**MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet**

1083 Budapest Szigony utca 43., H-1450 Budapest Pf. 67.

igazgató: Dr. Freund Tamás

telefon: 06-1-210-9400, fax: 06-1-210-9423, e-mail: freund.tamas@koki.mta.hu, [www.koki.hu](http://www.koki.hu)

**I. A kutatóhely fő feladatai 2014-ben**

Az Intézet fő feladata az idegtudományok területén végzett alapkutatás, azzal a céllal, hogy feltárva az idegműködés törvényszerűségeit elősegítse az ember egészségnek megóvását és az eredményes gyógyítást. Feladata a művelt tudományterületek korszerű kutatásmódjának, módszertanának fejlesztése is. Részt vesz a graduális- és posztgraduális képzésben, továbbá a tudományos ismeretterjesztésben. Hazai és külföldi együttműködések keretében kutatási lehetőségeket teremt az idegrendszerrel foglalkozó szakemberek számára.

A különböző idegtudományi kérdéskörökre szakosodott kutatócsoportok – a legkorszerűbb módszertant és multidiszciplináris megközelítést alkalmazva - gyógyszertani, ezen belül molekuláris és celluláris farmakológiai kutatásokkal és módszerek fejlesztésével, endokrin neurobiológiai és molekuláris neuroendokrinológiai kutatásokkal, az agykéreg és a thalamusz kutatásával, celluláris neurobiológiai kutatásokkal, molekuláris neurobiológiai és genetikai- továbbá idegi sejtbiológiai kutatásokkal és magatartás neurobiológiai kutatásokkal foglalkoznak.

A főbb területek: a neurotranszmisszió, a sejtprotekció, a hallási, a tanulási és memóriafolyamatok, a stressz, az agresszió, a szorongás, az addikció, az ischaemiás és epilepsziás agykárosodás, a hormonszekréció központi és perifériás szabályozása, a táplálkozás és az elhízás új kísérleti állatmodellek előállítása és genetikailag módosított modellek tárolása. A stresszel, az ösztrogén szintek kóros változásaival, a pajzsmirigyműködés rendellenességeivel, valamint metabolikus betegségekkel szembeni küzdelem jegyében kutatják a neuroendokrin és autonóm szabályozás összefüggéseit. További célkitűzés a stresszhormonok és az agresszivitás közötti összefüggések, a traumatikus stresszorok következményeinek tanulmányozása, a kannabinoid rendszernek a magatartás szabályzásában játszott szerepének vizsgálata, valamint a vazopresszin krónikus stresszben betöltött szerepének tisztázása. Fejlesztő vállalkozásokkal együttműködve mind eredményesebben törekszenek új vizsgáló eljárások és hatóanyagok kifejlesztésére.

Az Intézet 2014-ben megbízást kapott a Kormánytól a Nemzeti Agykutatási Program (NAP) szervezésére, a megvalósító Irányító Testület és konzorcium megalakítására. A NAP az MTA Elnökének és Titkárságának támogatásával, az MTA Támogatott Kutatócsoportok Irodájának bevonásával 2014 és 2017 között működik, és összesen 12 milliárd forintot biztosít a hazai agykutatás kutatóbázisának megerősítésére és bővítésére. A program lehetőséget teremt új kutatócsoportok alakítására, a kutatási infrastruktúra fejlesztésére és kiemelkedő tehetségű kutatók hazatérésének elősegítésére.

**II. fejezet A 2014-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények**

**II/a. alfejezet Kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények**

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

*Agykéreg kutatások*

Sejt- és hálózati szintű modellek számítógépes szimulációjával vizsgálták az agykérgi oszcillációk és más populációs aktivitás-mintázatok hátterében álló mechanizmusokat. Kimutatták, hogy a gátlósejtek egy csoportja belső tulajdonságai és szinaptikus kapcsolatai révén is kritikus lehet a gyors hálózati oszcillációk létrejötte szempontjából. Szisztematikusan vizsgálták és egységes keretbe foglalták a hippokampális helysejtek kettős ráta- és fáziskódolását létrehozó potenciális mechanizmusokat.

Vizsgálták, hogy a térbeli navigációhoz és memória kialakulásához elengedhetetlen hippokampusz hogyan szabályozza a medialis septumból eredő és működését alapvetően meghatározó gátló pályát. Kimutatták, hogy a hippokampuszból eredő gátlás viselkedésfüggően limitálja a septalis gátló hálózat aktivitását, aminek alapvető jelentősége lehet a hippokampális ritmusok létrejöttében.

A humán epilepsziához hasonlóan kimutatták a calretinin-immunpozitív interneuronok pusztulását az absence epilepszia GAERS-típusú állat modelljében, ami a humán temporális lebeny epilepsziában megfigyelhető reorganizáció jelenlétére utal. Az absence epilepsziában potenciálisan érintett, újonnan azonosított gének által kódolt fehérjék vizsgálatából származó adataik szerint a szintaxin 1B szinaptikus fehérje expressziója megemelkedik a GAERS modellben, a hippocampus CA3a,b régiójában.

Kimutatták, hogy az epilepsziás fókuszokból elvezethető nagyfrekvenciás oszcilláció a gátlás összeomlásakor beinduló szinkronizált serkentő sejt akcióspotenciálok révén keletkezik. Ezért ezen oszcillációk jelzik mely agyterületeken károsodott a gátlás.

