

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**HÁZIÁLLATOK NEONATÁLIS FC RECEPTORÁNAK (FcRn)
KARAKTERIZÁLÁSA; AZ FcRn FOKOZOTT KIFEJEZŐDÉSÉN**

**ALAPULÓ ÚJ TRANSZGÉNIKUS TECHNOLOGIA AZ
IMMUNVÁLASZ JELENTŐS FOKOZÁSÁRA**

DR. KACSKOVICS IMRE



**EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR, BIOLÓGIAI INTÉZET
IMMUNOLÓGIAI TANSZÉK**

BUDAPEST, 2012

Tartalom

1. Bevezetés	3
2. Tudományterületi háttér	4
2.1 A kérődzők maternális IgG transzportja	4
2.2 A neonatális Fc receptor (FcRn)	4
2.3 Monoklonális ellenanyagok előállítása transzgénikus állatokban	6
3. Célkitűzések	7
4. Új eredmények összefoglalása	9
5. Az eredmények gyakorlati jelentősége	14
6. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke	15

1. Bevezetés

A hosszú távú immunitás fenntartásában a plazmasejtek által termelt IgG izotípusú molekulák játsszák a legnagyobb szerepet. E molekula kiemelten fontos szerepére utal az a tény, hogy valamennyi immunglobulin izotípus közül ennek a leghosszabb a felezési ideje, illetve a maternális immunitásban is elsődleges szerepet tölt be. Korábbi kutatásaim a háziállatok immunglobulin génjeinek karakterizálására irányultak, és ezzel kapcsolatos eredményeimet PhD disszertációmban foglaltam össze 1998-ban.

A háziállatok immunglobulinjainak karakterizálását ezt követően is folytattam, de érdeklődésem mindinkább a szarvasmarha tejmirigy IgG szekretáló mechanizmusának tisztázására irányult. Mivel a neonatális Fc receptorról (FcRn) kimutatták, hogy epithel sejteken keresztül IgG-t transzportál, megvizsgáltuk e receptor szerepét kérődzőkben és néhány egyéb háziállatfajban. Elemzéseinkhez olyan transzgénikus (Tg) egér modelleket is létrehoztunk, amelyek csak a laktáló tejmirigyben, vagy testszerte, szövetspecifikusan fejezték ki a szarvasmarha FcRn (bFcRn) molekulát.

Eredeti célkitűzésünket meghaladóan felismertük, hogy a szövetspecifikus bFcRn kifejeződés fokozása az egerek IgG lebomlását csökkenti, humorális immunválaszukat pedig többszörösére növeli. Ezeket az előnyös tulajdonságokat részletesen elemeztük ezekben a Tg egerekben, valamint FcRn-t fokozott mértékben kifejező Tg nyulakban is. Eredményeink alapján a monoklonális és a poliklonális ellenanyagtermelés hatékonyságát jelentősen fokozó új Tg technológiát azonosítottunk.

2. Tudományterületi háttér

2.1 A kérődzők maternális IgG transzportja

A főemlősök valamint a nyúl a magzati élet során kapják meg a maternális immunglobulinok teljes készletét, így az újszülöttek vérében jórészt anyai immunglobulinok (IgG) találhatók. A rágcsálók és a ragadozók újszülöttjei mind a magzati élet során, mind pedig a kolosztrum révén részesülnek a maternális IgG transzportban. A kolosztrumban, tejben lévő IgG-t az újszülött rágcsálók vékonybél hámsejtjein keresztül az FcRn juttatja a vérkeringésbe.

A patás emlősök (kérődzők, ló, sertés) magzatai a maternális immunglobulin készlethez - elsősorban IgG - kizárólag a születést követő néhány óra alatt elfogyasztott kolosztrum révén jutnak. A kérődzők tejmirigy epithel sejtjeinek IgG szekréciójáról nagyon keveset tudunk, bár régóta receptor-mediált transzporttal magyarázzák. Az újszülött borjak vékonybél hámsejtjein keresztül nem-specifikusan jut az IgG a keringésbe, de ez a folyamat a születést követő egy-két napon belül lezárul. A már vérpályába került IgG egy része ismét a bélumenbe és egyéb nyálkahártya felszínekre kerül, és ott hozzájárul e szövetek specifikus immunvédelméhez.

