

## A 2015. ÉVI TUDOMÁNYOS BESZÁMOLÓ

### I. fejezet A kutatóhely fő feladatai 2015-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 kutatómódjának, 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 - gyógyszer-tani, ezen belül molekuláris és celluláris farmakológiai kutatásokkal és módszerek fejlesztésével, endokrin neurobiológiai és molekuláris neuroendokrinológiai kutatásokkal, az agykéreg és a talamusz kutatásával, celluláris neurobiológiai kutatásokkal, molekuláris neurobiológiai és genetikai-továbbá idegi sejtbiológiai kutatásokkal és magatartás neurobiológiai kutatásokkal foglalkoznak.

A főbb területek: a neurotranszmisszió, a sejtprotekción, a hallási, a tanulási és memória-folyamatok, 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 kutadják 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. Új kutatócsoportok alakultak az agyi érkatasztrófák neuroimmunológiai-, és az Alzheimer betegség rendszer-neurobiológiai megközelítésű kutatására.

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 2015 folyamán tervszerűen és ígéretes részeredményekkel működött.

### II. fejezet A 2015-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények II/a alfejezet Kiemelkedő kutatási eredmények

#### *Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

##### *Agykéreg kutatások*

Mivel az idegsejtek közötti kommunikációban központi szerepű akciós potenciálok létrejöttének hátterében ún. küszöb alatti jelenségek állnak azért a csoportban beállították ezek

élő, nem altatott egerekben történő mérését *in vivo* patch clamp elvezetési technikával. Szabadon viselkedő állatokban szilícium-alapú elektródokkal feltárták a hippocampusból a mediális szeptumba visszavezető pálya hatását az utóbbi területen található ritmusgeneráló idegsejtek működésére, illetve a hippocampus aktivitásmintázatainak kialakulására. Részletesen kimérték a hippocampusban a különböző periszomatikus régióban ható gátlósejtek transzmissziójának tulajdonságait eltérő agyi állapotok alatt. A hippocampusCA3 régiója hálózati modelljének vizsgálata azt mutatta, hogy a szinaptikus kapcsolatok hatékonyságának tanulás során megváltozó pontos mintázata hatással lehet nemcsak az idegsejt-populációk részletes aktivitási mintázatára (azaz a kódolásra), hanem az agykérgi hálózatok globális dinamikájára is. Részletes piramisajt-modellek segítségével vizsgálták a különböző feszültségfüggő konduktanciák hatását a dendritikus integrációra, és keretrendszer dolgoztak ki a különböző modellek teljesítményének szisztematikus, kvantitatív összehasonlítására. Részletesen vizsgálták a median raphe sejt típusainak eloszlását, azok kapcsolatrendszerét előagyi pl. hippocampalis régiókkal, illetve szinapszisaik tulajdonságait. Kimutatták, hogy genetikailag absance epilepsziás patkánytörzsben is történnek hasonló változások, mint amit emberi temporális lebeny eredetű epilepsziában (TLE) leírtak. Nevezetesen, a hippocampus legérzékenyebb interneuron típusa, a calretinin tartalmú sejtek száma lecsökken. Kéregben nem történt ilyen változás.

Hasznosíthatóság: Az eredmények megmagyarázzák, egyes absance epilepsziás betegekben miért fordulhatnak elő TLE-re jellemző rohamok. Szkirozfrén betegekben egyes elsődleges motoros kérgi neuronok érzékenységét mutatták ki, mely a betegekben kimutatott mozgás-kivitelezési problémák háttere lehet.

#### *Thalamus kutatások*

Felfedeztek egy új gátlópályát, ami az agytörzsben ered és szelektíven beidegzi a thalamusz nevű agyterület intralamináris nevű magcsoportját. Ez a terület alapvető fontosságú, a mozgásszervezésben, az öntudat megtartásában és a fájdalom közvetítésében. A gátlópálya szerveződése rendkívül hasonló egérben és emberben. A gátlópálya szelektív aktiválása lézerfény segítségével (optogenetika) egérben az állat mozdulatlanságához vezet.

Hasznosíthatóság: Az eredmények új célpontot jelölnek ki a fájdalomcsillapításban, altatók illetve antiepileptikumok fejlesztésében.

#### *Celluláris idegéletani kutatások*

A Lendület Celluláris Idegéletani Laboratórium kombinált élettani és molekuláris neuroanatómiai kísérletekkel bebizonyította, hogy az idegsejt axon végződésen található CB1 receptorok számából nem lehet következtetést levonni az általuk kiváltott hatás mértékét illetően; azaz, hogy milyen mértékben csökkentik az ingerületátvivő anyagok felszabadulását.

#### *Hálózat-idegéletani kutatások*

Elsőként határozták meg az érzelmi memórianyomok kialakulásában kulcsszerepet játszó amygdala magokban, hogy a serkentősejtek ún. periszomatikus régióját milyen típusú gátlósejtek idegzik be. Kvantitatív analízisük feltárta a periszomatikus régiót beidegző három gátlósejt típus és a serkentő idegsejtek közti kapcsolódási törvényszerűségeket, a konvergencia- és divergencia-viszonyokat.

Hasznosíthatóság: Az eredményeik segítenek megérteni a memórianyomok kialakulását szabályozó szinaptikus gátlás strukturális eredetét.

