez különböző vírus dózisokat alkalmaztunk. Vizsgálataink a kontroll kultúrák esetében a p21 Bax endogén expresszióját mutatták ki, mely irodalmi adatok szerint a Bax- α -nak felel meg. VSV fertőzés hatására a p21 Bax kifejeződése csökkent, de jelenléte 48 órával

a fertőzést követően is kimutatható volt. A VSV fertőzés érdekes módon egy 18 kDa molekulatömegű Bax izoforma felhalmozódását váltotta ki. A p18 Bax protein szintje a kontroll kultúrákban azonban nem érte el a kimutathatóság határát. Vizsgálataink a kontroll kultúrák esetében a Bcl-2 endogén expresszióját is igazolták. VSV fertőzés hatására a Bcl-2 fehérje szintje jelentős mértékben csökkent a kontroll kulturákhoz viszonyítottan. VSV fertőzés hatására tehát a Bcl-2 és a p21 Bax szintje csökkent, míg a p18 Bax fehérje expressziója fokozódik. Irodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a p18 Bax, a p21 Bax proteolitikus hasítási terméke, mely gyorsítja és felerősíti az apoptotikus sejtpusztulás folyamatát (2, 3).

A VSV sejtkárosító hatását HaCaT sejtvonalon is tanulmányoztuk. A VSV Indiana törzsének különböző koncentrációival fertőztünk HaCaT sejkultúrákat. Western blot analízis, indirekt immunfluoreszcens módszer és plakk titrálás segítségével vizsgáltuk a vírus szaporodását a fertőzést követő különböző időpontokban. A Western blot analízis adatai szerint, a VSV G-protein, 0.1 és 1 PKE/sejt vírus koncentrációk esetén, a fertőzést követő 24. órában volt kimutatható. A fertőzést követő 48. órában a G-protein jelenlétét minden vírus koncentráció (0.001-1 PKE/sejt) esetén detektáltuk. Az immunfluoreszcens módszer adatai szerint, a fertőzött sejtek aránya a fertőzés kezdetétől számított 48. órában 1 PKE/sejt vírus koncentráció esetén $\geq 98\%$ volt. A plakk titrálás adatai szerint, a vírus titere a fertőzést követő 12. órában 3×10^3 és 1.9×10^6 PKE/ml közötti érték volt, a fertőzéshez használt vírus koncentrációtól függően. A 24. órára a titerek emelkedtek, majd 72 órával a fertőzést követően $\sim 2.5 \times 10^8$ PKE/ml értéket mértünk minden multiplicitás esetén. Ezen adatok azt bizonyítják, hogy a HaCaT sejtvonal is fogékony a VSV fertőzés iránt.

A VSV sejtkárosító hatásának vizsgálata során megállapítottuk, hogy a HaCaT sejtvonal fertőzése a sejtek lekerelkedésével és tenyésztőedény faláról való leválásával járó citopátiás hatás kialakulását eredményezte. Az apoptosis ELISA vizsgálatok eredménye szerint, a VSV fertőzés a HaCaT sejtvonalon apoptotikus sejtpusztulást eredményezett, melynek kialakulása dóziszfüggő volt. Ezen adatok arra utalnak, hogy a VSV, immortalizált keratinocita sejtvonalon megfigyelhető citopátiás hatása apoptosis-indukción alapul.

Számos tanulmányból ismert, hogy a HaCaT sejtvonal mutáns p53 (p53^{mt}) gént hordoz és a p63 több izoformáját is expresszálja. Ebben a sejtvonalban, a Δ Np63 α szintje a keratinocita sejtekre jellemző módon, rendkívül magas és fontos szerepet játszik a sejtek túlélésében. Jelen vizsgálatainkban Western blot analízis segítségével igazoltuk a p53^{mt} és a Δ Np63 α jelenlétét, ezzel megerősítettük az irodalomban található korábbi vizsgálatok eredményeit. Kimutattuk továbbá, hogy VSV fertőzés hatására mindkét protein szintje csökkent. A p53^{mt} szint a fertőzést követő 48. órában, míg a Δ Np63 α expresszió már a 24. órában lényegesen kisebb volt, mint a kontroll kultúrákban mért értékek. További vizsgálataink szerint, a VSV fertőzés a p21 Bax és a p18 Bax proteinek felhalmozódását váltotta ki. VSV hatására a rendkívül alacsony endogén Bcl-2 szintben nem észleltünk változást.

