

Szent István Egyetem

Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Témavezetők:

.....

Dr. Zsarnovszky Attila, PhD

Állatélettani és Állat-egészségtani Tanszék

Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar, Szent István Egyetem

.....

Dr. Bartha Tibor, DSc

Élettani és Biokémiai Tanszék

Állatorvos-tudományi Kar, Szent István Egyetem

.....

Somogyi Virág

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	3
2.	Célkitűzés.....	5
2.	Anyag és módszer	6
3.	Eredmények és megvitatásuk.....	8
4.	Konklúzió.....	13
5.	Új tudományos eredmények	14
6.	Publikációk	15

1. Bevezetés

Ma már ismeretes, hogy az ösztrogén (elsősorban ösztradiol; E2), amely a klasszikus nézőpont szerint főleg a női nemi működés szabályzásában játszik döntő szerepet, valamint az energiaháztartást reguláló pajzsmirigy-hormonok (PMH-k) számos egyéb élettani folyamat irányításában is részt vesznek. Így többek között kulcsszerepet játszanak a központi idegrendszer fejlődésében, vagy olyan sejtélettani jelenségekben mint a sejtsztódás, a sejtproliferáció, a programozott sejthalál és az intracelluláris metabolikus folyamatok, amelyek gyakorlatilag valamennyi sejtélettani folyamatra kihatnak. A fenti hormonoknak a felsorolt folyamatokra kifejtett hatása alapvetően a következő mechanizmusoktól függ:

1. Specifikus hormonreceptorok (E2- és PMH-receptorok; ER és PMHR) mint transzkripciós faktorok aktiválása (genomiális hatások);
2. Plazmamembránba integrált hormonreceptorok által mediált rapid (nem genomiális) intracelluláris kaszkádreakciók aktiválása; és
3. A különböző hormonreceptorok által aktivált reakcióutak (genomiális és nem genomiális) komplex egymásra hatása.

Az E2 és PMH-k által közvetített trófikus hatások kifejlődését nagyban befolyásolja az, hogy e hormonok hogyan módosítják egymás receptorainak a kifejeződését, és ezen keresztül hogyan modulálódnak az adott ligandszinthez társítható intracelluláris folyamatok. Ezek alapján belátható, hogy a szóban forgó hormonok közötti igen összetett inter- és intracelluláris kölcsönhatások a hormonhatások szinte végtelen sokrétűségét eredményezik. A hormoninterakciók e komplexitása egyben arra is rávilágít, hogy az együttes hormonhatások kísérletes tanulmányozása rendkívül nehéz és igen nagy körültekintést igényel.

Régóta ismeretes, hogy az ER-ok és a PMHR-ok a központi idegrendszer egészében előfordulnak, megoszlásuk azonban régióspecifikus, életkorral, és a hormonháztartástól függően széles spektrumon belül változik, az azonban még messze nem tisztázott, hogy e hormonreceptorok expressziója hogyan korrelál az

aktuális hormonszinttel, és az sem, hogy a receptorgének átíródását hogyan követi a receptorfehérjék szintézise az agy egyes területein az egyedfejlődés során. E kérdések megválaszolásához egy olyan primer kisagyi szemcsesejteket tartalmazó *in vitro* kísérletes modellt hoztunk létre, amely lehetővé teszi a fejlődő idegrendszerben található idegsejtek különálló és szimultán hormonhatásokra adott válaszáinak tanulmányozását úgy, hogy kísérletesen befolyásolható a természetben található gliasejtek jelenléte. Kísérleteink során glia-tartalmú (Glia+) és glia-mentes (Glia-) kultúrákban vizsgáltuk PCR és Western blot technikákkal az E2 és PMH-k (trijód tironin, T3; tiroxin, T4) elkülönített és kombinált hatását a receptoraik expressziójára.

A környezeti endokrin diszruptorok (ED-ok) olyan szelektív hormonreceptor-modulátorok, amelyek agonistaként vagy antagonistaként hatnak a szóban forgó hormonreceptorokon. Az ED-ok a hormonháztartás károsítása révén befolyásolhatják az idegrendszer normális fejlődését, emiatt gyakran maradandó, hosszútávú károsodást okoznak az állati és emberi szervezetben. Számos tudományos kutatás bizonyította, hogy a biszfenol A (BPA), mint ED hatású környezeti szennyező molekula, képes megváltoztatni az ösztrogénfüggő endokrin jelátviteli utak fiziológiás működését.