Részletes adatokat publikáltak a hippokampusz 3 különböző interneuron típusát és fősejteket összekötő végződések számáról és azok számos kvantitatív tulajdonságáról.

Leírták, hogy a hangulati életben fontos median raphe agyterület glutamaterg serkentő komponense a korábban feltételezettnél jóval nagyobb jelentőségű és feltételezhetően igen fontos szerepet játszik a célterületek szinkronizálásában.

*Thalamus kutatások*

Megvalósították egymással összeköttetésben lévő serkentő sejttestek és gátlósejt axonok aktivitásának rögzítését. Ennek segítségével megállapították melyik sejttípus döntő az egyik fő alvási mintázat, az alvási orsó, hosszának meghatározásában. Az eredmények és a módszer felhasználhatók a patológiás oszcillációk hálózat szintű alapjainak vizsgálatában. Kimutatták, hogy az alvási oszcillációk során a nem szinapszisban elhelyezkedő GABA-A receptorok is aktiválódnak, ami nagy jelentőségű az altatók fejlesztése tekintetében.

*Celluláris idegélettani kutatások*

Kimutatták, hogy a GABAA receptor 2-es alegységének genetikai eltávolítása nem eredményezi a szinaptikus GABA-közvetítette gátó áramok eltűnését agykérgi piramissejtekben. Az így megmaradó 2-es alegységet nem tartalmazó receptorok a periszomatikus szinapszisokban találhatóak. Farmakológiai kísérletek rámutattak, hogy ezen receptorokbn valószínűleg a 3-as alegység veszi át a 2-es alegység szerepét.

*Hálózat-idegélettani kutatások*

Az idegsejtek közti kommunikáció egyik alapjelensége az akciós potenciál. Először mutattak ki összefüggést a serkentő idegsejtekben keletkező akciós potenciálok helye és az idegi gátlás strukturális szerveződése közt. Kvantitatív módon meghatározták, hogy az axon kezdeti szakaszának azt a részét borítják legdúsabban az axo-axonikus sejtektől eredő gátló szinaptikus bemenetek, ahol a legnagyobb valószínűséggel generálódnak az akciós potenciálok. Ezek az eredmények magyarázatot adnak arra, hogy az axo-axonikus sejtek miért képesek nagy hatékonysággal szabályozni az akciós potenciálok keletkezését.

*Idegi jelátvitel kutatások*

Kifejlesztettek egy új módszert az idegsejt-aktivitás elektrofiziológiai vizsgálatához használt üvegpipetták fluoreszcens láthatóvá tételére, amely megkönnyíti azonosított sejtek és sejtalkotók célzott vizsgálatát akár élő állatban is. Hippokampális CA1 piramissejtekben kimutatták, hogy az egy dendritszakaszon egyszerre aktiválódó szinapszisok kooperatív kölcsönhatást mutatnak, amelynek mértéke jelentősen függ a szinapszisok dendritfán elfoglalt helyétől.

Hasznosíthatóság: Az agykárosodások következtében kialakuló betegségek gyógyításában a kutatások klinikailag hasznosítható eredményeket hozhatnak.

*Farmakológiai Osztály*

*Gyógyszerkutatások*

Neurokémiai kisérletekben vizsgálták az ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) figyelemzavaros hiperaktivitásos gyerekek terápiájában használatos methylphenidat (Ritalin) hatását a dopamin neurotranszmitter felszabadulására egér N.accumbens és frontális cortex szeleteken. Megállapították, hogy hatásmechanizmusa különbözik a fiatalok körében népszerű mephedron és ecstasy vegyületektől. Eredményeik hozzájárulnak a gyógyszer támadáspontjának feltérképezéséhez, új gyógyszerek kifejlesztéséhez.

A Richter Gedeon Gyógyszergyárral való együttmüködésben vizsgálták a vinpocetin (Cavinton) hatását in vitro ischémiás körülmények között. Megállapították, hogy az ischémia során felszabaduló, neurotoxikus glutamát mennyiségét a vinpocetin csökkenti, amely jelenség neuroprotektív hatását támasztja alá.

Patkány kisérletekben in vivo ischémiás körülményekben vizsgálták különböző neurotranszmitterek felszabadulását, kisérletet tesznek az agyi károsodás kivédésére hipotermia alkalmazásával.

Két foton lézer pásztázó mikroszkópiával hippokampális GABA-erg interneuronok preszinaptikus Ca2+ dinamikáját vizsgálták. Jelentős különbségeket találtak az interneuronok különböző fenotípusai között amely magyarázza a csoportok variabilitását. Bizonyítást találtak arra, hogy terminálisokban levő Ca2+ miként játszik szerepet a plaszticitásban.