Eredményeinket összegezve megállapítható, hogy a VSV hatékonyan szaporodik, citopátiás hatást és apoptotikus sejtpusztulást vált ki mind a WK, mind pedig a HaCaT sejtvonalakon. A VSV pro-apoptotikus irányú eltolódást eredményez a sejtpusztulásban szerepet játszó celluláris proteinek arányában, ami fontos szerepet játszhat a fertőzött sejtek apoptotikus válaszában és érzékenyítheti a sejteket egyéb apoptotikus hatásokkal szemben. Megállapítható továbbá, hogy a VSV fertőzés hasonló módon befolyásolja számos Bcl-2 családtag fehérje-szintű expresszióját az immortalizált conjunctivális és keratinocita hámsejtekben, míg a p53^{mt} és a Δ Np63 α fehérjék esetében különbség mutatható ki a két sejtvonal között. Eredményeink arra utalnak, hogy a VSV által indukált sejtpusztulás mechanizmusa komplex és sejttípus-specifikus módon jut érvényre (4).

A herpes simplex vírus 1-es típus (HSV-1) fertőzés p63 protein izoformák expressziójára gyakorolt hatásának szerepe az apoptotikus sejtpusztulás kialakulásában

A HSV-1, a *Herpesviridae* családba tartozó DNS-vírus, mely produktív fertőzést okoz számos sejttípusban, így hámsejtekben, fibroblastokban és hemopoietikus sejtekben, míg a neuronokban látenciát eredményez. A postnatális élet során, a HSV-1 fertőzés a bőrön és a nyálkahártyákon megjelenő hólyagos kiütéseket, illetve meningoencephalitist idéz elő. Az úlszülöttek fertőződése a szülés folyamán encephalitist illetve generalizált infekció kialakulását eredményezheti. Rendkívül ritkán előfordulhat transplacentalis intrauterin fertőzés is, mely súlyos szervi érintettséggel, koraszüléssel és halvaszüléssel jár. Munkánk következő szakaszában ezért a HSV-1 sejtkárosító hatásának mechanizmusát vizsgáltuk immortalizált HaCaT keratinocytá sejtvonalon.

A HSV-1 KOS törzsének különböző koncentrációival fertőztünk HaCaT sejt kultúrákat. Western blot analízis és plakk titrálás segítségével vizsgáltuk a vírus szaporodását a fertőzést követő különböző időpontokban. A Western blot analízis adatai szerint, a HSV-1 gD-protein, 10 PKE/sejt vírus koncentrációk esetén, már a fertőzést követő 6. órában kimutatható volt. 1 és 10 PKE/sejt fertőző dózis esetén a gD protein jelenlétét a fertőzést követő 12. órában detektáltuk. A gD-protein expressziója a fertőzést követő 48. órára minden vírus koncentráció (0.001-10 PKE/sejt) esetén magas szintet ért el. A plakk titrálás adatai szerint, a vírus titere a fertőzést követő 6. órában 1×10^2 és 2×10^3 PKE/ml közötti érték volt, a fertőzéshez használt vírus koncentrációtól függően. A 24. órára a titerek emelkedtek, majd 72 órával a fertőzést követően $\sim 2.5 \times 10^7$ PKE/ml értéket mértünk minden multiplicitás esetén. Ezen adatok azt bizonyítják, hogy a HaCaT sejt vonal fogékony a HSV-1 fertőzés iránt.

