

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

PACAP (PITUITARY ADENYLATE CYCLASE- ACTIVATING POLYPEPTIDE) HATÁSA A REPRODUKCIÓRA

Török Dóra

Témavezetők: Dr. Cseh Sándor

Dr. Somoskői Bence



ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Állatorvostudományi Doktori Iskola

Budapest, 2024.

Témavezetők:

.....

Dr. Cseh Sándor

Állatorvostudományi Egyetem

Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinika

témavezető

.....

Dr. Somoskői Bence

Állatorvostudományi Egyetem

Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinika

témavezető

.....

Török Dóra

Tartalom

1.	Előzmények.....	3
2.	Célkitűzések	7
3.	Anyagok és módszerek	8
4.	Eredmények és megbeszélés.....	13
5.	Új tudományos eredmények	19
6.	Az értekezés témájában született közlemények...	21
7.	Az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk	25

1. Előzmények

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) a szekretin/glukagon/VIP peptid szuperfamilia legkonzervatívabb tagja a nukleotidok és aminosavak hossza- és szekvenciaazonossága tekintetében. Erős konzerváltsága arra utal, hogy a PACAP fontos élettani folyamatokban vesz részt. Szerepet játszik a különböző neuronális és nem neuronális sejttípusok sejtosztódásának finomhangolásában. Szabályozza a sejtciklus leállítását, a differenciálódást, valamint részt vesz a sejtek apoptózissal szembeni védelmében és az apoptózis kiváltásában is.

A PACAP széles körben megtalálható a különböző agyi régiókban, illetve a perifériás szervekben. Széles körben kifejeződik a gyomor-bélrendszerben, ahol többek között részt vesz a gyulladásos állapotok és a neuronális károsodást követő helyreállítási folyamatokban, valamint az intoxikáció és a neoplasztikus folyamatok szabályozásában. Megtalálható a hasnyálmirigyben, stimulálja az inzulin felszabadulását. A PACAP és receptorai széles körű elterjedését írták le a vesében és az alsó húgyutakban, ahol szerepet játszik a

vizeletürítésben, a vérellátásban, a hormontermelésben és a gyulladási folyamatok szabályozásában.

A központi kardiorespiratorikus szabályozásban a szerepe még nem egyértelműen tisztázott. Megfigyelhető a szívben és az aortában. Továbbá receptora megtalálható az erekben, beleértve az artériákat, arteriolákat és kapillárisokat. Megfigyelték jelenlétét a légutakban is, kezdve a légcső simaizom kötegein, erein át, egészen a bronchiolusokig és kritikus szerepet játszik az újszülöttkori légzés szabályozásában.

Az elmúlt 30 évben, a PACAP kutatása során megfigyelték, hogy több szinten is befolyásolja a termékenységet és a reprodukciót. Primer hypophysis sejt kultúrán megfigyelték, hogy szabályozza a gonadotropinok termelődését, mind közvetlen, mind közvetett módon. Fokozza a GnRH-val stimulált hypophysis sejtek LH (luteinizáló hormon) és follikuluszstimuláló hormon (FSH) szekrécióját. Továbbá a peptid és receptorai széles körben és stádium specifikusan előfordulnak a gonádokban és jelenlétüket számos más reproduktív szervben is kimutatták. Megfigyelték, hogy a gonadotropinok a PACAP mRNS indukcióját okozzák a preovulatorikus follikulusok granulózasejtjeiben, amely elnyomja a tüsző sejtjeinek

apoptózisát és serkenti a preovulatorikus tüszők progeszterontermelését, ezzel serkentve a luteinizációt. A GnRH stádiumfüggő módon szabályozza a PACAP génexpressziót. Míg az éretlen tüszők granulóza sejtjeiben a GnRH gátló hatással volt a PACAP mRNS szintjére, addig a preovulatorikus tüszők granulózasejtjeiben serkentőleg hatott. A PACAP expressziója tehát differenciáltan szabályozott a ciklus során és fontos szerepet játszik a preantrális folliculusok növekedésének és differenciációjának szabályzásában.