Kimutatták propargylamin származékok hallásvédő hatását különböző halláskárosodás modellben ( Neuroscience 265, 263-73, 2014)

Hasznosíthatóság: Gyógyszerkutatás, új gyógyszerek kifejlesztése

*Molekuláris Farmakológiai kutatások*

Kimutatták, hogy a kardiovaszkuláris terápiában széles körben használt trombocita aggregáció gátló gyógyszerek molekuláris célpontja, az ADP érzékeny metabotróp P2Y12 receptorok szelektív befolyásolása a központi idegrendszerben csökkenti a neuropathiás és gyulladásos fájdalmat patkányokon. Megállapították, hogy a receptor gátlása időfüggően csökkenti a gyulladásos citokinek termelődését a gerincvelőben és a gyulladt talpban, ez utóbbi hatást szubdiafragmális vagotomia felfüggesztette. Ennek megfelelően a fájdalomcsillapító hatás mechanizmusaként a gyulladásos citokinek centrális és lokális termelődésének közvetlen és kolinerg idegek által közvetített gátlását azonosították. A P2Y12 receptor szerepét a fenti megfigyelésekben génhiányos egereken végzett kísérletekkel is alátámasztották. Hasznosíthatóság: Az eredmények új megvilágításba helyezik egy, a terápiában más sikeresnek és biztonságosnak bizonyuló gyógyszercsoport, a P2Y12 receptor gátlók potenciális felhasználását fájdalomcsillapítás és gyulladásos betegségek céljaira.

Kimutatták, hogy az ATP érzékeny P2X7 receptorok farmakológiai gátlása csökkenti a fájdalmat a nitroglicerin által kiváltott migrén egérmodellben. A fájdalomcsillapító hatás megszűnt a P2X7 receptor génkiütött egerekben, ezért a hatás kiváltásáért a P2X7 receptorok felelősek. A P2X7 antagonista kezelés egyúttal gátolta a migrén-specifikus agyi területek (nucl. trigeminális caudalis) aktiválódását is. A központi idegrendszeri P2X7 receptorok szerepéről, mint lehetséges gyógyszercélpont, a rangos Trends in Pharmacological Sciences című folyóiratban publikált közleményben is beszámoltak.

Hasznosíthatóság: Az eredmények új hatásmechanizmusú migrénellenes és egyéb központi idegrendszeri gyógyszerek kifejlesztésében hasznosulhatnak.

*Celluláris neurofarmakológiai kutatások*

A Lendület Celluláris Neurofarmakológiai Kutatócsoport kimutatta, hogy az agykérgi idegsejtek között egyedülálló módon felnőttkorban is keletkező szemcsesejtek az érésük során azáltal képesek új tulajdonsággal felruházni a hippocampus hálózatát, hogy egyik csoportjuk a bemeneteknek csak egy adott tartományára érzékenyek, míg a másik csoportjuk a bemenetek széles spektrumára képesek válaszolni hasonló hatékonysággal. Továbbá kiderült az is, hogy a két különböző működés közötti váltás nem függ közvetlenül az egyes sejtek életkorától. Így, két jelentősen eltérő korú sejt is betölthet hasonló funkciót; illetve az eddigi gondoltaktól eltérően, az azonos időszakban született, „osztálytárs” sejtek akár eltérő szerepet is betölthetnek.

*Endokrin Neurobiológiai Osztály*

*Endokrin neurobiológiai kutatások*

Patkány menopauza modellben, hippocampus minták molekuláris elemzésével olyan géncsoportokat azonosítottak, melyek felelősek az agy immunrendszerének megváltozott működéséért ösztrogén hiányos állapotban. Modern funkcionális képalkotó eljárással (fMRI) igazolták agytörzsi dopaminerg, önjutalmazó rendszer működésének ösztrogén-függő voltát és azonosították a ghrelin hormonhatás központi idegrendszeri célstruktúráit, különös tekintettel az energiaszabályozásban résztvevő centrumokra. Bizonyították, hogy a glucagon-like peptide 1 receptor stimulációja a lateralis parabrachiális idegmagban csökkenti a táplálékfelvételt. Emberi hypothalamus szövetminták tanulmányozásával kimutatták, hogy az ösztrogén visszacsatolás folyamataiért felelős kisspeptin és neurokinin B idegsejtek CART neuropeptidet termelnek, ellentétben a rágcsálók hasonló idegsejtjeivel.

*Molekuláris neuroendokrinológiai kutatások*

Kimutatták, hogy a magas zsírtartalmú diéta hatására a zsírszövetben kialakuló gyulladásért a felszaporodó szöveti makrofágok gyulladás irányú polarizációja a felelős. Igazolták, hogy genetikailag fraktalkin receptor hiányos egerek védettek a magas zsírtartalmú diéta okozta metabolikus gyulladással és az elhízással szemben. Bizonyították, hogy a humán S. pneumoniae baktérium által okozott perifériás fertőzés súlyosbítja a stroke-t követő agyi károsodást. Eredményeik tanúsítják, hogy az interleukin 1 fehérje hatásainak gátlása képes az S. pneumoniae fertőzés káros centrális hatásait mérsékelni. Továbbá, igazolták egy akut fázis fehérje (PTX3) és a plazminogén aktivátor (tPA) szerepét a stroke kórfolyamatában, valamint feltárták az interleukin 1 szövet-specifikus hatásait az agyban.

*Integratív neuroendokrinológiai kutatások*

Az osztály Lendület Integratív Neurobiológiai Kutatócsoportja kimutatta, hogy a tanycyták kettes típusú dejodáz aktivitása fokozódik magas zsírtartalmú diéta hatására, ami hozzájárulhat e diéta elhízást okozó hatásához. Feltérképezték a patkány agy újratáplálás során aktiválódó idegsejt csoportjait és elkezdték feltárni e sejtcsoportok közti kapcsolatrendszert. Kimutatták, hogy fertőzéses állapotokban a pajzsmirigyhormon transz-porterek termelődésének változása lokális hypothyroidizmust eredményezhet a központi idegrendszerben.