Mivel munkám során bizonyítást nyert, hogy az ösztrogén képes befolyásolni a PMHR-ok kifejeződésének mértékét, logikusnak látszott feltételezni, hogy a BPA önállóan, illetve E2 és/vagy PMH-okkal együtt szintén hatással lehet a PMHR-ok expressziójára.

2. Célkitűzés

- A. A céljaink vizsgálatára alkalmas *in vitro* kísérleti rendszer kidolgozása (primer kisagy-i idegsejt-tenyészet)
- B. A E2 és PMH-ok ER β -ra, PMHR α -ra és PMHR β -ra kifejtett hatásának vizsgálata egyedileg és kombinációban.
- C. A BPA PMHR-okra (PMHR α,β) kifejtett hatásának vizsgálata.
- D. A kapott eredmények értelmezése a kisagy tükrében.
- E. A kapott eredmények értelmezése a hipotalamusz tükrében: E2 és PMH-ok hatásairól rendelkezésre álló szakirodalom figyelembevételével, különös tekintettel a hipotalamusz táplálékfelvétel szabályozásában betöltött szerepére.

2. Anyag és módszer

Kísérleteinket 7 napos Sprague-Dawley patkányokból (testsúly: 18-20 g) készített primer kisagyi sejtenyészetben végeztük. Mivel sem korábbi tanulmányok, sem pedig saját eredményeink nem mutattak különbséget a nemek között, a vizsgálatokban a hím és nőivarú állatokat egyaránt felhasználtuk. A vemhes anyákat a kísérlet előtt minimum 4 nappal korábban beszereztük, és standard laboratóriumi körülmények között, *ad libitum* etetés és itatás mellett, 12-12 órás sötét és világos ciklusban tartottuk. Az ellés napját tekintjük a 0. posztnatális napnak (P0). A kisagyi sejtek kiültetése a 7. napon történt. Az eredményeinket a fiziológias állapothoz is szeretnénk volna hasonlítani, ezért *in situ* kontrollként 14 napos patkányok kisagyát használtuk. A kísérleteinket a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karán végeztük. Állatvédelmi engedély száma: 22.1/3947/003/2008.

A primer sejt kultúrát az alábbi módon állítottuk elő: Az állatok gyors dekapitálása után izoláltuk a kisagyat. A kisagyi sejteket szérum- és szteroidmentes médiumban szuszpendáltuk. Az így előállított szuszpenziót 40 µm pórusnagyságú sejtiszűrővel átszűrtük, és a korábban poli-L-lizinnel bevont Petri-csészékbe ültettük ki. A sejtek közvetlen érintkezését elkerülendő, a sejtuszuszpenziót tápfolyadékkal addig hígítottuk, amíg el nem értük azt a sűrűséget, amely a 2300-2700 sejt/ mm²-es sejtszámot eredményezte 7 napos inkubációt követően. A kizárólag neuronális sejtenyészet létrehozásához a tenyészethez 24 órás inkubálást követően arabinofuranozil-citidint (AraC) adtunk, amely a gliasejtek elszaporodását gátolta, majd a sejtenyészetet tovább inkubáltuk. A tenyészeteket a betakarítás előtt 6 órával (qPCR) vagy 18 órával (Western blot) fiziológias koncentrációban 17-béta-ösztradiollal (E2), trijód-tironinnal (T3), tiroxinnal (T4) vagy ezek kombinációjával kezeltük.

Kísérletsorozatunk második felében az előzőekben felsorolt anyagok mellett biszfenol A-t (BPA) is adtunk a sejtenyészetekhez. Referenciaként olyan gliasejtes (Glia+), valamint gliamentes (Glia-) tenyészetet is használtunk, amelyeket sem hormonokkal, sem pedig BPA-val nem kezeltünk (kezeletlen kontroll, ntC).

Az E2-nek illetve a T4-nek az ösztrogén- (ER) illetve pajzsmirigyhormon-receptorok (PMHR) kifejeződési szintjére gyakorolt ko- és keresztmodulációs hatását kvantitatív PCR (qPCR) és Western bolt kísérletek segítségével vizsgáltuk. Kezelési csoportonként 6 Petri-csészét használtunk fel.

A statisztikai analízist egy- illetve kétutas ANOVA módszerekkel végeztük el. A szignifikancia mértékét az alábbiakban határoztuk meg: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Az adatokat ezután az Excel és a GraphPad Prism (version 4) szoftver segítségével értékeltük ki.