2.2 A neonatális Fc receptor (FcRn)

A legtöbb szérumfehérjéhez hasonlóan a nem-IgG izotípusú ellenanyagok felezési ideje viszonylag rövid (1-2 nap), míg az IgG izotípusoké ezeknél lényegesen hosszabb, alosztálytól és fajtól függően: egerekben az IgG1, IgG2a és IgG3 felezési ideje 6-8 nap, az IgG2b felezési ideje valamivel rövidebb, 4-6 nap; az emberi IgG felezési ideje 21-23 nap, ettől csak az IgG3 tér el (7 nap). Különböző vizsgálatok a szarvasmarha IgG2 (bIgG2) felezési idejét hosszabbnak találták, mint az IgG1 (bIgG1) felezési idejét (10-22 nap).

F. W. Rogers Brambell és munkatársai írták le először, hogy az anyai IgG molekulák utódba kerülését egy telíthető receptor biztosítja; majd nem sokkal később felvetették, hogy egy hasonló, vagy azonos receptor védi meg az IgG molekulákat a gyors lebomlástól. Ezt a receptort először újszülött patkány vékonybél hámsejtjeiben azonosították (erre utal a neve), és megállapították, hogy az MHC I molekula α -láncával homológ nehéz-láncból és a β 2-mikroglobulinból (β 2m) áll. Később kimutatták, hogy az IgG-t enyhén savas közegben köti, mivel ilyenkor az IgG – FcRn interakcióban résztvevő, nagymértékben konzerválódott aminosav-maradványok között erős ionos kötés alakul ki. Ez a kapcsolat semleges kémhatáson felbomlik, és ennek következtében az IgG disszociál a receptorról. Az FcRn az IgG mellett az albumint is köti (szintén savas közegben), de mivel az FcRn IgG-t és albumint kötő helyei különböznek egymástól, a két ligandum nem befolyásolja egymás kötődését.

Az FcRn molekulát később számos emlős fajban (ember, egér, rókakuzu) azonosították, illetve számos nyálkahártya hámsejtben, humán placentában, rágcsáló szikzsákban kimutatták IgG transzportáló szerepét. A vérben keringő IgG más makromolekulákkal együtt nem-specifikus pinocitózissal kerül a kapilláris endothel sejtekbe, ahol az endocitotikus vezikulumok összeolvadnak az FcRn-t tartalmazó, enyhén savas kémhatású korai endoszómákkal. Itt jön létre az FcRn-IgG (és az FcRn-albumin) interakció, majd ezt követően a receptor-IgG komplex a sejtfelszínre kerül, ahol a semleges közeg hatására disszociál, és az IgG ismét a vérbe jut. Az FcRn-hez nem kötődő fehérje (így a feleslegben lévő IgG is) lebomlik a sejtben. Ehhez hasonlóan, a hemopoetikus eredetű sejtek is képesek megvédeni a *monomer IgG* molekulákat a lebomlástól.

Saját kísérleteinkkel egy időben azt is igazolták, hogy az FcRn valamennyi hivatásos antigénprezentáló sejtben (APC) kifejeződik, ahol elősegíti az *antigén-IgG immunkomplexek* endoszómális /lizoszómális degradációját, és ezzel fokozza az antigénből felszabaduló epitópok kötődését az MHC II molekulákhoz, ami intenzív T-sejt proliferációhoz vezet.

2.3 Monoklonális ellenanyagok előállítása transzgénikus állatokban

A monoklonális ellenanyagok fejlesztése kapcsán már korábban is előállítottak olyan Tg egereket, amelyekben a fokozott immunválaszhoz hatékonyabb hibridóma előállítás is társul. Számos esetben azonban nagyszámú nemkívánatos autoreaktív ellenanyagokat termelő klónok is megjelennek, és ezért az ilyen Tg egerek alkalmazása korlátozott.

A monoklonális ellenanyagok terápiás alkalmazása során az egérben előállított monoklonális ellenanyagokat „humanizálni” kell annak érdekében, hogy az emberi szervezetben ne alakuljon ki egér IgG elleni immunválasz (HAMA), ami csökkentheti a terápia hatékonyságát. Az elmúlt több mint két évtizedben számos új, humán immunglobulin génszekvenciákat hordozó, genetikailag módosított állatot fejlesztettek ki terápiás felhasználású monoklonális ellenanyagok előállítására. Az ilyen „humanizált” egerek egy része viszonylag gyenge humorális immunválasszal rendelkezik. Az adott cégek jelentős erőfeszítésekkel igyekeznek ezen állatok immunkompetenciáját fokozni, amely törekvésbe az *általunk felismert új Tg technológia alkalmazása is beleillik*.