#### *Idegi jelátvitel kutatások*

Patkány hippocampális CA1 piramisajtsejteken kimutatták, hogy a periszomatikus dendritek disztális szakaszain már néhány egymáshoz közeli szinapszis összehangolt aktivitása is

jelátvitelük kooperatív hosszú távú erősödéséhez vezet, amely független a dendrit regeneratív működésétől. Ez a plaszticitási mechanizmus strukturált szinaptikus beidegzési mintázathoz vezethet és elősegítheti aktív dendritikus integrációs mechanizmusok kialakulását.

### *Gyógyszerkutató Osztály*

#### *Gyógyszerkutatások*

Post hoc anatómiailag azonosított hippokampális GABAerg interneuronok preszinaptikus Ca<sup>2+</sup> dinamikáját vizsgálták. Anatómiai és elektrofiziológiai tulajdonságaik alapján elkülönített három csoport összehasonlításában jelentős különbségeket találtak amely magyarázatot nyújt ezen neuronok plaszticitásban játszott szerepére (Eur. J. Neurosci 1-12, 2015, doi:10.1111/ejn.13131).

Hasznosíthatóság: Gyógyszerkutatás, új gyógyszerek kifejlesztése

#### *Molekuláris Farmakológiai kutatások*

Kifejlesztettek egy új, több támadásponton ható, (hetero)arylalkenylpropargylamin gyógyszerjelölt molekulacsaládot a Parkinson kór kezelésére. A molekulacsalád szelektíven és hatékonyan gátolja a dopamin metabolizmusáért felelős patkány és humán MAO-B enzimet és ezáltal fokozza a dopamin biológiai hozzáférhetőségét, emellett neuroprotektív hatása is van. Ez utóbbi hatás a mitokondriális diszfunkció talaján kialakuló oxidatív stressz hatására felszaporodó patológiás dopamin kiáramlás és az abból keletkező toxikus dopamin metabolitok képződésének gátlásán alapszik. A tesztvegyületeket patkánygyóból izolált, illetve humán rekombináns MAO-B enzim aktivitás irányában, továbbá 6-hidroxidopaminnal és rotenonnal kezelt PC12 sejteken tesztelték. A leghatékonyabb molekulákat in vitro és in vivo toxin által indukált állatkísérletes Parkinson modellekben is megvizsgálták. A tesztvegyületek gátolták az oxidatív stressz által kiváltott kóros dopamin felszabadulást és a toxikus dopamin kinon képződést rotenonnal előkezelt patkány striatum szeleteken és visszafordították a dopaminerg rostok degenerációját; kivédtek az MPTP által kiváltott nigrostriális dopamin depléciót, motoros tüneteket és javították a túlélést akut, szubkrónikus és krónikus Parkinson egérmodellekben. Az eredmények azt sugallják, hogy a kóros dopaminerg transzmisszió több támadásponton történő befolyásolása eredményes stratégia lehet a neurodegeneráció lassítására.

Hasznosíthatóság: Az újfajta hatásmechanizmusú antiparkinson molekulacsaládot szabadalmaztatták, a fejlesztés jelenlegi fázisában az eredmények publikálása történt meg. A gyógyszerjelölt molekulák további fejlesztéséhez tökeerős ipari partnerek bevonását tervezik.

#### *Celluláris neurofarmakológiai kutatások*

Kimutatták, hogy az analóg információ, például a szomatikus membránpotenciál, befolyásolja a dendritikusan visszaterjedő akciós potenciálok alakját és az általuk kiváltott helyi kalcium beáramlást. Tehát a dendritikus akciós potenciálok nem csak egységes digitális (időzítés) jelek, hanem hibrid szignálnak tekinthetőek, amelyek a sejtek általános (analóg) állapotát is megbízhatóan tükrözik. Ez az eddig ismeretlen tulajdonság alapvető jelentőségű az idegi kódolás megértéséhez.

### *Endokrin Neurobiológiai Osztály*

#### *Endokrin neurobiológiai kutatások*

Gén expressziós módszerek alkalmazásával kimutatták, hogy a reprodukciót szabályozó GnRH idegsejtek működése szexuális dimorfizmust mutat. Emberi hypothalamus szövetminták immunhisztokémiai tanulmányozásával feltérképezték a szaporodást szabályozó kisspeptin

idegsejtek neuropeptid tartalmát. Patkány menopauza modellből származó hippocampus minták molekuláris elemzésével megállapították, hogy az agyterület számos génjének expressziója nagyfokú ösztrogén-érzékenységet mutat. Hím egér pubertás modell tanulmányozásával azonosították az arcuatus idegmag mindazon génjeit, melyek expressziója fejlődéstani változást mutatnak és szerepet játszhatnak a nemi hormon szekréció pubertás során bekövetkező növekedésében.

#### *Molekuláris neuroendokrinológiai kutatások*

Kimutatták, hogy a magas zsírtartalmú diéta hatására egerekben a barna zsírszövet szerkezete és működése megváltozik, emelkedik a benne előforduló makrofágok mennyisége, melyek gyulladáshoz vezető citokineket termelve hozzájárulnak az elhízással kapcsolatos metabolikus gyulladás kialakulásához. Feltárták a fraktalkin szignalizáció szerepét a fehér vérszövet barna zsírszövetbe való bevonásába. Az endokrin diszruptor vegyületek kutatása során felfedezték, hogy a mikotoxin zearalenon és a fogamzásgátlókban használt etinil ösztadiol előre hozzá a pubertás idejét, mely folyamatot a GnRH neuronok kisspeptinerg beidegzésének megnövekedése jellemzi.