3. Eredmények és megvitatásuk

Az E2 és a PMH-ok hatásának vizsgálata primer kisagyi sejtenyészeten

A primer szemcsesejteken végzett kísérleteink eredményét a szakirodalomban közöltekkel összhangban a szöveti integritás és a biokémiai környezet tekintetében élettani szempontból intakt mintákhoz viszonyítottuk (*in situ* kontroll). Ennek értelmében a tanulmányban alkalmazott kísérleti modell nélkülözötte a szöveti integritást, továbbá a gliamentes kultúrákban a gliasejtek proliferációja, a gliapopuláció növekedése teljes mértékben gátolva lett. Az eredmények könnyebb értelmezése végett megjegyzendő, hogy az E2-nel kezelt csoportokra PMH-mentes csoportként, míg a T3/T4-vel kezelt csoportokat ösztrogénmentesként tekintettük. Az ntC csoportok mind az E2-től, mind a PMH-októl mentesek.

A Glia+ és a Glia- csoportok összehasonlításából a gliasejtek endokrin funkciójára következtethetünk, míg a Glia- csoportokon detektált hormonhatások, lévén e csoportokban a gliasejtek számaránya elenyésző, jó közelítéssel kizárólag a neuronok működésének tudhatók be.

Valamennyi kísérletes csoportban a hormonreceptorok mRNS-expressziója megnövekedett az *in situ* kontrollhoz viszonyítva, ami arra utal, hogy a szöveti integritás hiánya megnöveli a sejtek E2 és PMH szükségletét, amely alapfeltétele lehet annak, hogy a sejtek az új környezethez alkalmazkodva meg tudják őrizni életképességüket. A Glia- és Glia+ csoportok között mind transzkripciós, mind translációs szinten megnyilvánuló különbségek arra utalnak, hogy a gliasejtek feltételezhetően a neuronokat célzó szignalizációs utak modulálásán keresztül kulcsszerepet játszanak a PMHR α,β bioszintézisében. Ezzel ellentétben az ER β tekintetében a megnövekedett mRNS szintet emelkedett proteinszint kísérte a glia jelenlététől függetlenül.

A Glia+ csoportok esetében kapott eredmények szerint a szöveti integritás elvesztése (egyedül a E2-kezelt Glia+ alcsoporttól eltekintve) önmagában nem befolyásolja a PMHR α expresszióját, ugyanakkor a PMHR α protein normál szinten való tartása az élettanihoz képest megnövekedett transzkripciós aktivitást igényel. A megnövekedett transzkripciós aktivitás ugyanakkor a kiültetett sejtekben lejátszódó regeneratív folyamatoknak is betudható.

A PMH-deprivált (azaz kizárólag E2-vel kezelt) kultúrák vizsgálata alapján elmondható, hogy a PMHR α proteintermelésre gyakorolt gliahatás a jelenlévő hormonok függvényében változik. Ennek megfelelően PMH-ok hiányában nem érvényesült a glia hatása, hiszen PMHR α protein expressziója mind a Glia-, mind a Glia+ csoportban ugyanúgy jelentősen lecsökkent az *in situ*-hoz viszonyítva. Mindez arra utal, hogy a PMHR α expresszió tekintetében a glia nem annyira az E2-, hanem sokkal inkább a PMH-hatást mediálja.

A PMHR β esetében a szöveti integritás elvesztése önmagában nem csökkentette az expressziót, mert bármely hormon adagolása a normálisnak megfelelő szinten tartotta a PMHR β protein expresszióját. Ezzel szöges ellentétben valamennyi Glia- csoporton belül jelentősen lecsökkent a PMHR β proteinszint az *in situ*-hoz képest, teljesen függetlenül az E2 és/vagy PMH-ok jelenlététől. Ebből az következik, hogy a PMHR β proteinszintű expresszióját fenntartó hormonhatások szintén a glia moduláló hatása alatt állnak. A PMHR α -hoz hasonlóan a PMHR β fehérjeszintjét jelentősen megnövekedett mRNS-szint biztosította, ami a tenyésztett sejtekben fellépő transzkripciós szintű kompenzációs folyamatokra utal.