3. Célkitűzések

- I. **A szarvasmarha és a vele rokon juh, illetve teve tejmirigy és egyéb nyálkahártya IgG-szekretáló mechanizmusának elemzése**
 - a. A szarvasmarha, juh, sertés és teve FcRn α -lánc karakterizálása.
 - b. Az FcRn jelenlétének kimutatása a tőgyszöveti, bélcsatorna és légúti hámsejtekben.
 - c. Az IgG metabolizmusának elemzése a szarvasmarha FcRn-t (bFcRn) a laktáló tejmirigyben kifejező Tg egerekben.
 - d. A bFcRn - IgG1 és bFcRn - IgG2 interakciók elemzése felületi plazmon rezonancia (SPR) rendszerben.

II. A szarvasmarha FcRn IgG katabolizmusban betöltött szerepének elemzése

- a. Az FcRn jelenlétének kimutatása a szarvasmarha kapilláris endothel sejtekben.
- b. A bFcRn - humán IgG (hIgG) interakciók elemzése SPR és sejtes rendszerekben.
- c. A hIgG kiürülésének vizsgálata normál és hIgG-t termelő transzkromoszómális szarvasmarhákban.

III. A szarvasmarha FcRn-gént (bFCGRT) kifejező Tg egerek előállítása e receptor *in vivo* génregulációs és funkcionális sajátosságának tanulmányozására

- a. A szarvasmarha FcRn-t kódoló FCGRT (bFCGRT) gén szabályozásának elemzése.
- b. Az IgG- és az albumin-homeosztázis, és a humorális immunválasz elemzése a bFcRn-t fokozott mértékben kifejező BAC Tg egerekben.

IV. A bFcRn-t fokozott mértékben kifejező BAC Tg egerek alkalmazhatóságának elemzése a monoklonális ellenanyag termelés során

- a. TNP-specifikus monoklonális ellenanyagok előállítása bFcRn BAC Tg egerekben.
- b. Humán CXCR4-specifikus monoklonális ellenanyagok előállítása bFcRn BAC Tg egerekben (*független validálás*).
- c. Autoreaktív ellenanyagok jelenlétének elemzése bFcRn BAC Tg egerekben.

V. A nyúl FcRn klónozása és karakterizálása, illetve a nyúl FcRn-t fokozott mértékben kifejező Tg nyulak immunválaszának elemzése

4. Új eredmények összefoglalása

A szarvasmarha és a vele rokon juh, illetve teve tejmirigy és egyéb nyálkahártya IgG szekretáló mechanizmusának elemzése

- a. Az általunk klónozott szarvasmarha, juh, sertés, teve, nyúl FcRn molekulái nagy hasonlóságot mutatnak a többi emlős faj FcRn receptoraihoz.
- b. A kérődzők esetében az FcRn szöveti lokalizációja a tejmirigy élettani állapotától függ. Mivel a kérődzőkben ellés előtt és azt követően a maternális IgG (IgG1) jelentős mértékben szekretálódik, azonban azt követően töredékére csökken, feltételezzük, hogy a tüdőhámsejtekben kifejeződő FcRn jelentős lokalizációs változása összefüggésben van ezekkel a folyamatokkal.
- c. A bFcRn-t laktáló tejmirigyben kifejező Tg egerek esetében a bFcRn α -lánc és az egér β 2m molekula funkcionális receptort alkot, és az egér tejmirigyben megakadályozza a hozzá jól kötődő molekulák (egér IgG, hlgG, blgG2) tejbe ürülését (az egér és a humán FcRn tejmirigybeli szerepéhez hasonlóan), ill. ezzel egy időben fokozza a szérum IgG koncentrációját.
- d. Felületi plazmon rezonancia alapú méréseink szerint a bFcRn-blgG2 kölcsönhatás sokkal nagyobb affinitású, mint a bFcRn-blgG1 kötés. Ez arra utal, hogy a szarvasmarha tejmirigyben az FcRn feladata, hogy a hozzá erősebben kötődő blgG2-t a keringésbe visszajuttassa.