#### *Integratív neuroendokrinológiai kutatások*

Tanulmányozták az újra táplálás során aktiválódó neuronsoportok kapcsolatrendszerét és kimutatták a centrális amygdala szerepét az újra táplálás során létrejövő jóllakottság kialakulásában. Kimutatták az agytörzsi felszálló glycinerg pálya szerepét a hypophysiotrop TRH idegsejtek szabályozásában és feltárták a TRH idegsejteket beidegző glycinerg idegsejtek eredetét. Leírták a kettes-típusú dehidrogenáz enzim emberben előforduló örökléstanos módosulatának hatását az enzim intracelluláris lokalizációjára. Elkezdtek egy új peptid fragmentum gyógyászati célra történő alkalmazásának nemzetközi szabadalmaztatását. Kimutatták a lokális pajzsmirigyhormon hatás mérésére létrehozott „THAI” transzgenikus egérvonal alkalmazhatóságát fiziológiás és pathofiziológiás hatásokra kialakuló lokális pajzsmirigyhormon hatás változások mérésére. Megkezdtek a modell nemzetközi szabadalmaztatását.

#### *Molekuláris sejt metabolizmus kutatások*

Tanulmányozták a hypothalamikus pajzsmirigyhormon aktiváció szabályozásának sajátosságait és a kettes-típusú dehidrogenáz enzim emberben előforduló genetikai módosulatának funkcionális következményeit. Ezzel kapcsolatban megállapításokat tettek a pajzsmirigyhormon szubsztitúcióban részesülő betegek egyes csoportjaiban észlelhető tünetek kialakulását illetően. Rámutattak az agyi pajzsmirigyhormon transzportjáért felelős fehérjék szintjének változására fertőzőes állapotokban. Összefoglaló cikkben tárgyalták a pajzsmirigyhormon hiányos állapot és a pajzsmirigyhormonok metabolizmusának összefüggéseit. Befejezték az előző évben létrehozott pajzsmirigyhormon jelátvitel mérésére alkalmas „THAI” transzgenikus egérvonalak jellemzését és megkezdtek a modell nemzetközi szabadalmaztatását.

Hasznosíthatóság: Az ösztrogén hippocampális hatásainak megismerése elméleti háttérrel teremt az ösztrogén pótlás kognitív folyamatokra gyakorolt jótékony hatásainak megismeréséhez és kiaknázásához. A létrehozott THAI egér modell lehetőséget nyit az igen jelentős populációt érintő pajzsmirigyhormon pótlás optimalizálására és elősegíti szövet és receptor specifikus pajzsmirigyhormon analógok fejlesztését. Az elért eredmények hozzájárultak a hypothyreózisban alkalmazott pajzsmirigyhormon pótló terápia során egyes betegekben kialakuló tünetek idegrendszeri hátterének jobb megértéséhez.

*Molekuláris neurobiológiai kutatások*

A csoport kutatói egy új szuper-rezolúciós eljárást dolgoztak ki nanométeres pontosságú molekuláris vizsgálatokra az idegszövetben, amely alkalmas a szuperrezolúciós mikroszkópos és a hagyományos fluoreszcens mikroszkópos képek párhuzamos analizésére (Dudok et al., 2015), valamint feltárták, hogy a szinaptikus endokannabinoid rendszer tónusos szabályozásának legalább három nagyrészt egymásra épülő szintje létezik. A ligand-független konstitutív receptor aktivitás elsődleges játszik az ingerületátvivő anyag felszabadulásának szabályozásában, amelyet kiegészít a 2-AG endokannabinoid jelmolekula tónusos felszabadulása a posztszinaptikus sejtekből és a 2-AG másodlagos hatása a CB1 kannabinoid receptorokon. A 2-AG hírvivő termelődését pedig egy másik endokannabinoid az anandamid szabályozza a TRPV1 ioncsatornákon keresztül (Lee et al. 2015).

Hasznosíthatóság: képanalizáló szoftverek fejlesztése (együttműködés: Nikon) és endocannabinoid rendszert célzó gyógyszerek fejlesztése.