Az ER β -val kapcsolatos eredmények tekintetében a leginkább figyelmet érdemlő, hogy mind az mRNS, mind a protein szintek egyöntetű és számottevő megemelkedése volt az *in situ* mintákéhoz viszonyítva. Ezek alapján maga a szöveti integritás hiánya az, ami a glia jelenlététől függetlenül ER β mRNS és protein szintek emelkedését idézi elő. E jelenség feltehetően része a kiültetett kisagyi sejtek regeneratív válaszreakciójának, és kiemeli az ER β neuronális szabályozásban betöltött potenciális

szerepét. Az ER β mRNA expresszió mintázatát tekintve számos párhuzam fedezhető fel a PMHR és ER β ligand-indukálta transzkripció aktivitásában.

A fent bemutatott eredmények alapján elmondható, hogy az E2 és a PMH-ok nemcsak saját specifikus, hanem egymás receptoraira is kifejtik hatásukat. A ligandfüggő ER-PMHR interakciók egyik lehetséges mechanizmusa úgy valósul meg, hogy e receptorok homo- vagy heterodimer formában is kötődhetnek a DNS megfelelő hormon-függő promoter régióihoz. Ezen túlmenően, valószínűsíthető, hogy az egyes promoter régiók olyan szakaszokat is tartalmaznak, amelyekhez mindkét ligandkötött receptor kötődni képes. Tehát az ER-ok és PMHR-ok vélhetően egymással versengenek a kötőhelyekért, ami joggal feltételezi egyes E2- és PMH-vezérelte folyamatok magas szintű átfedését, amit számos publikáció alátámaszt.

A BPA hatása a PMH-okra

A BPA-val kapcsolatos eredményeinket tekintve rendkívül érdekes, hogy az endokrin diszruptor *in vitro* körülmények között gátolja a PMHR mRNS expressziót. A receptorok (PMHR α , PMHR β) transzkripciójában tapasztalt változás legalább részben a glia működésének tudható be, lévén a Glia- ntC értékek meghaladták a párhuzamos Glia+ értékeket. Ez a jelenség abban az esetben is fennállt, ha a tenyészeteket kizárólag BPA-val kezeltük. Jóllehet ezen eredmények részben alátámasztást nyernek a korábbi adatok fényében, a BPA-nak a PMHR transzkripciójára kifejtett hatása mégis vélhetően egy, a gliasejtek által vezérelt multifaktoriális folyamat.

Az ntC-ben tapasztalt mRNS-szupresszálo hatások ellenére a BPA hormonokkal kombinált adagolása rendkívül megnövelte a szóban forgó receptorok transzkripció aktivitását, függetlenül az alkalmazott hormontól. Bár ez az eredmény az irodalmi ismeretek alapján várható volt, mégis felhívja a figyelmet a BPA és a vizsgált hormonok közötti eddig még teljességgel feltáratlan szinergista hatásokra.

Általánosan elmondható, hogy a BPA önmagában, vagy más hormonokkal kombinálva sokkal kevésbé hangsúlyos hatást váltott ki transzlációs szinten, mint

ahogy azt a transzkripció tekintetében láttuk. Ez alapján belátható, hogy a BPA biológiai hatása a reguláris hormonhatások mellett sokáig rejtve maradhat, jóllehet a háttérben drasztikus transzkripciós hatások érvényesülnek. A transzkripciós és translációs hatások közötti ily mértékű eltérések arra is rávilágítanak, hogy a két folyamatot egymással szinkronizáló mechanizmusokat (pl. a mikroRNS-reguláció) szintén befolyásolhatják az ED-ok. Ebből világosan kitűnik, hogy az ED-ok hatásmechanizmusának értelmezése során nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a szóban forgó környezeti károsítók nem csak a transzkripcióra gyakorolnak jelentős moduláló hatást, de a fehérjeszintézis más részfolyamatai is súlyosan érintettek lehetnek.

Önmagában a PMHR α eredményeket elemezve elmondható, hogy míg a Glia+/Glia- csoportok expressziós mintázata egymáshoz hasonló volt, addig külön figyelmet érdemel, hogy a kizárólag BPA kezelésen átesett Glia+ csoport alacsonyabb PMHR α mRNS expressziót mutatott, mint a csak E2-vel kezelt csoport. További érdekesség, hogy a Glia- párhuzamos csoportjainál a trend éppen ellenkező volt. Abban az esetben, ha glia jelenlétében bármely kombinációban PMH-t adtunk a tenyészethez, a PMHR α proteinexpressziója közel kétszeresére nőtt, az E2 azonban önmagában nem váltott ki semmilyen értékelhető változást az ntC-hez képest. Mindez hozzájárul ahhoz, hogy a klasszikus módon az E2-mimikáló hatásáról ismert BPA károsító hatását újra értelmezzük, és sokkal inkább egy olyan vegyületként tekintünk rá, amely általánosan modulálni képes a magreceptorok hatásmechanizmusát, legalább részben függetlenül a receptor ligandspecifitásától.

