**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 2013-ban**

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 megbízást kapott a Kormánytól a Nemzeti Agykutatási Program (NAP) szervezésére, a megvalósító Irányító Testület és konzorcium megalakítására. A KOKI az MTA Elnökének és Titkárságának támogatásával, az MTA Támogatott Kutatócsoportok Irodájának bevonásával NAP 2014 és 2017 között működik majd 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 2013-ban elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények**

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

*Celluláris és hálózatneurobiológiai kutatások*

*Agykéreg kutatások*

Túlélő hippokampális agyszeleteken leírták, hogy a memória kialakulásában fontos éles-hullám aktivitás generálásakor nélkülözhetetlen szerepet játszó gátlósejtek hogyan kommunikálnak egymással. Optogenetikai módszerekkel bemutatták, hogy egy specifikus sejtcsoport aktivitása szükséges és elégséges az éles-hullám aktivitás kiváltásához egészséges körülmények közt, illetve epilepsziás aktivitás kiváltásához patológiás körülmények közt. Az említett sejttípus működésének befolyásolása lehetőséget ad, a patológiás aktivitások szabályozására.

A hippokampális éles-hullám aktivitás részletes számítógépes modellezésével kimutatták, hogy a populációs szinten megfigyelhető hálózati oszcillációk tulajdonságai alapvetően függenek az idegsejtek közötti szinaptikus kapcsolati hálózat tanulási folyamatok által meghatározott finom struktúrájától, és ezáltal szoros kapcsolat van az idegsejtek tüzelésének mintázata által kódolt információ és a makroszkopikusan mérhető aktivitás („agyhullámok”) között.

Feltérképezték altatott és szabadon viselkedő állatban az acetilkolin hippokampuszra kifejtett hatását, megválaszolva több évtizede kutatott kérdéseket. Kimutatták, hogy az eddigi elméletekkel ellentétben a memóriához kötött aktivitásmintázat kialakulását az acetilkolin főleg a többi mintázat elnyomásával és nem annak közvetlen serkentésével segíti elő. Elkezdték feltérképezni a hippokampusz hálózatának válaszát az egyik fontos modulátoros pálya aktiválására szabadon viselkedő állatban.

Skizofréniás betegek agyát post mortem perfundálták és megvizsgálták a különböző kérgi régiók sejtes szerkezetét. Kiderült, hogy a skizofréniás mozgató kéregben kisebbek és kevesebben vannak az óriás piramissejtek, ami magyarázatot adhat a betegséggel összefüggő mozgászavarokra.

Leírták, hogy a számos kórképpel összefüggésbe hozott neuroligin 2 jelátvivő molekula, nem csupán a gátló, hanem a kolinerg aktiváló rendszer szinaptikus kapcsolataiban is nagy számban van jelen.

*Celluláris idegélettani kutatások*

Kimutatták, hogy a CB1 típusú kannabinoid receptorok N típusú feszültség-függő kálcium csatornák gátlásán keresztül csökkentik a GABA felszabadulását CCK tartalmú GABAerg interneuronok axonjaiból. Továbbá nagy feloldású elektron mikroszkópiás immunarany jelöléssel megmutatták, hogy három különbözőfeszültség-függő kálium csatorna más és más szubcelluláris eloszlást mutat hippokampális CA1 piramis sejtek felszínén.

*Hálózat-idegélettani kutatások*

A gamma frekvenciás oszcillációk a memóriafolyamatokkal kapcsolatban detektálhatók a hippokampuszban. A kutatások kiderítették, hogy a hippokampuszon belül a gamma oszcillációk terjedése előrecsatoló gátláson keresztül valósul meg, azaz a ritmusgeneráló régió serkentő idegsejtjei aktiválják a fogadó régió gátlósejtjeit, amely idegsejtek ritmikus szinaptikus kimenete generálja a gamma oszcillációt. Ezek a kísérleti eredmények segítenek megérteni a kognitív folyamatok mögött meghúzódó sejtszintű folyamatokat.