*Neuroimmunológiai kutatások*

A csoport tagjai megvizsgálták a gyulladáshoz vezető folyamatok szerepét a cerebrális iszkémia során fellépő agyi károsodás kialakulásában. Ennek érdekében kifejlesztettek egy új experimentális „remote filament” stroke modellt és Rózsa Balázs kutatócsoportjával együttműködve beállítottak egy új két-foton mikroszkópiás módszert, mely genetikailag kódolt  $Ca^{2+}$  szenzorok és transzgenikus reporter egerek segítségével lehetőséget ad a neuronális excitotoxicitás, depolarizációs hullámok és a mikroglia aktivitás együttes vizsgálatára cerebrális iszkémia során. Ezzel és egy szelektív mikroglia depléciós technikával megállapították, hogy a mikrogliahiányban mintegy 60%-al megnövekszik az iszkémiát követő agyi sérülés mértéke és szinte teljesen gátolt a depolarizációs hullámok (spreading depolarization) kialakulása in vivo. Megállapították, hogy az AIM2 és NLRP3 inflammaszómák és a jelátvitelükhöz szükséges adaptor fehérjéje, az ASC genetikai deléciónál átlagosan 40%-al csökkentette a cerebrális iszkémiát követő agyi károsodást (Dénes et al 2015). A Semmelweis Egyetem kutatóival közösen kidolgozott SPECT/CT eljárás segítségével megállapították, hogy ez mind a vér-agy-gát sérülést, mind az agyi keringési diszfunkciót szignifikáns mértékben rontja. Idegi őssejt/sejtfejlődés kutatások során megállapították, hogy az embrionális neuroektoderma eredetű őssejtek és belőlük fejlődő idegsejtek nanopartikuláriumokkal nem károsíthatók, inert anyagú (polisztirol) nano-részecskéket jelentős mértékben nem, de kötődő lipopoliszaccharidokat jelentős mértékben felvesznek, ami azok károsodásához vezetnek. Ezzel szemben a differenciálódott idegsejtek LPS-szennyezett részecskéket sem vesznek fel (Murali et al., 2015). Kimutatták továbbá, hogy az embrionális idegi őssejtek és az idegsejtek anyagcsere mechanizmusai is jelentősen eltérnek. Az őssejtek főként aerob glikolízisből, míg az idegsejtek alapvetően a mitokondriális oxidáció folyamataiból nyernek energiát. Megállapították továbbá optogenetikailag módosított, fényérzékeny kation-csatornákat hordozó idegi őssejt-vonalak segítségével, hogy a bioelektromos stimuláció az őssejtek motilitását nem befolyásolja, a fejlődésre in vitro elkötelezett idegi progenitor sejtek migrációs aktivitását megnövelte, míg az idegi előalak-sejtek vándorlását gátolta.

Hasznosíthatóság: Gyógyszergyártás (együttműködés: PLEXXIKON és a Roche), klinikai diagnosztikai eszközök kifejlesztése. Molekuláris Neurobiológiai kutatások:

## *Magatartásneurobiológiai Osztály*

### *Magatartásélettan és stressz kutatások*

Létrehozták a korai stresszorok szociális viselkedési, endokrin, és idegéletani következményeinek egységes rendszerét. Elsőként írták le az egér elleni predátoros agresszió háttérében álló idegrendszeri mechanizmusokat, és összehasonlították azt a rivalizáló (fajtársak elleni) agresszió idegrendszeri háttérével. Elsőként írták le a 2-arachidonoylglycerol által mediált endocannabinoid jelátvitel szerepét az agresszív viselkedésben. A vazopresszin neurotranszmisszió endokrin és viselkedési hatásait vizsgálva leírták az epigenetikai faktorok szerepét a krónikus vazopresszin-hiány által előidézett skizofrénia-szerű viselkedési zavarok létrejöttében, és a vazopresszin szerepét a korai életkorokban jelentkező szorongásban, és annak interakcióját a GABAerg rendszerrel. Kimutatták továbbá, hogy a korai életkorokban elszenvedett stresszorok hosszú távú hatását a vazopresszin hiány ellensúlyozza, és azt, hogy a hatásért centrális/neurotranszmissziós, és nem perifériás/hormonális hiány felelős.

Hasznosíthatóság: Bár az eredmények konkrét gazdasági hasznosítására nem került sor, az osztály a 2015. év folyamán társadalmilag jelentős eredményeket ért el, nevezetesen a stressz és szociális viselkedés kutatása terén.

## **II/b alfejezet (Tudomány és társadalom)**

### *Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Az új gátlópályával kapcsolatos felfedezésük széleskörű nyilvánosságot kapott. Több mint 50 TV, rádió illetve hírportál közölt riportokat illetve hosszabb rövidebb összefoglalásokat az eredményekről és azok jelentőségéről. Előadásokat tartottak az optogenetika lehetőségeiről az idegtudományban a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság 47. Kongresszusán (Szegeden), a Semmelweis Genomikai Hálózat sorozatában illetve a XXXII. Epileptológiai Továbbképző Munkakonferencián Győrött. Az alvással kapcsolatos eredményeikről beszámoltak az MTA székházában az Europea Academia ülésén illetve a Prof. Halász Péter 80 éves születésnapjára rendezett ünnepi ülésen. Ugyanitt előadást tartottak „Optogenetika: fotonok, idegsejtek, gondolatok.” címmel a Fény Nemzetközi Éve rendezvénysorozat keretében gimnazistáknak. Rendszeresen tartanak ismeretterjesztő előadásokat művelődési házakban, média eseményeken, gimnáziumokban országszerte. Ismeretterjesztő cikket közöltek a National Geographic magyar kiadásában. Cikket írtak a Természet Világa folyóiratba az általuk kifejlesztett fluoreszcens üvegelektrodák elvéről és tulajdonságairól. A World Science Forum keretében ugyanezt a témát bemutatták a hazai innováció fejlődéséről szóló kiállításon. A gimnáziumi tanulók számára kiírt Cajal-pályázatot bíralták és egy helyezést elért tanulót oktattak a nyári szünetben.