A Glia- kultúrákba a legnagyobb expressziós különbségek a csak E2 és/vagy PMH kezelt és az E2 és/vagy PMH+BPA kezelt csoportok között jelentkeztek, ami szintén arra utal, hogy a PMH-ok jelenléte szükséges a fent említett (és az ntC-hez viszonyított) kétszeres proteinexpresszió fenntartásához, ugyanakkor ezt a hatást a BPA jelenléte tovább már nem módosítja. Lévén a Glia- kultúrákban kétszeres proteinexpresszió csak BPA jelenlétben voltak tapasztalhatóak, arra következtethetünk,

hogy a Glia- kultúrákban a neuronok PMHR α fehérjeszintézisét elsődlegesen a BPA határozta meg a hozzáadott hormontól függetlenül.

PMHR β eredmények azt mutatták, hogy a receptor fehérjeszintű expressziójában a gliális szabályozás nem látszik egyértelműen, ugyanakkor a transzkripcióban játszott szerepe nem elhanyagolható. A PMHR α -nál tapasztaltakhoz hasonlóan a PMHR β -nál is elmondható, hogy a BPA jelentősen befolyásolja a protein expresszióját. Mindebből világosan látszik, hogy az expresszióban közreműködő komplex szabályzómechanizmusok miatt a szóban forgó receptorfehérjék transzkripciós és transzlációs szintű kifejeződése külön-külön értelmezve félrevezető következtetésekhez vezethet, azok eredményeit együttesen, egymással összehasonlításban kell kiértékelni.

Mivel a BPA PMHR β fehérje expresszióra gyakorolt hatásából levont következtetés félrevezető lehet, arra a következtetésre jutottunk, hogy a transzkripciót és transzlációt együttesen kell megvizsgálnunk ahhoz, hogy megértsük a BPA, és ezzel együtt más ED-ok összetett hatását a PMHR szabályozására.

Eredményeink egybevágóan olyan *in vivo* állatmodellen végzett kísérletekkel, ahol a pajzsmirigy-alulműködése a fejlődés kritikus fázisaiban egy sor súlyos idegrendszeri elváltozást okozott, jóllehet PMHR α és PMHR β egymás hipofunkcióját kompenzálni képes. Az általunk megfigyelt BPA-hatások *in vivo* is hasonló módon játszódnak le, nem szem előtt tévesztve azt, hogy a PMHR β kifejeződése szövet specifikusan és az egyedfejlődési stádiumok tekintetében is eltérő mértékben történik meg. Hozzá kell tennünk továbbá, hogy a BPA, ahogy ez más ED-okról is már megerősítést nyert, megnöveli az intracelluláris reaktív oxigéngyök-képződést, ezzel oxidatív stresszt idéz elő és apoptotikus folyamatokat indukál a kaspáz-3 és -9 aktiválása révén. Mindez végeredményképpen tömeges sejthalálhoz, renyhe szövetfejlődéshez vezet. Ezek fényében az ED-ok biológiai hatásmechanizmusa az eddigénél sokkal szélesebb spektrumban kíván vizsgálatokat.

4. Konklúzió

Az értekezésem eredményei rávilágítanak az E2 és a PMH-ok saját- és egymás receptor expressziójában betöltött komplex szabályozó szerepére. A fiziológiás receptorszint fenntartásához elengedhetetlen a ligandhormonok megfelelő koncentrációja, amelyre a gliasejtek jelenléte, vagy hiánya is hatással van. Ezen eredmények alátámasztják azon feltételezéseket, amelyek szerint az E2 és PMH-ok (és ezen hormonok receptorainak megfelelő, finomhangolt aránya) az idegrendszeri fejlődésben, memória képzésben és a neuroprotektív folyamatokban alapvető funkcióval rendelkeznek. A szervezetben a normálistól eltérő pajzsmirigyfunkciók és / vagy a szöveti szintű E2 / PMH szint ezen folyamatok fiziológiás működésében tesz kárt. Figyelembe véve a hormonok közti intra- és intercelluláris szinten is jelenlévő jelátviteli interakciók sokaságát és bonyolultságát, feltételezhető, hogy ezen egyensúly felborulása lehet a felelős bizonyos neuronális- és gliális tumorok kialakulásáért is.