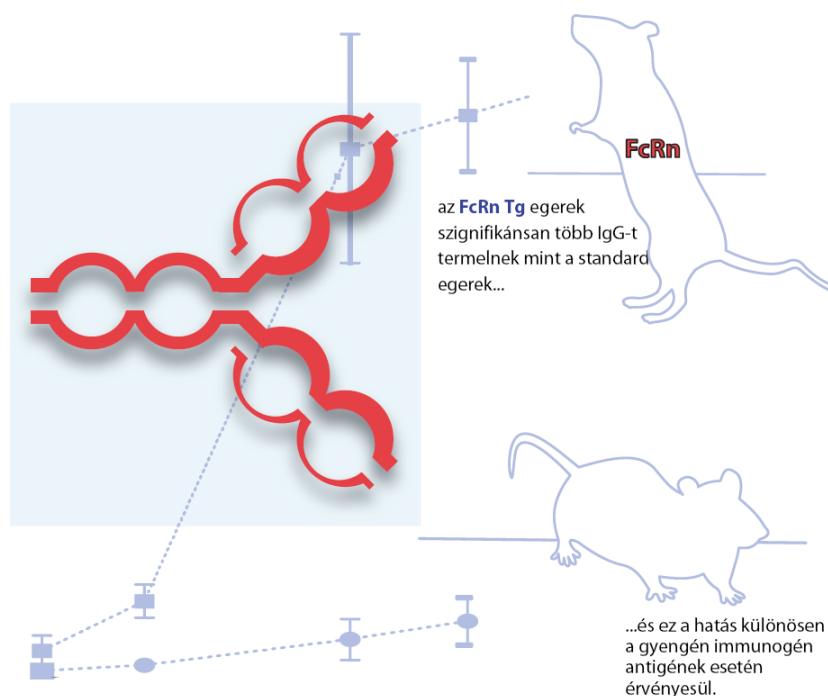
- e. A kérődző FcRn minden olyan epithel sejtben kifejeződik, amelyről korábban igazolták, hogy IgG1-et szekretál. Feltételezésünk szerint ezekben a sejtekben is az IgG2 visszatartásában vesz részt.
- f. A bFcRn a többi emlőshöz hasonlóan kifejeződik a kapilláris endothel sejtekben és a vesében.
- g. A bFcRn nemcsak a fajspecifikus, de a hlgG-t is megköti, aminek fontos következménye az, hogy a hlgG-t nagy mennyiségben termelő transzkromoszómális borjak hatékonyan megvédik a termelt hlgG molekulákat a gyors lebomlástól.

A BAC Tg egerek és nyulak immunfenotípusának jellemzése

- h. Kimutattuk, hogy az FcRn-t fokozottan kifejező Tg egerekben és nyulakban az IgG felezési ideje hosszabb.
- i. Kimutattuk, hogy a bFcRn BAC Tg egerek a humán IgG-t is hatékonyan megóvják a lebomlástól, ami a humán ellenanyagokat termelő ún. humanizált állatokban nagy jelentőségű lehet.
- j. Kimutattuk, hogy a bFcRn BAC Tg egerek szérumában szignifikánsan magasabb az albumin koncentráció, azonban ez csökken az immunizálás hatására kialakuló magas szérum IgG koncentrációval.
- k. In vitro kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy a bFcRn promoterében NF- κ B kötőhelyek vannak, amelyek in vivo állatkísérleteink eredménye szerint fokozzák e gén kifejeződését.

- l. Kimutattuk, hogy a nyúl FcRn a szikzsákban, placentában és amnion szövetekben ugyanazokban a sejtekben lokalizálódik, mint amelyekben a korábbi vizsgálatokkal a maternális IgG transzport során felszívódott IgG-t detektálták.
- m. Kimutattuk, hogy a nyúl FcRn - a többi FcRn-hez hasonlóan – szigorú pH-függő kölcsönhatással kapcsolódik az IgG-hez.
- n. Bizonyítottuk, hogy az FcRn BAC Tg állatokban a T-dependens immunválasz során jelentősen fokozódik az antigén-specifikus IgM és IgG titer (**1. ábra**).