### *Gyógyszerkutatási Osztály*

Az intézet kutatói által publikált legkiemelkedőbb kutatási eredményekről az elmúlt év minden hónapjában jelent meg egy-egy rövidebb cikk vagy interjú az intézet magyar nyelvű honlapján. A tudományos kutatók utánpótlását, a kutatómunkában résztvevő legkiválóbb diákkörösöket díjazó Kuffler Alapítvány székhelye szintén a KOKI. Az alapítvány díjára egész Közép-Európából lehet pályázni. Az angol nyelvű honlapján megjelent három Kuffler ösztöndíjjal készült interjú az alapítvány nyújtotta lehetőségekre hívja fel a figyelmet.

Az intézetben folyó kutatásokkal kapcsolatos témákról a Magyar Kémikusok Lapjában és a Természet Világában jelent meg cikk, s ez utóbbi folyóirat az intézet vezetői kutatói közül többel is közölt interjút.

#### *Endokrin Neurobiológiai Osztály*

Az elhízás és az ezzel kapcsolatos metabolikus szindróma Magyarországon is népbetegségnek számít. Az elhízással kapcsolatos szövődmények jelentős részéért a metabolikus gyulladás felelős, ezért a felfedezett mechanizmus az elhízás kezelésében nyit új lehetőséget. Az endokrin működéseket megzavaró anyagokkal - az élelmiszer- és gyógyszeripari tevékenységgel kapcsolatban - szervezetünk egyre nagyobb valószínűséggel találkozik. Ezen anyagok hatásmechanizmusának megértése és a környezetből történő kivonása fontos egészségvédelmi cél.

#### *Molekuláris és Fejlődés Neurobiológiai Osztály*

Megszervezték az Agykutatás Napja rendezvényt Budapesten. Ennek és a Tudomány napja program keretében az Osztály több kutatója nyílt előadásokat tartott egyetemeken és gimnáziumokon, valamint számos középiskola vett részt laborlátogatásokon, hogy megismerkedjen az Osztályon folyó tudományos munkával. 2015-ben vezető nemzetközi szaklapokban publikált kutatásainkkal kapcsolatban nyilatkoztak különböző TV-s, rádiós, nyomtatott és online médiának (Kossuth Rádió, Hír TV, MTVA, Metropol, Index.hu). Részt vettek az összejt-felhasználás törvényi szabályozását vizsgáló európai EuCellLex konzorcium műhelymunkájában (Közép-Európai Egyetem meghívására), valamint előadásokat tartottak a sejtpótlás/összejt felhasználás kérdéseiről az orvos továbbképzés programjaiban (Gyermekgyógyász; Gyermek Ideggyógyász).

#### *Magatartásneurobiológiai Osztály*

A kutatócsoport fő érdeklődési területe a stressz és a viselkedés kapcsolata, amelynek keretén belül elsősorban a korai életkorokban jelentkező, de egész élettartamra kiható stressz-faktorokkal foglalkoznak. A kutatás társadalmi jelentőségét az a kapcsolat teremti meg, amely a korai stresszorok és a felnőttkorban jelentkező pszichiátriai zavarok között a társadalomban fennáll. Kutatásaik részben azokra az idegrendszeri mechanizmusokra koncentrálnak, amelyek ezt a kapcsolatot megteremtik, részben olyan farmakológiai vizsgálatokat folytatnak, amelyek alapjául szolgálhatnak új kezelési eljárások kidolgozásának.

A csoport rendszeresen folytat tudományos ismeretterjesztő munkát. Az Agykutatás Napja alkalmával az osztály munkatársai létrehoztak egy „Viselkedés-vizsgáló Játsszóház”-at, ahol diákok és felnőttek részére lehetőséget biztosítottak arra, hogy szakképzett kutatók vezetésével maguk végezzenek állati viselkedést tanulmányozását szolgáló kísérleteket, illetve egyszerű mérésekkel saját viselkedési reakcióikat elemezhesék. Ugyancsak a tudományos eredmények és tudományos gondolkodás disszeminációjának keretében a csoport rendszeresen foglalkozik egyetemistákkal; a 2015-ös évben 9 tudományos diákköri munkát vezettek.

### **III. fejezet Hazai és nemzetközi K+F kapcsolatok 2015-ben**

#### *Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

A svájci École Polytechnique Fédérale de Lausanne egyetemen működő Blue Brain Projecttel együttműködve fejlesztettek keretrendszer neurális modellek viselkedésének automatikus validációjára, összehasonlítására és optimalizációjára. Meglátogatták a New York University, Neuroscience Institute és a Columbia University, Department of Neuroscience laborjait tudományos együttműködés keretében. Kutatócserével együtt járó kollaborációt folytatnak a Department of Anatomy and Neuroscience, School of Medicine, Autonoma University (Madrid) kutatóival a középvezetési talamusz magvakkal kapcsolatban. Új kollaborációt kezdeményeztek a Brain Plasticity Unit, CNRS UMR8249, ESPCI-ParisTech, PSL Research University-vel (Paris), ami közös H2020, FLAG ERAgrant elnyeréséhez vezetett. Aktív

kollaborációs munkát folytattak az Innsbrucki Egyetemmel (Ausztria), a Valenciái Egyetemmel (Spanyolország) és a Neurocentre Magendie-vel (Bordeaux, Franciaország). Kollaborációt folytattak a Janelia Research Campus-szal (Ashburn, VA, USA) optogenetikai stimulációval kombinálható üvegelektrodák fejlesztésére valamint a University College London munkatársaival.