Az eredmények második fele bizonyítékkal szolgál a BPA az endokrin rendszert károsító hatásának meglétére. A BPA képes a PMHR-ok expressziós szintjének befolyásolására, hiszen: 1. a BPA az E2 és PMH hatásaival együtt befolyásolja a receptorexpressziós folyamatokat, 2. a glia modulálja (mediálja?) a BPA hatását a szövetben. Azonban kérdéseinkre, amelyek arra a hatásmechanizmusra keresik a választ, amellyel a BPA képes az mRNS és fehérjeszinteket befolyásolni, még nem kaptunk választ. Feltételezhető egy receptorfehérje-függő negatív-visszacsatoláson alapuló mechanizmus, amely a BPA hatásának intenzitását csökkenti le az általunk mért szintre. Emellett a sejtekben az energia, és építőanyagok (véges mennyiségben megtalálható) szintje is limitálhatja a maximálisan kiváltható BPA hatás erősségét. Azonban, a háttérben zajló folyamatok hatására kialakuló, az élettani működéstől eltérő hormonális PMHR reguláció megléte bizonyítást nyert, amelynek jelentős következményei vannak a fejlődő kisagy biológiájára nézve.

4. Új tudományos eredmények

- Egy új *in vitro* kísérleti modell létrehozása, amelynek segítségével vizsgálhatóvá váltak a kísérletben felhasznált hormonok hatásai, anélkül, hogy azokat a modellben található sejtek egymás közötti kommunikációs utakon befolyásolhatnák.
- A kísérletek bizonyítékkal szolgáltak a ligandfüggő szabályozás meglétére az ER β és PMHR α,β mRNS és fehérjeexpresszió szintjén.
- Bebizonyosodott egy, az ER és a PMHR között transzkripciós és transzlációs szinten is megtalálható regulációs folyamat jelenléte qPCR és Western-blot technikák segítségével.
- Bebizonyosodott az, hogy a glia mediáló hatással rendelkezik az ER β és PMHR α,β mRNS és fehérjeszintek ligandfüggő regulációjában.
- Egy, a táplálkozást szabályozó hipotalamikus regulációs folyamatokat leíró irodalmi áttekintés megírása a jelenlegi legfrissebb tudományos irodalom, és az elvégzett kísérletek alapján.

5. Publikációk

Impact factorral rendelkező tudományos folyóiratokban megjelent cikkek

Kiss, D.S., Zsamovszky, A., Horvath, K., Gyorffy, A., Bartha, T., Hazai, D., Sotonyi, P.,

Somogyi V., Frenyo V.L., Diano S.: Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 3 in the ventral and lateral hypothalamic area of female rats: morphological characterization and functional implications, *Repr. Biology and Endocr.*, 7. 31-42, 2009.

Somogyi, V., Gyorffy, A., Scalise, T.J., Kiss, D.S., Goszleth, G., Bartha, T., Frenyo, V.L., Zsamovszky, A.: Endocrine factors in the hypothalamic regulation of food-intake in females: a review of the physiological roles and interactions of ghrelin, leptin, thyroid hormones, estrogen and insulin, *Nutr. Res. Reviews*, 22. 1-23, 2011.

Doszpoly, A., **Somogyi, V.**, LaPatra, S.E., Benko, M.: Partial genome characterization of acipenserid herpesvirus 2: taxonomical proposal for the demarcation of three subfamilies in Alloherpesviridae, *Arch. Virol.*, 156. 2291-2296, 2011.

Scalise, T.J., Gyorffy, A., Toth, I., Kiss, D.S., **Somogyi, V.**, Goszleth, G., Bartha, T., Frenyo, V.L., Zsamovszky, A.: Ligand-induced changes in oestrogen and thyroid hormone receptor expression in the developing rat cerebellum: A comparative quantitative PCR and Western blot study, *Acta Vet. Hung.*, 60. 263-84, 2012.

Somogyi, V., Gyórfy, A., Bartha, T.: Az ösztrogén és pajzsmirigyhormonok szerepe a táplálékfelvétel szabályozásában, *Magyar Állatorvosok Lapja*, 135. 687–693, 2012.