Az endogén PACAP hiánya jelentős hatással van a termékenységre és a reprodukcióra. PACAP génhiányos (KO) egereken végzett vizsgálatokban alacsonyabb reprodukciós rátát tapasztaltak. Nem találtak különbséget az ovulációban, a petefészek szövettanában vagy a párzást igazoló szemínális dugó meglétében, ugyanakkor jelentős rendellenességet találtak az implantációban és a kapcsolódó hormonszintekben, valamint az utódok mortalitási arányában.

A PACAP nagy koncentrációban van jelen a herékben. Stádiumspecifikus szupresszív hatással van az éretlen Leydig-sejtek proliferációjára, és dózis-függő módon stimulálja a tesztoszteron szekréciót a

Leydig-sejtekben. Kimutatták jelenlétét epididymalis spermiumok akroszómájában, amely felveti az akroszomális PACAP fertilizációban betöltött szerepét. Továbbá PACAP-specifikus receptort figyeltek meg a cumulus sejtek külső rétegében, ennek lokalizációja arra utal, hogy a spermiumok és a cumulus sejtek közötti PACAP által közvetített kölcsönhatás ezen a helyen történik, valószínűsíti azt a felvetést, hogy a fertilizáció során a cumulus rétegen való áthaladás során játszik szerepet.

2. Célkitűzések

Tanulmányunk során az alábbi célokat tűztük ki:

Endogén PACAP hatásának vizsgálata

1. a nőstények ciklusára (1. kísérlet)
2. a preimplantációs embriók fejlődésére és az implantáció esélyére (2. - 3. kísérlet)
3. a spermiumok motilitására és morfológiájára (4. kísérlet)

Továbbá feltételezzük, hogy a külsőleg adagolt PACAP előnyösen befolyásolhatja bizonyos asszisztált reprodukciós eljárások sikerességét, ezért kutatásunk második felében erre irányuló vizsgálatokat tűztünk ki célul.

Exogén PACAP hatásának vizsgálata

1. az *in vitro* embriótenyésztés során (5. kísérlet)
2. sejtvédő anyagként embriók vitrifikálása során (6.- 7. kísérlet)
3. spermiumok mélyhűtése során (8. kísérlet)

3. Anyagok és módszerek

Felhasznált kísérleti állatok

A PACAP konzerváltsága és humán és egér PACAP38 szekvenciájának 100%-os azonossága, valamint preimplantációs embriófejlődésben mutatott fejlődési szakaszok és a kialakul sejtvonalak azonossága miatt, vizsgálataink többségéhez az egeret választottuk modellállatnak. A vizsgálatokat BDF-1 egértörzs 10 - 12 hetes egyedein, valamint CD1 egértörzs 10 - 12 hetes vad típusú (PACAP-pal rendelkező, kontroll) és PACAP KO egyedein végeztük. Utóbbiakat a Pécsi Tudományegyetem Anatómiai tanszéke biztosította számunkra. Az állatokat a budapesti Állatorvostudományi Egyetem Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinika kísérleti állatházában tartottuk 21°C-os hőmérsékleten, 65%-os páratartalom és 12 óra sötét / 12 óra világos fényprogram használata mellett. Az állatok tartási körülményei megfelelnek az aktuális jogszabály feltételeinek (PE/EA/1101-7/2017; PE/EA/1062-6/2021).

Az exogén PACAP spermiumok mélyhűtése során való alkalmazhatóságának vizsgálatát a nagyobb volumen és a kevésbé invazív beavatkozás, valamint a

veszélyeztetett fajták génmegőrzésének indokoltsága miatt kutyák mellékheréjéből nyert spermiumokon végeztük, melyhez a szükséges mintákat a Szülészeti Klinika menhelyi kutyák ivartalanítását célzó programjából kaptuk.

Vizsgálati módszerek

1. kísérlet: A nőtények ciklusára gyakorolt hatásának vizsgálatára ciklusdiagnosztikát végeztünk. Az ösztradiol és progeszteron napi szintjeinek méréséhez radioimmunoassay technikát használtunk, amelyhez CD1-es egértörzs vad típusú és PACAP KO egyedeinek bélsármintáit használtuk fel.