#### *Gyógyszerkutató Osztály*

A halláskárosodással járó fokozott zajérzékenység hátterében húzódó molekuláris folyamatokat vizsgálták az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet és a párizsi Pasteur Intézet tudósai. A kutatásokról, amelyek elvezethetnek a halláskárosodás kezelésére szolgáló gyógyszer kifejlesztéséhez, a Cell (163: 894-906, 2015) folyóiratban jelent meg tanulmány.

A Richter Gedeon Gyógyszergyárral való együttműködésben vizsgálták a Cavinton hatását a tanulásban fontos szerepet játszó GABAergic interneuronok elektrofiziológiai tulajdonságaira. Vizsgálták a cariprazine hatását a neurotranszmitterek felszabadulására, valamint a hippocampus internuronjainak Ca<sup>2+</sup> dinamikájára.

Posztdoktori ösztöndíjjal egy angol vendégkutató, önkéntesként pedig egy olasz vendégkutató dolgozott a Molekuláris Farmakológiai kutatócsoportban. Új együttműködés létesült az Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg kutatóival, valamint interdiszciplináris bioanalitikai tárgyú együttműködést indítottak a CNR római, Istituto di Ricerca sulle Acque, IRSA intézetének kutatóival.

#### *Endokrin Neurobiológiai Osztály*

Az INSERM-mel (Lille) kollaborációban, az emberi gonadotropin-releasing hormon termelő neuronok fejlődését vizsgálták. A beszámoló évében publikált microarray vizsgálatokat barcelonai munkacsoporttal kialakított együttműködés keretében végezték (IRB, Barcelona.). Murciai Egyetemmel (Spanyolország) való együttműködés publikációs és vendégkutatói látogatás formájában hozott mérhető eredményeket. A hazai kutatóhelyek közül a Semmelweis Egyetem különböző tanszékeivel, a Szent István Egyetem, valamint a Debreceni Egyetem Biotechnológiai Tanszékével végeztek közös kísérleti munkát.

A Tufts Medical Center (Boston, MA, USA) laboratóriumával folytatott együttműködés hozzájárult a fertőzés hatására kialakuló agykérgi pajzsmirigyhormon metabolizmus változás jellemzéséhez. Ez az együttműködés segítette elő a gyakori kettes-típusú dehidáz polimorfizmus szerepének feltárását. A SE Szentágotthai János Laboratóriumával folytatott kollaborációs munka tette lehetővé egy új peptid fragmentum gerincvelői hatásának jellemzését.

A Rush University (Chicago, IL, USA) laboratóriumával folytatott együttműködés lehetővé tette a hypothalamikus pajzsmirigyhormon aktiváció sajátosságainak feltárását.

#### *Molekuláris és Fejlődés Neurobiológiai Osztály*

Az osztály vezetője részt vett a Magyar Idegtudományi Társaság 2015. januári konferenciájának előkészítésében, mint programbizottsági tag, valamint az OTKA idegtudományi zsűri bizottságának munkájában.

A Neuroimmunológia Kutatócsoport vezetője részt vett az OTKA nagy költségigényű pályázatokat értékelő bizottságának munkájában.

A Molekuláris Neurobiológia Kutatócsoport a Scripps Institute-tal (La Jolla, USA) kollaboráció keretében közös projekten dolgoznak.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékkel együttműködést folytatnak az endocannabinoid rendszer által termelt lipidek tömegspektrometriás mérésére.

A Stanford University-vel (USA) együttműködve vizsgálja a kozmikus háttérsugárzás lehetséges hatásait az endokannabinoid rendszer működésére.

Az Inmed (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée), INSERM egy kutatócsoportjával közösen tanulmányozza az endokannabinoid rendszer szerepét a Fragile X mentális retardációban.

A Marosvásárhelyi Egyetem (Erdély) egy kutatója 2 hónapot töltött a Molekuláris Neurobiológia Kutatócsoportnál Erasmus program keretében.

A Molekuláris Neurobiológia Kutatócsoport kutatóvendége volt az Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED I.R.C.C.S (Campania, Olaszország, 1 hónap) két munkatársa.

A Neuroimmunológia Kutatócsoport kutatási együttműködésben vizsgálja a centrális és perifériás gyulladási folyamatokat SPECT/CT segítségével a Semmelweis Egyetem Biofizika Tanszékével.

A Neuroimmunológia Kutatócsoport a mikroglia-neuron interakciókat in vivo két-foton mikroszkópia segítségével vizsgálja az MTA KOKI Két-foton Laboratórium munkatársaival együttműködésben.

Humán poszt-mortem agyszöveteken vizsgáljuk a stroke-ot követő gyulladási folyamatokat kollaborációban a Debreceni Egyetem Neurológia.

Agyszövetből történő teljes transzkriptom szekvenálást végzünk az UD-GenoMed KFT-vel Debrecenben.

Kutatási együttműködést végzünk a PTE egyik kutatócsoportja a centrális és perifériás gyulladási fehérjék kvantitatív meghatározása terén.

A gyulladási folyamatok szerepét neonatális asphyxia a SE, I. sz Gyermekklinika, valamint a KOKI Matartásneurobiológia Osztályával közösen vizsgáljuk.

A KOKI Agykéreg Kutatócsoportjával együttműködésben kortikális és hippokampális agysejteken vizsgáljuk a mikroglia-neuron interakciók molekuláris mechanizmusait.