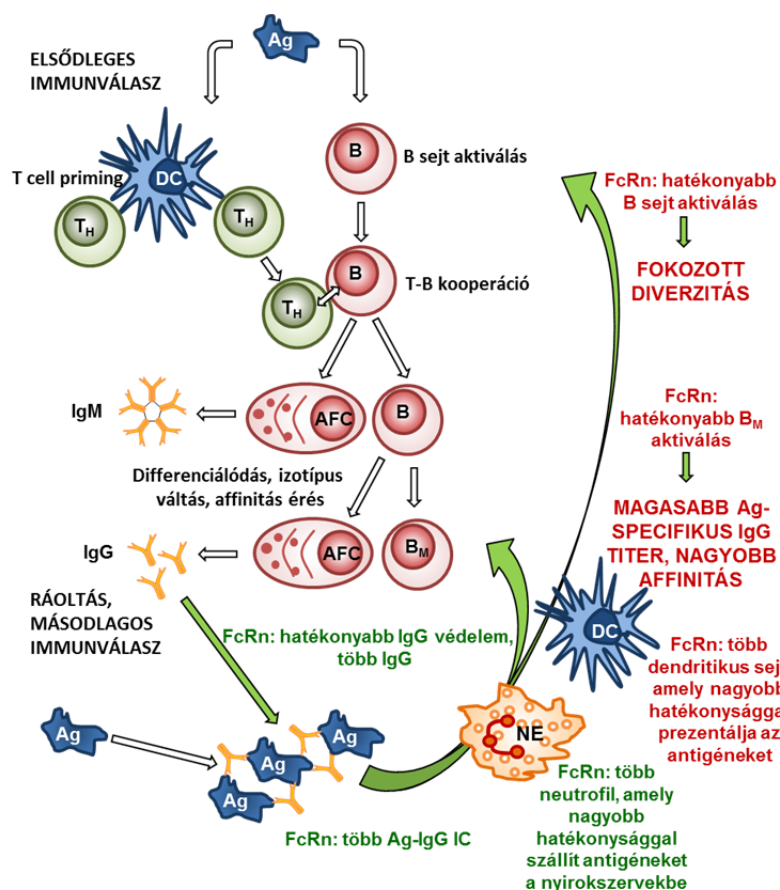
FcRn: az immunválasz fokozó



1. ábra – az FcRn kifejeződés fokozása növeli az antigén-specifikus IgG titert, különösen gyengén immunogén antigének esetén

- o. Bizonyítottuk, hogy az FcRn BAC Tg állatokban a T-dependens immunválasz során fokozott az antigén-specifikus B-sejt aktiválódás és expansió.
- p. A bFcRn BAC Tg egerekből származó dendritikus sejtek az antigén-IgG immunkomplex feltöltést követően lényegesen nagyobb mértékben aktiválják a fajlagos T-helper sejteket, mint a kontroll egerekből származó sejtek, ami magyarázza a fokozott B-sejt aktiválódást és antigén-specifikus ellenanyag termelést ezekben az állatokban.
- q. A bFcRn BAC Tg egerek humorális immunválasz diverzitásának jelentős növekedését figyeltük meg, ami fokozott számú naiv B-sejt aktiválódásának a következménye.
- r. Saját laboratóriumunkban és egy független intézetben is kimutattuk, hogy a bFcRn BAC Tg egerek megnövekedett immunválasza fokozza az antigén-specifikus hibridóma számot és a hibridizációs frekvenciát. Ez lehetővé teszi a gyengén immunogén antigének elleni monoklonális ellenanyagok fejlesztését.
- s. Kimutattuk, hogy a bFcRn BAC Tg egerekben a fokozott immunválasz ellenére sem alakul ki autoimmunitás.

A BAC Tg egerek és nyulak fokozott immunválaszát biztosító mechanizmusokat a **2. ábrán** foglaltam össze.



2. ábra - Az FcRn fokozott kifejeződésének hatása a humorális immunrendszerre. A fokozott mértékű IgG védelem több antigén(Ag)-specifikus IgG-t eredményez a Tg állatokban, ami miatt több lesz az Ag-IgG immunkomplex (Ag-IgG-IC). A bFcRn-t fokozott mértékben kifejező Tg dendritikus sejtek (DC) nagyobb számban és hatékonyabban prezentálják az antigént és stimulálják a Thelper sejteket (T_H). Ennek hatására a ráoltást követően fokozódik a naiv B sejtek, a memória B sejtek (B_M) és a plazmasejtek (AFC) aktiválódása és száma a másodlagos nyirokszervekben, ami a humorális immunválasz diverzitásának fokozódásához, az Ag-specifikus IgG titer növekedéséhez vezet.