2. kísérlet: Az endogén PACAP preimplantációs embriók fejlődésére gyakorolt hatása során CD1-es egértörzs vad típusú és PACAP KO nőtény egyedekből, szuperovulátatást (intraperitoneálisan 7,5 NE eCG, 48 óra elteltével pedig 7,5 NE hCG) és párzást követően kinyert embriókat vizsgáltunk. A 96 órás *in vitro* tenyésztést követően SYBR14 fluoreszcens festéssel határoztuk meg a blasztociszta fejlettségű embriók mikronukleusz arányát (töredezett kromatinállomány). Ennek nagymértékű jelenlétét összefüggésbe hozták a

gyenge beágyazódási sikerrel és a fejlődési folyamatok akadályozásával.

3. kísérlet: Az endogén PACAP implantációra, illetve embriófejlődésre gyakorolt hatásának vizsgálatára, a PACAP-ot természetes módon tartalmazó BDF1 álvemhes és vemhes nőstények méhszövetének és blasztociszta embriók *Adcyap1* (PACAP-ot kódoló gén) és *Hbegf* (heparin binding epidermal growth factor - like growth factor-t kódoló gén) expressziós szintjét mértük qPCR technikával. Így megvizsgáltuk függ-e a méhszöveti expresszió mértéke az embriók jelenlététől (álvemhes vs. vemhes nőstény), valamint az egyes méhszöveti expressziókhoz tartozó embriók fejlettségi szintjét, illetve a két vizsgált gén expressziója közötti korrelációt.

4. kísérlet: Az endogén PACAP hímek reprodukciójára gyakorolt hatásának vizsgálata során CD1-es egértörzs vad típusú és PACAP KO egyedek mellékheréjéből nyert spermiumok motilitását mértük CASA rendszerrel, valamint Spermac festéssel meghatároztuk a morfológiai eltéréseket.

5. kísérlet: Az exogén PACAP *in vitro* tenyésztés során való alkalmazásának hatását a preimplantációs embriók fejlődésére BDF1 egértörzset használtunk.

Szuperovuláltatást és párzást követően a kinyert embriókat 0 μM [kontroll csoport], 4 μM , 6 μM , 8 μM , valamint 10 μM PACAP-pal kiegészített G-1™ PLUS tápfolyadékokban tenyésztettük. 96 óra elteltével SYBR14 fluoreszcens festékkel határoztuk meg az embriók minőségét (mikronukleusz arányt).

6. kísérlet: Vitrifikáció során való alkalmazásának vizsgálatokor BDF1 szuperovuláltatott nőstényektől származó embriókat vitrifikáltunk és a felolvasztást követő 24 órás *in vitro* tenyésztést követően meghatároztuk a továbbfejlődési arányát. 1 μM és 2 μM PACAP kiegészítést alkalmaztunk két különböző lépés során. Egyrészt a vitrifikáció előkészítése során az egyensúlyi médiumot (EM) 1- illetve 2 μM PACAP-pal egészítettük ki (EM1, EM2), majd a felolvasztást követően 24 órán keresztül tenyésztő médiumban (TM) kiegészítő kezelés nélkül tenyésztettük. Másrészt az embriókat PACAP kezelés nélkül vitrifikáltuk, majd felolvasztás után 1- illetve 2 μM PACAP-pal kiegészített tenyésztő médiumban *in vitro* tenyésztettük őket 24 órán keresztül (TM1, TM2). A kontroll csoport esetében az embriókat kiegészítő kezelés nélkül vitrifikáltuk majd *in vitro* tenyésztettük.

7. kísérlet: Vitrifikáció utáni implantációs esélyre gyakorolt hatásának vizsgálatához az előző kísérletben részletezett módon vitrifikált és tenyésztett embriók *Hbegf* expressziós szintjét mértük qPCR technikával. Vizsgálatunkat friss kontroll csoporttal is kiegészítettük.