Somogyi, V., Horvath, L.T., Toth, I., Bartha, T., Frenyo, V.L., Kiss, D.S., Jocsak, G., Kerti, A., Naftolin, F., Zsamovszky, A.: Influence of bisphenol A on thyroid hormone receptors in rat cerebellar cell culture, (Under publication)

Konferencia kiadványokban megjelent összefoglalók

Somogyi, V., Gyorffy, A., Horvath, K., Kiss, D.S., Zsarnovszky, A., Frenyo, V.L., Bartha, T.: A májbeli pajzsmirigyhormon-aktiválás sajátosságai csirkében, In: 32TH Conference Hungarian Physiological Society, Debrecen, 2008.

Horvath, K., Gyorffy, A., Ronai, Zs., Aprili, Sz., Zsarnovszky, A., **Somogyi, V.**, Kiss, D.S., Frenyo, V.L., Bogenfürst, F., Rudas, P., Bartha, T.: A hízott libamáj-előállítás hormonális hátterének vizsgálata, In: 32TH Conference of Hungarian Physiological Society, Debrecen, 2008.

Gyorffy, A., Kiss, D.S., Horvath, K., Kulcsar, M., **Somogyi, V.**, Bartha, T., Frenyo, V.L., Zsarnovszky, A.: Morpho-functional analysis of ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolases in hypothalamic neurons, In: Conference of Frontiers in Systems Neuroscience, 12th Conference of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, 2009.

Kiss, D.S., **Somogyi, V.**, Gyorffy, A., Bartha, T., Diano, S., Frenyo, V.L., Zsarnovszky, A.: Sexual steroids influence NTPDase3-expression and -activity in the neuroendocrine hypothalamus, In: 33TH Conference of Hungarian Physiological Society, Debrecen, 2009.

Zsarnovszky, A., Kiss, D.S., Horvath, K., Gyorffy, A., **Somogyi, V.**, Bartha, T., Frenyo, V.L., Diano, S.: A neuronendokrin hypothalamusban a szexuáliszteroidok befolyásolják az NTPDase3-expressziót, In: 33TH Conference of Hungarian Physiological Society, Debrecen, 2009.

Kiss, D.S., **Somogyi, V.**, Gyorffy, A., Bartha, T., Diano, S., Frenyo, V.L., Zsarnovszky, A.: Sexual steroids influence NTPDase3-expression in the neuroendocrine hypothalamus, In: International Brain Research Organization International Workshop, Pécs, 2010.

Gyorffy, A., **Somogyi, V.**, Kiss, D.S., Bartha, T., Frenyo, V.L., Zsarnovszky, A.: Modulation of thyroid receptor expression by estrogen and thyroid hormones: initial results, In: International Brain Research Organization International Workshop, Pécs, 2010.

Gyorffy, A., **Somogyi, V.**, Kiss, D.S., Bartha, T., Frenyo, V.L., Zsarnovszky, A.: Interactive hormonal regulation of cerebellar estrogen- and thyroid hormone receptor expression in primary cerebellar granule cell culture, In: Animal Physiology Conference, Valtice, 2010.

Kiss, D.S., **Somogyi, V.**, Gyorffy, A., Bartha, T., Diano, S., Frenyo, V.L., Zsarnovszky, A.: Estrogen and testosterone influence NTPDase3-expression and enzymatic activity in the medial- and lateral part of the hypothalamus, In: Animal Physiology Conference, Valtice, 2010.

Zsarnovszky, A., **Somogyi, V.**, Gyorffy, A., Scalise T.J., Kiss, D.S., Goszleth G., Bartha, T., Frenyo, V.L.: Ligand-induced changes in estrogen- and thyroid hormone receptor expression in the developing rat cerebellum: a comparative Western blot and PCR study, In: 13th Conference of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, 2011.

Zsarnovszky, A., Toth, I., Johnson, T.S., **Somogyi, V.**, Kiss, D.S., Gyorffy, A., Goszleth G., Bartha, T., Frenyo, V.L.: Possible hypothalamic laterality in the central regulation of GnRH release: thoughts that might lead to a novel approach in the hypothalamic studies, In: International Brain Research Organization International Workshop, Szeged, 2012.

Zsarnovszky, A., **Somogyi, V.**, Toth, I., Kiss, D.S., Frenyo, V.L., Naftolin, F.: Hypothalamic sidedness in mitochondrial metabolism, In: 14th Conference of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest, 2013.