5. Az eredmények gyakorlati jelentősége

Biotechnológiai szempontból is jelentős eredményünk annak tisztázása, hogy az FcRn szerepe a szarvasmarha tőgyszövetében az IgG vérkeringésbe irányuló visszajuttatása (reciklizáció).

Az FcRn-t nagyobb mértékben kifejező Tg egerek és nyulak fokozott immun-válaszképessége, azaz 1) a magasabb antigén(Ag)-specifikus szérum IgG titer; 2) nagyobb számú Ag-specifikus B-sejt és hibridóma; 3) nagyobb humorális immundiverzitás; és a 4) hatékony immunválasz gyengén immunogén Ag esetében, új lehetőséget kínál a terápiás, diagnosztikai és kutatási monoklonális- és poliklonális ellenanyagok előállítására szabadalmi bejelentést tettünk 2007-ben, amelyet az értekezés benyújtásáig az Európai és Ausztrál Szabadalmi Hivatalok szabadalomnak nyilvánítottak (EP 2097444, ill. AU 2007323049; míg a többi régióban a szabadalmi eljárások jelenleg is zajlanak), ill. hasznosító vállalatot alapítottunk (ImmunoGenes; www.immunogenes.com). Jelenleg a világ vezető gyógyszergyártói (pl. AMGEN, Bristol-Myers Squibb) tesztelik Tg egereinket annak érdekében, hogy integrálják ezt a technológiát a saját terápiás ellenanyag fejlesztési rendszerükben. Kutatási együttműködésekben (pl. MTA Kísérletes Orvostudományi Kutató Intézet; New York University, School of Medicine) monoklonális és poliklonális ellenanyagokat fejlesztünk olyan antigének ellen, amelyekkel szemben a korábbi próbálkozások sikertelenek voltak. A skót Roslin Intézettel közösen olyan FcRn Tg juhok létrehozásán dolgozunk, amelyek az eddigieknél hatékonyabban termelnek poliklonális ellenanyagokat.

6. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

1. Kacskovics I, Wu Z, Simister NE, Frenyo LV, Hammarstrom L (2000) Cloning and characterization of the bovine MHC class I-like Fc receptor. *J Immunol* 164 (4):1889-1897 (IF: 6.834)
2. Mayer B, Zolnai A, Frenyo LV, Jancsik V, Szentirmay Z, Hammarstrom L, Kacskovics I (2002) Redistribution of the sheep neonatal Fc receptor in the mammary gland around the time of parturition in ewes and its localization in the small intestine of neonatal lambs. *Immunology* 107 (3):288-296 (IF: 2.729)
3. Zhao Y, Kacskovics I, Zhao Z, Hammarstrom L (2003) Presence of the di-leucine motif in the cytoplasmic tail of the pig FcRn alpha chain. *Vet Immunol Immunopathol* 96 (3-4):229-233 (IF: 1.652)
4. Kacskovics I (2004) Fc receptors in livestock species. *Vet Immunol Immunopathol* 102 (4):351-362 (IF: 1.799)
5. Kis Z, Mayer B, Juhász V, Doleschall M, Frenyo LV, Kacskovics I (2004) A szarvasmarha neonatalis Fc receptor (bFcRn) tögybeli expressziója és IgG kötő képessége. *Magyar Állatorvosok Lapja* 10:598-605 (IF: 0.158)
6. Mayer B, Kis Z, Kajan G, Frenyo LV, Hammarstrom L, Kacskovics I (2004) The neonatal Fc receptor (FcRn) is expressed in the bovine lung. *Vet Immunol Immunopathol* 98 (1-2):85-89 (IF: 1.799)
7. Doleschall M, Zhao Y, Mayer B, Hammarstrom L, Kacskovics I (2005) Isolation of the gene encoding the bovine neonatal Fc receptor. *Vet Immunol Immunopathol* 108 (1-2):145-150 (IF: 1.626)
8. Mayer B, Doleschall M, Bender B, Bartyik J, Bosze Z, Frenyo LV, Kacskovics I (2005) Expression of the neonatal Fc receptor (FcRn) in the bovine mammary gland. *J Dairy Res* 72 Spec No:107-112 (IF: 1.620)
9. Kacskovics I, Kis Z, Mayer B, West AP, Jr., Tiangco NE, Tilahun M, Cervenak L, Bjorkman PJ, Goldsby RA, Szenci O, Hammarstrom L (2006) FcRn mediates elongated serum half-life of human IgG in cattle. *Int Immunol* 18 (4):525-536 (IF: 4.015)
10. Kacskovics I, Mayer B, Kis Z, Frenyo LV, Zhao Y, Muyldermans S, Hammarstrom L (2006) Cloning and characterization of the dromedary (Camelus dromedarius) neonatal Fc receptor (drFcRn). *Dev Comp Immunol* 30 (12):1203-1215 (IF: 3.399)
11. Bender B, Bodrogi L, Mayer B, Schneider Z, Zhao Y, Hammarstrom L, Eggen A, Kacskovics I, Bosze Z (2007) Position independent and copy-number-related expression of the bovine neonatal Fc receptor alpha-chain in transgenic mice carrying a 102 kb BAC genomic fragment. *Transgenic Res* 16 (5):613-627 (IF: 2.532)
12. Doleschall M, Mayer B, Cervenak J, Cervenak L, Kacskovics I (2007) Cloning, expression and characterization of the bovine p65 subunit of NFkappaB. *Dev Comp Immunol* 31 (9):945-961 (IF: 3.155)
13. Lu W, Zhao Z, Zhao Y, Yu S, Zhao Y, Fan B, Kacskovics I, Hammarstrom L, Li N (2007) Over-expression of the bovine FcRn in the mammary gland results in increased IgG levels in both milk and serum of transgenic mice. *Immunology* 122 (3):401-408 (IF: 3.398)
14. Cervenak J, Kacskovics I (2009) The neonatal Fc receptor plays a crucial role in the metabolism of IgG in livestock animals. *Vet Immunol Immunopathol* 128 (1-3):171-7 (IF: 1.963)
15. Cervenak J, Bender B, Schneider Z, Magna M, Carstea BV, Liliom K, Erdei A, Bosze Z, Kacskovics I (2011) Neonatal FcR Overexpression Boosts Humoral Immune Response in Transgenic Mice. *J Immunol* 186 (2):959-968 (IF: 5.745)

16. Kacskovics I, Cervenak J, Erdei A, Goldsby RA, Butler JE (2011) Recent Advances Using FcRn Overexpression in Transgenic Animals to Overcome Impediments of Standard Antibody Technologies. *mAbs* 3 (5):431-439 (IF: 1.982)
17. Schneider Z, Cervenak J, Baranyi M, Papp K, Prechl J, Laszlo G, Erdei A, Kacskovics I (2011) Transgenic expression of bovine neonatal Fc receptor in mice boosts immune response and improves hybridoma production efficiency without any sign of autoimmunity. *Immunology Letters* 137 (1-2):62-69. (IF: 2.511)
18. Takimori S, Shimaoka H, Furukawa JI, Yamashita T, Amano M, Fujitani N, Takegawa Y, Hammarstrom L, Kacskovics I, Shinohara Y, Nishimura SI (2011) Alteration of the N-glycome of bovine milk glycoproteins during early lactation. *Febs J* 278 (19):3769-3781. (IF: 3.129)
19. Vegh A, Cervenak J, Jankovics I, Kacskovics I (2011) FcRn overexpression in mice results in potent humoral response against weakly immunogenic antigen. *mAbs* 3 (2):173-180 (IF: 1.982)
20. Catunda Lemos AP, Cervenak J, Bender B, Hoffmann OI, Baranyi M, Kerekes A, Farkas A, Bosze Z, Hiripi L, Kacskovics I (2012) Characterization of the Rabbit Neonatal Fc Receptor (FcRn) and Analyzing the Immunophenotype of the Transgenic Rabbits That Overexpresses FcRn. *PLoS One* 7 (1):e28869 (IF: 4.411)
21. Vegh A, Farkas A, Kovesdi D, Papp K, Cervenak J, Schneider Z, Bender B, Hiripi L, Laszlo G, Prechl J, Matko J, Kacskovics I (2012) FcRn Overexpression in Transgenic Mice Results in Augmented APC Activity and Robust Immune Response with Increased Diversity of Induced Antibodies. *PLoS One* 7 (4):e36286. (IF: 4.411)