8. kísérlet: Az exogén PACAP spermiumok mélyhűtése során való alkalmazhatóságának vizsgálatát a nagyobb volumen és a kevésbé invazív beavatkozás miatt kutyák mellékheréjéből nyert spermiumokon végeztük. A spermiumban gazdag oldatot 4 felé osztottuk és kezelési csoportnak megfelelően 0 μM (Kontroll csoport), 2 μM , 4 μM , 8 μM PACAP-ot adtunk az oldathoz, majd a gyártó protokollja alapján elvégeztük a mélyhűtést. A spermiumok motilitásának vizsgálatához CASA programot használtunk, a morfológiai analízishez a keneteket Spermac festékkel festettük.

4. Eredmények és megbeszélés

Endogén PACAP hatására irányuló vizsgálatok

Nőstények ösztrusz ciklusának vizsgálata során nem találtunk szignifikáns különbséget a vad típusú és PACAP KO egerek ösztradiol és progeszteron termelése között, amely összhangban van Isaac és Sherwood 2008-ban közölt, hüvelykeneteken végzett megfigyelésével. Vizsgálatuk során továbbá csökkent beágyazódott embriószámot tapasztaltak a PACAP KO nőstényekben. Esetünkben a PACAP preimplantációs embriófejlődésre gyakorolt hatásánál a génhiányos embriókban magasabb mikronukleusz arányt figyeltünk meg. Mivel ennek emelkedett jelenlétét összefüggésbe hozták a gyenge beágyazódási képességgel, megfigyelésünk alátámaszthatja és magyarázatot adhat Isaac és Sherwood elméletére, miszerint a PACAP szerepet játszhat az implantációs folyamatokban.

Génexpressziós mérések során, a vemhesség 4. napján szignifikánsan nagyobb volt az embrióval rendelkező, vemhes nőstények méhszöveti *Adcyap1* és *Hbegf* relatív expressziója. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a vemhesség korai szakaszában folyamatosan emelkedő progeszteron növeli a PACAP

koncentrációját. Mivel nem találtak szignifikáns különbséget vemhes és álvemhes egerek szérumban progeszteron szintjében, így eredményeink arra engednek következtetni, hogy a magasabb *Adcyap1* szint nem korlátozódik a progeszteron által kiváltott serkentő hatásra, az embriók jelenléte is befolyásolhatja az endometriális *Adcyap1* szintet. Továbbá PACAP esetében szignifikáns kapcsolatot találtunk a méhszöveti expresszió és az embriók fejlettsége között. A nőstény méhszöveti expressziójának 0,001-gyel való emelkedésével 3,92-szer nagyobb eséllyel fordulnak elő blasztociszta fejlettségű embriók, ami fetó-maternális kommunikációra utal.

Az endometrium a HB-EGF által jelez vissza az embrióknak, hogy aktiválja a trophoblast-differenciálódást. Ez a folyamat a későbbi kapcsolódás és penetráció során szükséges, és csak akkor megy végbe, ha megfelelően fejlett embriók (blasztociszták) vannak jelen. A szöveti és embrionális *Hbegf*-expresszió összefüggésére vonatkozó eredményeink is megerősítik ezt az elméletet, mivel gyenge pozitív kapcsolatot találtunk *Hbegf* méhszöveti és az embriók *Hbegf* relatív expressziója között, Ezenfelül a *Hbegf* mRNS alacsony szintjét találtuk a nem kompakt

embriókban, míg a morulák és különösen a blasztociszták nagy mennyiségű *Hbegf* mRNS-t expresszáltak.

A korrelációs együtthatókból gyenge pozitív kapcsolat látszik, az *Adcyap1* és a *Hbegf* szöveti relatív expressziója között is, ami a PACAP szerepére utal a periimplantációs időszakban, ugyanakkor az *Adcyap1* szöveti és az embriók *Hbegf* relatív mRNS szintje közötti korrelációs együttható nem különbözik szignifikánsan a nullától, mi arra enged következtetni, hogy a PACAP-nak nincs, vagy korlátozott hatása van az embriók HB-EGF termelésére ebben az időszakban.

PACAP KO és vad típusú hímeken végzett vizsgálataink alapján nem találtunk szignifikáns különbséget sem a spermiumok motilitásában sem a morfológiában.