A Lendület munkacsoport megosztott szabadalmi bejelentést tett (P1400563), melynek tárgya egy transzgenikus egérmodell (THAIM), ami lehetővé teszi a pajzsmirigyhormon jelátvitel szövet specifikus mérését élő állatban, szövetmintákban ex vivo és sejt/szövettenyészetben in vitro. A transzgenikus egértörzs a pajzsmirigyhormon agonistákat és antagonistákat fejlesztő gyógyszergyárak fokozott érdeklődésére számíthat.

*Molekuláris sejt metabolizmus kutatások*

Részletesen tanulmányozták az agyi pajzsmirigyhormon metabolizmus gyors szabályozásának strukturális és molekuláris követelményeit. Ennek során azonosították a dejodáz enzimek ubikvitináció-függő szabályozásához szükséges minimális feltételeket. Meghatározták a szövet specifikus pajzsmirigyhormon aktiváció metabolikus hatásait az agyban és a barna zsírszövetben szövet specifikus D2 génkiütött egerekben. Hozzájárultak az első, a pajzsmirigyhormon háztartás és jelátvitel vizsgálatát tárgyaló ajánlásgyűjtemény (guideline) létrehozásához. Létrehoztak egy transzgenikus egérmodellt, ami lehetővé teszi a pajzsmirigyhormon jelátvitel in vivo és in vitro mérését; az állatmodell szabadalmaztatása megkezdődött.

*Molekuláris és Fejlődés Neurobiológiai Osztály*

Az Idegi Sejt- és Fejlődésbiológiai kutatócsoport munkatársai kombinált biokémiai, immunkémiai és hisztológiai eljárásokkal jelenős változásokat találtak a “normális” és gyulladásos egéragy intracerebrális retinoid-metabolizmusában. Megállapították, hogy a mezenchimális őssejtek az agyi gyulladásos folyamatokat a mikroglia sejtek reakcióinak módosításával csendesíthetik. Az idegi őssejtek anyagcsere folyamatainak elemzésével bizonyították, hogy az őssejt → idegsejt fejlődési útvonalon a sejtek oxigen-igénye fokozatosan nő, a felhasznált metabolitok összetétele fejlődési állapottól függően változik. Más projekt keretében optogenetikus idegi őssejtvonalakat alapítottak, és megállapították, hogy a fejlődő idegsejt progenitorok motilitása a (fény-)stimulálás hatására jelentősen csökken, ami az in vitro neuron-képződés gyorsulását jelzi. Nanotoxikológiai projekt keretében megmutatták, hogy a nanopartikulumok felszínükön endotoxint akkumulálnal, amely az egyébként ártalmatlan partikulumokat neurotoxikus részecskékké teszi. Az Osztály Lendület kutatócsoportjának kutatói egy további projektben egy új szuperrezolúciós mikroszkópos eljárást dolgoztak ki, amelynek segítségével kombinálhatóvá válik egy adott célsejtben a molekuláris, az anatómiai és az élettani paraméterek mérése. Az eljárás kifejlesztése során optimalizáltak immunfestési protokollokat a szuperrezolúciós mikroszkópiára, valamint új algoritmust dolgoztak ki az egyes fehérjék távolságának mérésére nanométeres tartományban. Metodológiai fejlesztésök segítségével két alapvető biológai megfigyelést tettek. Elsőként írták le, hogy az agykérgi gátlósejteken milyen szerveződési elvek szabják meg a CB1 kannabinoid receptorok pozicióját és mennyiségét. További kísérletekben pedig felfedezték, hogy a kannabisz aktív hatóanyaga, a tetrahidrocannabinol hatására módon mindössze hat nap után a receptorok 75%-a eltűnik az idegvégződésekről és az eredeti állapot csak több hetes absztinencia után áll helyre. Ez a jelenség koncentrációfüggő módon nagy dózis (ami megfelel a rekreációs marihuána használat dózisának) esetén következett be. Az orvosi applikációkban használt egy nagyságrenddel kisebb THC dózis nem váltott ki hasonló molekuláris toleranciát.

Hasznosíthatóság: Ezek a tudományos eredmények hasznosulhatnak a mikroszkópos iparágakban, mert a fejlesztések először teszik lehetővé egy fehérje mennyiségének és poziciójánák mérését nanométeres pontosággal egy adott sejttítpusban és annak egy adott szubcelluláris kompartmentumában. A THC molekuláris hatásának szuperrezolúciós mérése pedig rávilágított arra, hogy a THC orvosi célú használata során különös figyelmet kell fordítani a felhasznált dózisra, hogy a molekuláris tolerancia ne alakuljon ki. A további eredmények közül a retinoidok agyi gyulladásokban játszott szerepének vizsgálatai új irányú neurofarmakológiai vizsgálatokat kezdeményezhetnek a neurodegenerációs és idegi gyulladásos folyamatok kezelésére. Az optogenetikus idegi őssejtvonalak új sejt-modellt biztosítanak az idegi stimuláció sejtfejlődésben játszott szerepének tisztázására. A nanopartikulumok toxin-adszorpciója felhívja a nanotoxikológusok figyelmét arra, hogy a partikulumok “veszélyességét” a bioaktív anyagok felszínen való kötődésének csökkentésével lehet csökkenteni.