A Richter Gedeon RT számára intracelluláris jelátviteli útvonalak kvantitatív meghatározását végezzük.

A Neuroimmunológia Kutatócsoport vezetője Visiting Scientist a University of Manchester-en (UK) és számos manchesteri kutatócsoporttal tart fent együttműködést a neuroinflammatorikus folyamatok vizsgálata terén: Faculty of Life Sciences, University of Manchester, UK.

A cerebrális iszkémiát követő agyi gyulladási folyamatok és vérlemezkék-mediálta gyulladás szerepét vizsgáljuk együttműködésben a Laboratory of Inflammation and Nervous System Diseases, Mario Negri Institute, Milan, Italy kutatóival.

Neonatális asphyxia és mikroglia-neuron interakciók mechanizmusait vizsgáljuk Prof. Kai Kaila kutatócsoportjával.

A stroke-ot követő konnektivitás változásokat és a gyulladási folyamatok ebben betöltött szerepét vizsgáljuk a Munich Cluster for Systems Neurology (Munich, Germany) kutatócsoportjával együttműködésben

A mikroglia szelektív deplécióját lehetővé tevő farmakológiai eljárást kifejlesztő gyógyszergyárral (PLEXXIKON, USA) a mikroglia-neuron interakciók szerepét vizsgáljuk egészséges agyban és cerebrális iszkémia során.

A Roche-al együttműködésben a mikroglia toborzás molekuláris mechanizmusait vizsgáljuk.

Nemzetközi OTKA pályázat keretében német és magyar Partnerekkel vizsgáljuk az agyba beültethető implantátumok optimális – aktív szöveti regenerációt biztosító, hegesedést gátló – határfelületeink kialakítását

A Semmelweis Egyetem Orvosi Biokémiai Intézetével kollaborációban vizsgáljuk az összejtől idegsejt-alakulás biokémiai feltételeit.

A NanoToes EU projekt keretében vizsgáltuk – jelenleg a tanulságokat áttekintő összefoglaló cikket készítjük – a nano-részecskék idegszöveti sejtekre gyakorolt hatásait.

### *Magatartásneurobiológiai Osztály*

A csoport 2015 folyamán az alábbi hazai és külföldi kutatókkal működött együtt közös kutatási projektek megvalósításában: AG Neuroendokrinologie & Verhalten, Institut für Biochemie und Zellbiologie, Otto-von-Guericke-Universität, (Magdeburg, Germany); MTA Szegedi Biológiai Központ; Max-Planck-Institut für Psychiatrie (Munich, Germany); Brain Mind Institute (Lausanne, Svájc); Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Semmelweis Egyetem (Budapest)

## **IV. fejezet A 2015-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása**

Miközben az Intézet költségvetési támogatása 2015-ben 596,1 millió forint volt, ehhez különféle versenypályázatokon további 1 511,4 millió forintot szerzett. Így különféle MTA pályázatokon (Lendület, fiatal kutatói, Posztdok, infrastruktúra, önrész) 523,3 millió forintot nyert el az Intézet. Az OTKA 102 millió, az NKFI 190,4 millió, hazai vállalkozások – Richter NyRt., Femtonics Kft. – 57,3 millió, külföldi szponzorok 638,4 millió forintot folyósítottak a KOKI számára. Utóbbiból az EU (FP7/H2020/ERC, FET Flagship) 445,7 millióval, a Wellcome Trust, az NIH/UCLA és egyéb külföldi szponzorok 192,8 millió forinttal részesedtek. Pályázati feltételek között az Intézet és kutatói a bázistámogatás több, mint 2,5-szeresét szerezték meg!

Ebben az évben a működő 21 OTKA támogatású kutatási projektből 2015-ben 5 új kutatási program indult el, négy pedig 2016-ban fog megkezdődni. 6 Innovációs Alapból támogatott projektünk működött 2015-ben, ebből egy indult abban az évben. Kiemelendő az igen eredményesen működő Nemzeti Agykutatás Program, amelynek A alprogramja 7 kutatási projektet működtet az Intézetben. 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, szerb és lengyel kutatóintézeti együttműködést tarthatunk fent.

Saját források és akadémiai infrastruktúra-fejlesztési pályázatokon elnyert jelentős források tették lehetővé egy korszerű preklinikai egész állat imaging készülék beszerzését és üzembe állítását.

Az EU keretprogramból (H2020/FP7) összesen hét intézeti kutatási program kap finanszírozást: lezárult a Starting, eredményesen működött a 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 2015-ben, melyek közül hármat további támogatásban és hosszabbításban részesítettek. Működik egy NIH-UCLA támogatásból folyó kutatási program is.

A gyógyszergyári együttműködések is jelentős kutatási projekteket finanszíroztak, 2015-ben 4 kutatási szerződés keretében folyt együttműködés az Intézet és a Richter között. A különböző MTA-s, egyetemi, gyógyszergyári témapályázatok nagyban hozzájárultak a hallgatók kutatási projekteiben való sikeres részvételéhez, szakmai fejlődéséhez.