Exogén PACAP hatása

Embriók esetében az exogén PACAP *in vitro* alkalmazása során szignifikánsan csökkent a DNS fragmentáció a 8 μ M PACAP-pal kezelt csoportban a kontrollhoz képest. Lee és munkatársainak tüzökön végzett 1999-es tanulmányában a PACAP kezelés dóziszfüggő módon gátolta az apoptotikus DNS fragmentációt. Vizsgálatunk alátámasztja ezen

eredményeket, és megfigyeltük, hogy embriók esetében is tapasztalható ez a jelenség.

Mélyhűtés során való alkalmazásakor a 2 μ M PACAP-pal (EM2) kezelt csoport esetében szignifikánsan nagyobb továbbfejlődési arányt tapasztaltunk a felolvasztást követő 24 órában a vitrifikált kontrollhoz képest, valamint magasabb *Hbegf* expressziót figyeltünk meg a friss embriókhoz képest. Ha azonban a PACAP-ot a felolvasztás után az *in vitro* tenyésztés során (TM 1, TM 2) használtuk, nem találtunk szignifikáns különbséget a fejlődési ütemben a vitrifikált kontroll embriókhoz képest. Feltételezhető, hogy a PACAP jelenléte az EM-ben történő inkubáció során felkészítette az embriókat arra, hogy jobban ellenálljanak a kriokonzerválás káros hatásainak, sőt védőhatást fejtett ki az ezt követő 24 órás felolvasztás utáni *in vitro* tenyésztés során. Irodalmi megfigyelések szerint a vitrifikációs és felolvasztási eljárás során génexpressziós változások következhetnek be, mivel a kriokonzerválás befolyásolja az mRNS-ek stabilitását, ezért azok egy része hajlamos a lebomlásra. Vizsgálatunk során a vitrifikáció közben 2 μ M PACAP-pal kezelt embriókban magasabb *Hbegf* expressziós szintet találtunk, arra utal, hogy az exogén PACAP megvédheti az embriót a kriokonzerválás károsító hatásától. Friss

embriókhoz képest tapasztalt magasabb expressziós szint pedig arra utal, hogy a vitrifikációs protokoll alatti PACAP-kezelés dóziszfüggő módon kedvezően hat a *Hbegr* gén expressziójára.

A fagyasztott spermában elkerülhetetlenül előfordulnak bizonyos kriosérülések a sejteken belül, különösen a jégkristályok kialakulása miatt. A kriokonzerválás legnyilvánvalóbb hatása a spermiumok motilitásának csökkenése. Ez feltehetőleg a membránpermeabilitás növekedésének eredménye, ami számos molekula, köztük a motilitáshoz szükséges ATP extracelluláris diffúziójához vezet, amelyet a spermiumok a hidegsokk után már nem képesek előállítani. A PACAP spermiumok mélyhűtése során való alkalmazásakor a 4 μM illetve 8 μM PACAP-pal kezelt csoportban nem volt szignifikáns eltérés a friss spermiumok motilitásához képest, míg a kontroll és 2 μM esetében szignifikáns csökkenést tapasztaltunk. Eredményeink azt mutatják, hogy a PACAP dóziszfüggő módon képes megvédeni a spermiumokat a kriosérülésekkel szemben.

Összegzés

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az endogén PACAP-nak citoprotektív szerepe van a

preimplantációs embriófejlődés során a DNS fragmentációval szemben, pozitív hatással van a preimplantációs embrió minőségére, hiányában a mikronukleuszok aránya nő, mely csökkenti az implantációs képességet. Továbbá pozitív kapcsolatot találtunk a méhszöveti expressziója és az embriók fejlettsége között. Az exogén PACAP preimplantációs embrió tenyésztése során való alkalmazása javítja az embriók minőségét, csökkenti a DNS fragmentációt és sejtvédő anyagként való alkalmazása mind embrió, mind spermium esetében dóziszfüggő módon emeli a krioprezerváció utáni túlélést. Ezek az új ismereteink segítséget nyújthatnak az asszisztált reprodukciós eljárás különböző lépéseinek későbbi továbbfejlesztésében.