*Magatartásneurobiológiai Osztály*

*Magatartásélettan és stressz kutatások*

Kimutatták, hogy a rágcsálók pubertáskori szociális izolációja - a gyerekkori szociális elhanyagoltság laboratóriumi modellje - abnormáis agresszióformák megjelenéséhez vezet felnőttkorban, és ezek felnőttkori reszocializációval nem szüntethetők meg. Finn együttműködésben megkezdték e tartós, és szociális kezeléssel nem megszüntethető korai stresszhatások epigenetikai hátterének vizsgálatát, és tesztelték egy olyan farmakológiai kezelés hatását, amely felnőttkorban fokozza a neuronok plaszticitását. Feltárták a vasopresszin szerepét a korai stressz hosszú távú hatásainak kialakulásában, és az agresszivitás szabályozásában. Az előző években állatmodelleken végzett agresszió kutatást egy humán vizsgálati vonallal egészítették ki, és létrehoztak egy olyan realisztikus agresszióval járó humán modellt, amely lehetővé teszi a neuroendokrin szabályozás vizsgálatát embereknél. Megszülettek első publikálható eredményei az optogenetikai vizsgálati módszerekkel végzett kísérleteiknek, amelyekben a szerotonerg rendszer, illetve a frontális kéreg szociális magatartásban játszott szerepét vizsgálták.

**II/b alfejezet Tudomány és a társadalom**

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Előadást tartottak a Magyar Tudomány Ünnepén a Bioinformatikai Osztályközi Állandó Bizottság szervezésében a Bioinformatikai módszerek az agykutatásban szimpóziumon. A Magyar Tudomány Ünnepe rendezvénysorozatának keretében további három előadást tartottak a Magyar Tudományos Akadémián az agykutatás bioinformatikai vonatkozásairól. Az elsősorban középiskolások számára szervezett „Az atomoktól a csillagokig” című előadássorozat keretében mutatták be az agykérgi idegsejt-hálózatok modellezésével kapcsolatos eredményeiket az ELTE TTK-n. Részt vettek a Semmelweis Egyetem Intenzív Terápiás, Aneszteziológiai és Sürgősségi Továbbképző Orvoskongresszusának Fiatalok számára meghirdetett programjában. Cikkeket írtak a National Geographic különszámába, amely az agyműködés rejtelmeit mutatta be az olvasóknak. A gimnáziumi tanulók számára kiírt Cajal-pályázatot bírálták és egy helyezést elért tanulót oktattak a nyári szünetben. Előadást tartották a jubileumi Pető-napokon a Pető intézetben és több alkalommal nyilatkoztak a Kossuth illetve Lánchíd rádióknak.

*Farmakológiai Osztály*

A Molekuláris Farmakológia Kutatócsoport egyik kiemelkedő ifjú tudományos diákköröse és mentora az MTA Tudomány Ünnepe rendezvénysorozat keretében a tudományos munkát népszerűsítő közös előadást tartott az InnoDiákok fórumán, melynek nyomán rádióinterjú is készült.

*Endokrin Neurobiológiai Osztály*

Az elért eredmények hozzájárultak a menopauzában alkalmazott ösztrogén hormon pótlás agyi hatásainak megismeréséhez, a gyulladásos folyamatok kulcsszerepének bizonyításához az elhízás és a stroke kórfolyamataiban, a sejttípus-specifikus pajzsmirigyhormon háztartás szabályozási folyamatainak megértéséhez, hatékonyabb pajzsmirigyhormon receptor agonisták és antagonisták kifejlesztéséhez, valamint elhízás elleni új gyógyszeres terápia lehetőségének megteremtéséhez.

*Molekuláris és Fejlődés-Neurobiológiai Osztály*

Az Osztály több kutatója nyílt előadásokat tartott egyetemeken és gimnáziumokon az Agykutatás hete és a Tudomány napja programok keretében, valamint számos középiskola vett részt laborlátogatásokon, hogy megismerkedjen az Osztályon folyó tudományos munkával.

*Magatartásneurobiológiai Osztály*

A korábbi években a csoport - együttműködésben a Celluláris és Hálózat Neurobiológia Osztállyal - kifejlesztett egy új szorongásoldó készítményt. A fejlesztés a két osztályon folyó cannabinoid alapkutatási eredményeken alapult. A készítmény közben eljutott az USA piacára. A 2014. évben összeállították az európai engedélyeztetés dokumentumait, és elindították az engedélyeztetési eljárást, amelynek eredményessége esetén ez az intézeten belüli kutatás által megalapozott, és az MTA résztulajdonában levő készítmény eljuthat a magyar, és európai piacokra is.

A csoport e mellett rendszeresen folytat tudományos ismeretterjesztő munkát, hogy a laikusokhoz is eljuttassák a tudományos felismeréseket. Ezirányú tevékenységük iskolai programokban való részvételtől a TV- műsorokhoz való hozzájárulásig terjedt a 2014-es évben. Ugyancsak a tudományos eredmények és tudományos gondolkodás disszeminációjának keretében a csoport rendszeresen foglalkozik egyetemistákkal; a 2014-es évben 14 tudományos diákköri munkát vezettek.