A fertőzött HaCaT sejt vonalon mikroszkóppal megfigyelhető citopátiás hatás alakult ki. Az apoptózis ELISA vizsgálatok eredménye szerint, a HSV-1 fertőzés kis mértékű apoptotikus sejtpusztulást váltott ki HaCaT sejt vonalon. További kísérleteink során a HSV-1-nek a p63 expresszióra gyakorolt hatását tanulmányoztuk Western blot analízis segítségével. Adataink szerint, HSV-1 fertőzés hatására a p53^{mt} és a Δ Np63 α szintje csökkent, a p21 Bax expressziója nem változott, viszont egy p24/p26 Bax izoforma szintje emelkedett. Irodalmi adatok szerint a p24/p26 Bax protein a Bax- β -nak felel meg. Érdekes módon a fertőzött sejtekben, a Δ Np63 α szintjének csökkenésével párhuzamosan, 52, 55, 58.5 és 62.5 kDa molekulatömegű p63 izoformák szintjének jelentős mértékű emelkedése volt megfigyelhető. Jelenlegi vizsgálataink során azt tanulmányozzuk, hogy 55, 58.5 és 62.5 kDa molekulatömegű fehérjék mely p63 izoformáknak, illetve foszforilációs variánsoknak felelnek meg.

Eddigi adataink arra utalnak, hogy a HSV-1 keratinocytákban pro-apoptotikus irányú eltolódást eredményezhet, ami szerepet játszhat a vírus által indukált sejt károsodásban. Irodalmi adatok és saját eredményeink alapján feltételezzük, hogy a sejtek szövettani típusán kívül, a differenciáltsági állapot is befolyásolhatja a fertőzött sejtek sorsát (5).

Kutatásaink során az RV, a VSV és a HSV-1 p63 expresszióra gyakorolt hatását tanulmányoztuk. Elsőként igazoltuk, hogy bizonyos sejttípusokban, mindhárom vírus befolyásolja a p63 kifejeződését, de egymástól eltérő módon. A különböző p63 izoformák szintjének változása fontos szerepet játszhat ezen vírusok sejt károsító és teratogén hatásában, valamint az általuk okozott fertőzések pathomechanizmusában és klinikai manifesztációiban.

Irodalmi adatok szerint a VSV, erős pro-apoptotikus hatása miatt, alkalmas lehet terápiás célú felhasználásra daganatos betegségek kezelése során. Saját eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a VSV oncolytikus hatással rendelkezhet a conjunctiva és a bőr immortalizált epitheliális tumorai esetében. A VSV megbízható és hatékony virotherápiás eszközzé történő fejlesztése érdekében azonban további vizsgálatok szükségesek.

PUBLIKÁCIÓK

1. Buzás K., Miczák A., Degré M., Megyeri K.: Rubella virus infection dysregulates the pattern of p63 expression. *APMIS* 112, 656-662 (2004). IF: 0.896
2. Gallyas É., Seprényi G., Sonkoly E., Mándi Y., Kemény L., Megyeri, K.: *In vitro* modellkísérletek a squamosus conjunctivatumorok viroterápiával történő kezelésére. *Szemészet* 142, 205-208 (2005).
3. Gallyas É., Seprényi G., Sonkoly E., Mándi Y., Kemény L., Megyeri K.: Vesicular stomatitis virus induces apoptosis in the Wong–Kilbourne derivative of the Chang conjunctival cell line. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 244, 717-724 (2006). IF: 1.513 IF: 1.513
4. Megyeri K., Orosz L., Kemény L.: *Vesicular stomatitis virus* infection triggers apoptosis associated with decreased $\Delta Np63\alpha$ and increased Bax levels in the immortalized HaCaT keratinocyte cell line. *Biomed. Pharmacother.* (submitted).
5. Megyeri K.: Modulation of apoptotic pathways by Herpes simplex viruses. In "Latency Strategies of Herpesviruses" 1st ed. (Minarovits J., Gonczol E and Valyi-Nagy T., Eds.) pp. 37-54. Springer, New York, USA.