5. Új tudományos eredmények

1. PACAP KO egerek vizsgálatával, objektív módon, szteroidhormonok-metabolit szintjének (ösztadiol és progeszteron) mérésével igazoltuk, hogy a PACAP nincs hatással a nőstény egerek ösztruszciklusára.
2. Az endogén PACAP-nak citoprotektív szerepe van a preimplantációs embriófejlődés során a DNS fragmentációval szemben, pozitív hatással van a preimplantációs embrió minőségére, hiányában a mikronukleuszok aránya nő.
3. Kísérleteink voltak az első próbálkozások preimplantációs embriók PACAP (*Adcyap1*) expressziójának mérésére és először mutattunk ki kapcsolatot méhszöveti PACAP és egy beágyazódásra ható növekedési faktori, a HB-EGF között, ezáltal kimutattuk, hogy a PACAP szerepet játszhat a peri implantációs időszakban a beágyazódás támogatásában. Ezen kívül serkentő hatással van a preimplantációs embriók fejlődésére. Valamint méhszöveti expressziója

korai vemhesség esetén embrió jelenlététől függ, nem korlátozódik a progeszteron stimuláló hatására.

4. Kutatásunk eredményei voltak az első bizonyítékok, hogy az exogén PACAP preimplantációs embrió tenyésztése során való alkalmazása javítja az embriók minőségét, csökkenti a DNS fragmentációt.
5. Vizsgálataink során alkalmaztuk először a PACAP-ot embriók vitrifikációja illetve spermiumok mélyhűtése során. Mind embrió, mind spermium esetében dóziszfüggő módon növeli a krioprezerváció utáni túlélést.

6. Az értekezés témájában született közlemények

1. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Bordás Lilla, Reglődi Dóra, Cseh Sándor: **Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide supplementation, applied during or after vitrification on mouse embryo**. Acta Veterinaria Hungarica, (2023);71(2), 112-118. *IF (2022): 0,9*
2. Somoskői Bence, **Török Dóra**, Reglodi Dóra, Tamas Andrea, Fülöp Balázs, Cseh Sándor: **Possible effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on early embryo implantation marker HB-EGF in mouse**. Reproductive Biology. 2020;20. *IF (2020): 2,376*
3. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Reglődi Dóra, Tamás Andrea, Fülöp Balázs, Cseh Sándor: **Hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid hatása nőstény egerek ciklusára és az embriófejlődésre - Előzetes eredmények**. Magyar Állatorvosok Lapja, 2018;140(3):181-187. *IF (2018): 0,143*
4. **Török Dóra**, Bordás Lilla, Müller Linda, Somoskői Bence, Cseh Sándor: **PACAP alkalmazási**

lehetősége embriók és hímivarsejtek krioprezervációja során állatmodelleken, 2024. 04. 05-06. XI. Szimpózium – Az IVF múltja és jövője Magyarországon, a Magyar Asszisztált Reprodukciós Társaság és a PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika közös szimpóziuma, Keszthely

5. **Török Dóra, Kispál Dóra, Müller Linda, Bordás Lilla, Cseh Sándor, Somoskői Bence: A PACAP, mint krioprotektáns alkalmazása kutya mellékhere eredetű spermiumok mélyhűtése során, 2023. 11. 10-11., 28.Szaporodásbiológiai találkozó, Szarvas**
6. **Török Dóra, Somoskői Bence, Bordás Lilla, Cseh Sándor, A PACAP alkalmazási lehetősége embriók vitrifikálása során, 2023. 02. 24-25., I. Magyar Agrártudományi Doktoranduszok Szimpóziuma, MADOSZ, Debrecen**
7. **Török Dóra, Somoskői Bence, Bordás Lilla, Reglődi Dóra, Cseh Sándor; PACAP increases survival rate and *Hbegf* expression of blastocysts when used as an additive during vitrification, ICAR2022 + 2, 26th-30th June 2022., Bologna (Italy) Abstract Book (2022) p. 26.**

8. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Bordás Lilla, Cseh Sándor; **A PACAP mint krioprotektáns használata embriók vitrifikálása során**; 2021. 26.Szaporodásbiológiai találkozó, Balatonkenese
9. **Dóra Török**, Bence Somoskői, Lilla Bordás, Andrea Tamás, Dóra Reglódi, Sándor Cseh, **Application possibilities of PACAP during embryo vitrification**, 2021. nov. 3-5. Meeting of the Society of Low Temperature Biology (SLTB)
10. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Cseh Sándor, **Az exogén PACAP hatása a vitrifikált embriók fejlődésére és beágyazódási képességére**, 2021. Akadémiai beszámolók, Budapest
11. Somoskői B., **Török D.**, Reglódi D., Tamás A., Fülöp B. D., Cseh S., **Effects of pituitary adenylate cyclase activating polipeptide (PACAP) on early embryo development and implantation**, ECAR 2019 Symposium Vetmeduni Vienna, Austria, 2019.07.04-06.
12. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Cseh Sándor; **Beágyazódási faktor vizsgálata egérembriókon**,

2019. Új Nemzeti Kiválóság Program rendezvény,
Budapest

13. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Cseh Sándor;
Hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid hatásának vizsgálata a gonadális szervekre és a preimplantációs embriók fejlődésére, 2018.
24.Szaporodásbiológiai találkozó, Székesfehérvár
14. Bálint Petrányi, **Dóra Török**, Dóra Reglódi, Andrea Tamás, Bence Somoskői, Sándor Cseh, **Effects of endogenous and exogenous pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on early mouse embryo development** Fiatal Biotechnológusok Országos Konferenciája, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar 2018. március 28-29.
15. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Cseh Sándor;
Hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid hatása az egérembriók fejlődésére, 2017.
Akadémiai beszámolók, Budapest

7. Az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk

1. **Török D**, Somoskői B, Müller L, Bordás L, Cseh S. **Őshonos magyar kankutyák genetikai anyagának megőrzése: a sperma rövid ideig történő tárolásával kapcsolatos vizsgálatok: Előzetes eredmények.** Magyar Állatorvosok Lapja. 2021;143(9):563-568. *IF (2021): 0,236*
2. Angyal E, Somoskői B, **Török D**, Bordás L, Cseh S, Novotniné D. G, Vincze B. **Az anti-Müller-hormon (AMH) mennyiségének összefüggése a petefészkekkel és a petesejtartalék kimerülésével kancában és tehénben.** Magyar Állatorvosok Lapja. 2023;145(2):113-127. doi:10.56385/magyallorv.2023.02.113-127 *IF (2021): 0,236*
3. Bordás L, Somoskői B, **Török D**, Vincze B, Cseh S. **Post-thaw viability of mouse preantral follicles after cryopreservation with cryotube freezing and OPS vitrification procedures.** Reproductive Biology. 2023;23(2). doi:10.1016/j.repbio.2023.100752 *IF (2022): 2,1*
4. Somoskői B, Bordás L, Uno F, Kispál D, Müller L, **Török D**, Cseh S. **Effects of different cryopreservation methods on canine isolated preantral follicles.** Animal

Reproduction Science, 2023;258, 107361.
<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107361>

IF (2022): 2,2

5. Vincze B, Deanna R, Angyal E, Somoskői B, **Török D**, Bordás L, Cseh S. **A ló asszisztált reprodukciója: az *in vitro* fertilizáció kudarca – a petesejt kinyerés és kapcsolódó technikák sikere.** Magyar Állatorvosok Lapja. 2022;144(8):451-462. *IF* (2021): 0,236
6. Somoskői B, Bordás L, **Török D**, Gupta PSP, Mondal S, Nadni S, Cseh S. **Egér preantrális tüszők izolálása, *in vitro* tenyésztése és mélyhűtése vitrifikációs technikával - előzetes eredmények.** Magyar Állatorvosok Lapja. 2021;143(4):225-234. *IF* (2021): 0,236
7. Bordás Lilla, **Török Dóra**, Kispál Dóra, Müller Linda, Cseh Sándor, Somoskői Bence; **Különböző vitrifikációs módszerek hatása kutya preantrális folliculusokra,** 2024. 04. 05-06. XI. Szimpózium – Az IVF múltja és jövője Magyarországon, a Magyar Asszisztált Reprodukciós Társaság és a PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika közös szimpóziума, Keszthely
8. Bacsa Mónika, Bakony Mikolt, **Török Dóra**, Somoskői Bence, Müller Linda, Keresztes Zsuzsanna, Cseh Sándor; **Spermaanyagasztó médiumok összehasonlítása kutyasperma minták mélyhűtése során,** 2024. 04. 05-06. XI. Szimpózium – Az IVF múltja és jövője