## **V. fejezet A 2015-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk**

Giber K. Diana M.A. Plattner V. Dugué G.P. Bokor H. Rousseau C. V Maglóczky, Z. Havas L. Hangya B. Wildner H. Zeilhofer H.U. Dieudonné S. Acsády L.: A subcortical inhibitory signal for behavioral arrest in the thalamus. *Nat. Neurosci.*, 18: 562–568. (2015)

Lenkey N, Kirizs T, Holderith N, Mate Z, Szabo G., Vizi E.S, Hajos N, Nusser Z: Tonic endocannabinoid-mediated modulation of GABA release is independent of the CB1 content of axon terminals. *Nature Comm*, 20: 6557-60 (2015)

Szonyi A, Mayer MI, Cserep C, Takacs VT, Watanabe M, Freund TF, Nyiri G The ascending median raphe projections are mainly glutamatergic in the mouse forebrain. *BRAIN STRUCTURE & FUNCTION* 1: Paper 10.1007/s00429-014-0935-1. 17 p. (2015)

Takacs VT, Szonyi A, Freund TF, Nyiri G, Gulyas AI, Quantitative ultrastructural analysis of basket and axo-axonic cell terminals in the mouse hippocampus. *BRAIN STRUCTURE & FUNCTION* 220:(2) pp. 919-940. (2015)

Huleatt P B, Khoo M L, Chua Y Y, Tan T W, ... Gölöncser F, ..., Sperlagh B, et al. Novel arylalkenylpropargylamines as neuroprotective, potent, and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY* 58:(3) pp. 1400-1419. (2015)

Gereben B, McAninch EA, Riberio MO, Bianco AC. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nature Rev Endo* 11(11):642-52 (2015)

Vastagh C, Rodolosse A, Solymosi N, Farkas I, Auer H, Sarvari M, Liposits Z. Differential Gene Expression in Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons of Male and Metestrous Female Mice. *Neuroendocrinology* 102:(1-2): 44-59 (2015)

Joao Pedro Werneck de Castro, Tatiana L. Fonseca, Cintia Ueta, Elizabeth A. McAninch, Sherine Abdalla, Gabor Wittmann, Ronald M. Lechan, Balázs Gereben, Antonio C Bianco. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest* 125(2):769-81 (2015)

Sárvári M , Kalló I , Hrabovszky E , Solymosi N , Rodolosse A , Vastagh C , Auer H , Liposits Z. Hippocampal Gene Expression Is Highly Responsive to Estradiol Replacement in Middle-Aged Female Rats. *Endocrinology* 156:(7) 2632-2645 (2015)

Wittmann G, Szabon J, Mohacsik P, Nouriel SS, Gereben B, Fekete C, Lechan RM Parallel regulation of thyroid hormone transporters OATP1c1 and MCT8 during and after endotoxemia at the blood-brain barrier of male rodents. *Endocrinology* 156:(4) 1552-1564 (2015)

Kriszt R, Winkler Z, Polyak A, Kuti D, Molnar C, Hrabovszky E, Kalló I, Szoke Z, Ferenczi S, Kovacs KJ. Xenoestrogens Ethinyl Estradiol and Zearalenone Cause Precocious Puberty in Female Rats via Central Kisspeptin Signaling. *Endocrinology* 156:(11) 3996-4007 (2015)

Kalló I, Molnár CS, Szőke S, Fekete C, Hrabovszky E, Liposits Z. Area-specific analysis of the distribution of hypothalamic neurons projecting to the rat ventral tegmental area, with special reference to the GABAergic and glutamatergic efferents. *Frontiers in Neuroanatomy* 9: Paper 112 (2015)

Denes A, Coutts G, Lenart N, Cruickshank SM, Pelegrin P, Skinner J, Rothwell N, Allan SM, Brough D. AIM2 and NLRC4 inflammasomes contribute with ASC to acute brain injury

independently of NLRP3. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 112:(13) pp. 4050-4055. (2015)

Murali K, Kenesei K, Li Y, Demeter K, Kornyei Z, Madarasz E. Uptake and bio-reactivity of polystyrene nanoparticles is affected by surface modifications, ageing and LPS adsorption: in vitro studies on neural tissue cells. NANOSCALE 7:(9) pp. 4199-4210. (2015)

Dudok B, Barna L, Ledri M, Szabo SI, Szabadits E, Pinter B, Woodhams SG, Henstridge CM, Balla GY, Nyilas R, Varga C, Lee SH, Matolcsi M, Cervenak J, Kacs Kovics I, Watanabe M, Sagheddu C, Melis M, Pistis M, Soltesz I, Katona I. Cell-specific STORM super-resolution imaging reveals nanoscale organization of cannabinoid signaling. NATURE NEUROSCIENCE 18:(1) pp. 75-86. (2015)

Lee SH, Ledri M, Tóth B, Marchionni I, Henstridge CM, Dudok B, Kenesei K, Barna L, Szabó SI, Renkecz T, Oberoi M, Watanabe M, Limoli CL, Horvai G, Soltesz I, Katona I Multiple Forms of Endocannabinoid and Endovanilloid Signaling Regulate the Tonic Control of GABA Release. THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 35:10039-57. (2015)

Sandi C, Haller J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. Nat Rev Neurosci.; 16: 290-304. (2015)

Zelena D, Stocker B, Barna I, Tóth ZE, Makara GB. Vasopressin deficiency diminishes acute and long-term consequences of maternal deprivation in male rat pups. Psychoneuroendocrinology; 51: 378-391. (2015)