**III. fejezet A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2014-ben**

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Tudományos tapasztalatcsere céljából utaztak György Buzsáki (New York University) és Losonczy Attila (Columbia University) laboratóriumaiba. Kollaborációt folytattak Dr. Igor Medintz csoportjával (Naval Research Laboratory, Washington DC, USA) és Dr. Daniel Huber csoportjával (Genf, Svájc) fluoreszcens üvegpipetta fejlesztésére. Aktív kollaborációs munkát folytattak Francesco Ferragutival (Innsbrucki Egyetem, Ausztria) és Jose Miguel Blasco-Ibanez (Valenciai Egyetem, Spanyolország). Franicaországi együttműködésük révén (Stephane Dieudonne, Ecole Normal Superieure, Paris) egy közös cikk került publikálásra a Neuron-ban és egy cikk másik elfogadásra került a Nature Neuroscience-ben. A Francisco Clasca-val (Autónoma de Madrid University) való kollaboráció keretében spanyol vendégkutatót fogadtak 3 hónapos időtartamra. Angus Silver professzor (University College London) kutatócsoportjával teoretikus magyarázatot adtak arra, hogy a kisagyi szemcsesejtretegben milyen arányban szerepelnek a szemcsesejtek, a moha rostok, és miért pont 4 szinaptikus bemenete van egy szemcsesejtnek. Ez utóbbi eredmények szintén a Neuron-ban kerültek közlésre.

*Farmakológiai Osztály*

A kutatócsoport meglévő együttműködései mellett új kollaborációt épített ki Prof. Micaela Morelli (University of Cagliari) kutatócsoportjával, melynek keretében a SE Szerves Vegytani Intézet és a szingapúri Institute of Chemical and Engineering Sciences gyógyszervegyészeivel folytatott együttműködés eredményeként szabadalmaztatott antiparkinzon molekulacsalád krónikus vizsgálatokban is tesztelésre került. Emellett az együttműködés eredménye volt két, közösen szervezett nemzetközi szimpózium is Szingapúrban és Budapesten. Ugyancsak új kollaboráció a müncheni Ludwig-Maximilian Universitaet kutatócsoportjával (prof. Annette Nicke) kialakított együttműködés, melynek keretében GFP-P2X7 egerek közös vizsgálatára kerül sor, illetve két H2020 konzorcium, mindkettő sikerrel jutott túl az első, 2014 őszén kiírt pályázati fordulón.

Egy a zürich-i egyetemmel (UZH, Brain Research Institute, Sebastian Jessberger) folytatott együttműködés eredményeként született egy közös publikáció és keretében sorra került egy meghívott előadás.

*Endokrin Neurobiológiai Osztály*

*Endokrin Neurobiológiai Kutatócsoport*

Egy új kollaboráció keretében Dr. Vincent Prevot laboratóriumával (INSERM, Lille, Franciaország), a nitrogén monoxid jelátviteli rendszer reprodukcióban játszott szerepét kezdték el vizsgálni. Dr. Paolo Giacobinivel (INSERM, Lille, Franciaország) kollaborációban, az emberi gonadotropin-releasing hormont termelő neuronok hippocampus vetületeit tanulmányozzák. Barcelonai munkacsoporttal kialakított új együttműködés keretében (IRB, Barcelona, Spanyolország) gén expressziós vizsgálatokat végeztek el.

*Molekuláris Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

A Manchesteri (Anglia)- és a Murciai (Spanyolország) Egyetemmel való együttműködés hozott publikációs és vendégkutatói látogatás formájában mérhető eredményeket.

*Lendület Integratív Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

Új kollaboráció keretében, Dr. Serge Luquet (BFA - Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative - CNRS UMR 8251, Párizs, Franciaország) laboratóriumával közösen vizsgálták a retrográd transzmitter rendszerek szerepét az NPY energiaháztartásra kifejtett hatásának közvetítésében. Dr. Arshad Khan (University of Texas at El Paso, El Paso, Texas, USA) laboratóriumával közösen térképezték fel az újratáplálás során aktiválódó idegsejt csoportokat és a táplálkozás szabályozásában szerepet játszó peptiderg kapcsolatrendszereket.

*Molekuláris Sejt Metabolizmus Laboratórium*

A Dr. Antonio C. Bianco (Rush Univesity, Chicago, IL, USA) laboratóriumával folytatott együttműködés lehetővé tette a szövet-specifikus D2 génkiütött egerek metabolikus profiljának meghatározását. A THAIM transzgenikus egér létrehozása Dr. Fekete Csaba (MTA KOKI) csoportjával együttműködésben történt.