Magyarországon, a Magyar Asszisztált Reprodukciós Társaság és a PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika közös szimpóziuma, Keszthely

9. Bordás Lilla, **Török Dóra**, Kispál Dóra, Müller Linda, Cseh Sándor, Somoskői Bence; **Kutya preantrális follikulusok vitrifikációja kétféle módszerrel**, 2023. 11. 10-11., 28. Szaporodásbiológiai találkozó, Szarvas
10. Bordás Lilla, Uno Fusa, **Török Dóra**, Müller Linda, Cseh Sándor, Somoskői Bence; **Prospects of culture and vitrification of canine and mouse preantral follicles**, 2023. 02. 24-25, I. Magyar Agrártudományi Doktoranduszok Szimpóziuma, MADOSZ, Debrecen
11. Bacsa Mónika, Bakony Mikolt, **Török Dóra**, Somoskői Bence, Müller Linda, Keresztes Zsuzsanna, Cseh Sándor; **Kutya spermafagyasztó oldatok összehasonlító vizsgálata**, 2023. 02. 24-25, I. Magyar Agrártudományi Doktoranduszok Szimpóziuma, MADOSZ, Debrecen
12. Somoskői Bence, Egerszegi István, **Török Dóra**, Albert Fruzsina, Nagy Szabolcs, Bodó Szilárd, Debnár Viktória, Benedek Zsuzsanna, Tóth Péter, Rátky József: **Magyar sertésfajták in vitro génmegőrzése**, 2022. 11. 11-12. 27. Szaporodásbiológiai Találkozó, Székesfehérvár
13. Vincze B, Somoskői B, Cseh S, Bordás L, **Török D**, Zenke P. **Novel primer validation for fetal sex determination**

- from maternal plasma in mares during pregnancy.** In: ICAR 2020+2 Bologna, Italy: 19 th International Congress on Animal Reproduction: BOLOGNA (ITALY), 26 th -30 th JUNE 2022 : Abstract Book (2022) p.131
14. L. Bordás, **D. Török**, B. Vincze, L. Müller, S. Cseh, B.Somskői **Prospects of culture and vitrification of canine and mouse preantral follicles**, ICAR2022 + 2, Bologna (Italy), 26th-30th June 2022. Abstract Book (2022) p. 114
15. **Török Dóra**, Somoskői Bence, Müller Linda, Cseh Sándor, **Kutya sperma eltarthatósági vizsgálatok különböző hígítókbán, 5 °C-on történő tárolással**, 2021. jún. 10. Új Nemzeti Kiválóság Program rendezvény, Budapest
16. **Török Dóra**, Müller Linda, Somoskői Bence, Cseh Sándor: **Kutya sperma eltarthatósági vizsgálatok különböző hígítókbán, 5 °C-on történő tárolással**, 2021.01.27., Akadémiai beszámolók, Budapest
17. **Török Dóra**, Müller Linda, Kispál Dóra, Farkas Szilvia, Szilágyi Eszter, Csepreghy Anna, Erdei Krisztián, Somoskői Bence, Christensen Bruce, Végi Barbara, Hudák Péter, Rátky József, Barna Judit, Gáspárdy András, Maróti-Agóts Ákos, Cseh Sándor: **Kutyasperma tárolására és fagyasztására alkalmazott különböző tápoldatok összehasonlító vizsgálata**, 2020.10.06., GÉNNET-21, Online szakmai konferencia