*Molekuláris és Fejlődés-Neurobiológiai Osztály*

* Az Osztály kutatói a Marie-Curie Initial Training Program keretében aktívan résztvettek külföldi PhD hallgatók képzésében.
	+ Emilia Izak (Bayer, Germany hallgatója) 4 hónapot, Yang Li (NRC Pisa, Italy hallgatója) 1 hónapot dolgozott az Idegi Sejt- és Fejlődésbiológiai Laboratóriumban
	+ Murali Kumarasamy (Indiai PhD hallgató) a Laboratóriumban végezte 2014-ben befejezett, 3 évi PhD kutató munkáját
* Szoros együttműködést alakítottak ki Prof. Victor Puntes munkacsoportjával (Catalan Institute of Nanoscience and Nanotechnology; Barcelona) a nanotoxikológiai vizsgálatok során.
* Kenesei Kata és Murali Kumarasamy PhD hallgatók a Q-Nano együttműködés keretében méréseket végeztek a Dublin University Nanotechnológiai Központjában
* Együttműködés keretében méréseket végeztünk az MTA TTK Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézetében, és az MTA TTK MFA munkatársai a KOKI laboratóriumban és munkatársaink segítségével mérnek sejt-reakciókat.
* Folytattuk szoros együtt működésünket a szenzor-fejlesztő MikroVákuum Kft-vel (Budapest)
* Az idegrendszert feltételezetten károsító mezőgazdasági oldószerek idegi sejtekre gyakorolt hatásait a FM KÉKI munkatársai a laboratóriumunkban és munkatársaink segítségével mérték.
* Az Idegi Sejt- és Fejlődésbiológiai Laboratórium vezetője, a Magyar Idegtudományi Társaságot képviseli a FENS-CARE bizottságban (az Európai Idegtudományi Fórum állatkísérleti etikai bizottsága).
* A laboratórium nyári gyakorlatra fogadta Alex Istrate romániai orvostanhallgatót.
* Az Osztály kutatói „Szinaptikus működés tanulmányozása szuper-rezolúciós eljárásokkal“ témakörben szimpóziumot szerveztek a debreceni International Brain Research Organization Workshop keretében, amelyen kb 400 szakember vett részt.
* Az Osztály kutatói „Szuper-rezolúciós mikroszkópia az idegtudományokban“ címmel szimpóziumot szerveztek az MTA KOKI-ban a Tudomány napja alkalmából 120 szakember részvételével.
* Az Osztály vezetője részt vett a Magyar Idegtudományi Társaság 2015. januári konferenciájának előkészítésében mint programbizottsági tag.
* Az Osztály vezetője részt vett az OTKA idegtudományi zsűri bizottságának munkájában.
* Kutatói együttműködést alakítottak az Immunogenes Kft-vel új idegrendszeri gyógyszercélpontok felderítésére.
* Kutatói együttműködést alakítottak a Nikon Instruments yokohamai központjával szuper-rezolúciós mikroszkópos fejlesztésre.
* Kutatói együttműködést alakítottak az MTA Természettudományi Kutatóközpont a Dr. Drahos László vezette MS Proteomika Kutatócsoporttal új idegrendszeri funkciókban fontos fehérjék azonosítása céljából.
* Kutatói együttműködést alakítottak ki Dr. Horváth Andrással a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs, Technológiai és Bionikai Karán mikroszkópos képalkotási feladatokra alkalmas szoftverfejlesztés céljából.
* Prof. Ben Cravatt csoportjával (Scripps Institute La Jolla, USA) kollaboráció keretében közös projekten dolgoznak.
* Prof. Ken Mackie csoportjával (Indiana University, Bloomington, USA) kollaboráció keretében közös projekten dolgoznak.
* Carolin von Schoultz (University of Zurich, Switzerland) 1 hónapot töltött a laborban közös kísérletek elvégzésével.
* Mihály István (Marosvásárhelyi Egyetem, Erdély) 3 hónapot töltött a laborban Erasmus program keretében.

*Magatartásneurobiológiai Osztály*

A humán agressziós projekt létrehozásában, és a vizsgálatok lefolytatásában a csoport szorosan együttműködött a Belügyminisztérium Nemzetközi Oktatási Központtal; fő együttműködő partner Farkas István ezredes.

A csoport 2014 folyamán az alábbi külföldi kutatócsoportokkal működött együtt közös kutatási projektek megvalósításában: Brain Mind Institute, Lausanne, Svájc; vezető együttműködő partner: Carmen Sandi); Department of Biosciences, University of Helsinki, Finnország (vezető együttműködő partner: Kai Kaila); Laboratory of Experimental Endocrinology, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Szentpétervár, Oroszország (vezető együttműködő partner: Ludmila P Filaretova); Neuroscience Center, University of Helsinki, Finnország (vezető együttműködő partner: Eero Catrén); Preclinical Pharmacology Section, National Institute on Drug Abuse, Baltimore, USA (vezető együttműködő partner: Steve R. Goldberg).

**IV. fejezet A 2014-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok bemutatása**

A KOKI felfedező és (kisebb részt) fejlesztő kutatási tevékenységét 2014-ben számos hazai és külföldi támogatótól elnyert pályázati forrás finanszírozta.

Ebben az évben a működő 23 OTKA támogatású kutatási projektből 1 új kutatási program indult el, kettő pedig 2015-ben fog megkezdődni. 9 Innovációs Alapból támogatott projektünk működött 2014-ben, melyek közül kiemelendő az ebből a forrásból igen eredményesen működő Nemzeti Agykutatás Program. Az MTA „Lendület” programból már hat „Lendület kutatócsoport” működik az Intézetben. MTA posztdoktori kutató programja keretén belül négy kutató alkalmazása és munkája vált lehetővé. Szintén az MTA-nak köszönhető, hogy szlovák és szerb kutatóintézeti együttműködést tarthatunk fent.

Saját források és akadémiai infrastruktúra-fejlesztési pályázatokon elnyert jelentős források tették lehetővé egy korszerű metabolikus laboratórium és új, megnagyobbított víruslaboratórium, valamint egy 2 photon in vivo imaging laboratórium kialakítását.

Az EU keretprogramból (FP7) összesen nyolc intézeti kutatási program kap finanszírozást: egy Starting és két Advanced ERC Grant projekt, két európai kutatási konzorciumi keretben működő projekt, két Marie Curie program szerint működő projekt, illetve a FET Flagship programból támogatott Human Brain Project. A Svájci hozzájárulásból egy projekt működik. A Wellcome Trust összesen négy granttel támogatta az intézeti kutatásokat 2014-ben, melyek közül hármat további támogatásban és hosszabbításban részesítettek. Külföldi egyetemi kollaborációnak köszönhetően egy új kutatás indult.

A gyógyszergyári együttműködések is jelentős kutatási projekteket finanszíroztak (2014-ben 3 új kutatási szerződéssel bővült az eddigi együttműködés az intézet és a Richter között). A különböző MTA-s, egyetemi, gyógyszergyári témapályázatok nagyban hozzájárultak a hallgatók kutatási projektekben való sikeres részvételéhez, szakmai fejlődéséhez.

A Nemzeti Agykutatási Program A Alprogramja 7 kutatási projektet működtet az intézetben.

**V. fejezet A 2014-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk**

Andrásfalvy BK Galiñanes GL Huber D Barbic M Macklin JJ Susumu K Makara JK et al: Quantum dot-based multiphoton fluorescent pipettes for targeted neuronal electrophysiology. Nature Methods, 11:1237-1241 (2014)

Barthó P Slézia A Mátyás F Faradzs-Zade L Ulbert I Harris KD Acsády L: Ongoing Network State Controls the Length of Sleep Spindles via Inhibitory Activity. Neuron, 82: 1367–1379 (2014)

Veres JM, Nagy GA, Vereczki VK, Andrási T Hájos N: [Strategically Positioned Inhibitory Synapses of Axo-axonic Cells Potently Control Principal Neuron Spiking in the Basolateral Amygdala.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25471561) J Neuroscience,34:16194-206 (2014)

Schlingloff D Káli S Freund TF Hájos N Gulyás AI: Mechanisms of sharp wave initiation and ripple generation. J.Neuroscience, 34: 11385–11398 (2014)

Karlocai MR Kohus Z Kali S Ulbert I Szabo G Mate Z et al: Physiological sharp wave-ripples and interictal events in vitro: what's the difference?Brain, 137:463-485 (2014)

Brunner J Neubrandt M Van-Weert S Andrási T Kleine Borgmann FB Jessberger S Szabadics J: Adult-born granule cells mature through two functionally distinct states. *eLIFE* e03104 (2014)

Horváth G Gölöncsér F Csölle C Király K Andó RD Sperlágh B et al: Central P2Y12 receptor blockade alleviates inflammatory and neuropathic pain and cytokine production in rodents. Neurobiol Dis, 70:162-78 (2014)

Sperlágh B Illes P: P2X7 receptor: an emerging target in central nervous system diseases. Trends Pharmacol Sci, 35:537-47 (2014)

Sárvári M Kalló I Hrabovszky E Solymosi N Berchtold N Cotman C and Liposits Z: Targeted profiling reveals increased expression of complement and macrophage-associated genes in the hippocampal formation after menopause. Plos One, e88540 (2014)

Polyak A Ferenczi S Denes A Winkler Z Kriszt R Pinter-Kubler B Kovacs KJ: The fractalkine/Cx3CR1 system is implicated in the development of metabolic visceral adipose tissue inflammation in obesity. Brain Behavior And Immunity, 38: 25-35 (2014)

Egri P Gereben B: Minimal requirements for ubiquitination-mediated regulation of thyroid hormone activation. J Mol Endocrinol, 53(2):217-26 (2014)

Fekete C Lechan RM: Central Regulation of Pituitary-Thyroid Axis Under Physiological and Pathophysiological Conditions. Endocrine Rewievs, 35:(2) 159-194 (2014)

Hegyi B Kornyei Z Ferenczi S Fekete R Kudlik G Kovacs KJ et al:

Regulation of Mouse Microglia Activation and Effector Functions by Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells And Development, 23:(21) 2600-2612 (2014)

Izak-Nau E Kenesei K Murali K Voetz M Eiden S Puntes VF et al:

Interaction of differently functionalized fluorescent silica nanoparticles with neural stem- and tissue-type cells. Nanotoxicology,  8:(1) 138-148 (2014)

Horvath E Woodhams SG Nyilas R Henstridge CM Kano M Sakimura K et al:

Heterogeneous presynaptic distribution of monoacylglycerol lipase, a multipotent regulator of nociceptive circuits in the mouse spinal cord. EJ Neuroscience, 39:(3) 419-434  (2014)

Ramikie TS Nyilas R Bluett RJ Gamble-George JC Hartley ND Mackie K et al:

Multiple mechanistically distinct modes of endocannabinoid mobilization at central amygdala glutamatergic synapses. Neuron, 81:(5) 1111-1125 (2014)

Fodor A Barsvari B Aliczki M Balogh Z Zelena D Goldberg SR Haller J: The effects of vasopressin deficiency on aggression and impulsiveness in male and female rats. Psychoneuroendocrinology, 47:141-50 (2014)

Haller J Raczkevy-Deak G Gyimesine KP Szakmary A Farkas I Vegh J : Cardiac autonomic functions and the emergence of violence in a highly realistic model of social conflict in humans. Front. Behav. Neurosci, 8: Art No. 364 (2014)