*Thalamus kutatások*

Az információ integráció új elvét fedezték fel a thalamus nevű agyterületen. Erről a területről eddig azt tartották, hogy fő feladata a beérkező jelek hűséges továbbítása. Kísérleteikkel igazolták, hogy számos talamusz sejt nem egyszerű jeltovábbítást végez, hanem különböző területekről eredő aktivitást integrál. Eredményeik új megvilágításba helyezik ennek a minden agykérgi aktivitáshoz nélkülözhetetlen agyterületnek a szerepét az egészséges és kóros agyműködésben.

*Idegi jelátvitel kutatások*

A hippokampusz CA3 régiójának piramissejtjeiben jellemezték a dendritek aktív tulajdonságait, megvizsgálták a dendritek elektromos tulajdonságainak szerepét az egy időben aktiválódó szinaptikus kapcsolatok feldolgozásában. Eredményeik szerint a szinkron bemenetek hatását a dendritek jelentősen felerősítik NMDA receptor mediált mechanizmussal. Kimutatták, hogy a feszültségválaszok időbeli lefutását és ezáltal a válaszok időbeli összegződését egy specifikus dendritikus K+ csatorna szabályozza.

Hasznosítás: Kutatásaik rámutatnak számos neurológiai kórképnek, az idei eredmények alapján elsősorban az epilepsziának, celluláris- és hálózat-neurobiológiai alapjaira. Anatómiai és fiziológiai eredményeik olyan adatokat szolgáltatnak, melyek megkönnyíti megérteni számos epilpszia típus kialakulásának mechanizmusát. Az általuk bemutatott modell kísérletek rendkívül hasznosakká válhatnak a jövőben kifejlesztésre kerülő gyógyszertekek hatás mechnizmusának tisztázására.

*Farmakológiai kutatások*

*Gyógyszerkutatások*

Karakterizálták a GABA-erg nem gyors-tüzelésű hippokampális interneuronok boutonjainak Ca2+ dinamikáját két-foton lézer mikroszkópia használatával. Összehasonlították a dendritekben és boutonokban a sejttest stimulálásával kiváltott Ca2+ tranzienseket és azt találták, hogy a boutonokban mintegy tízszer nagyobb a Ca2+ tranziens változás mint a dendritekben. Neurokémiai eredményeik bizonyították, hogy a fluoxetin szelektíve gátolja a nem-szinaptikus GluN2B-t tartalmazó NMDA receptorokat és neuroprotektív hatással rendelkezhet. A Brain Research Bulletin-ban megjelent közleményt a Psychology Progress (USA) a hónap publikációjának választotta. Kollaborációban összefoglaló cikket közöltek a purinerg rendszer szerepéről az immun/gyulladásos válaszokban. Kimutatták egy MAO-B gátló/neuroprotektív vegyület és analógja otoprotektív hatását egér szenzorineurális halláskárosodás modellben.

*Molekuláris Farmakológiai kutatások*

Neurokémiai vizsgálatok segítségével feltárták az ATP érzékeny P2X7 receptorok gátlásával létrehozott antidepresszáns hatás mechanizmusát a hippokampuszban. Kimutatták, hogy a receptor aktivációja glutamátot szabadít fel a serkentő idegvégződésekből, fokozza az agyi növekedési faktor (BDNF) szintjét, növeli az idegsejtújdonképzést és mélyrehatóan befolyásolja az agyi monoamin transzmitterek (noradrenalin, szerotonin) biológiai hozzáférhetőségét, ami magyarázatot szolgáltat a magatartás kísérletekben tapasztalt jótékony hatásokra. P2X7 receptor génkiütött egerek segítségével igazolták a receptorok részvételét egy neuropathiás fájdalom modellben is.

Hasznosíthatóság: Az eredmények új hatásmechanizmusú antidepresszáns és fájdalomcsillapító gyógyszerek kifejlesztésében hasznosulhatnak.

A szingapúri A\*STAR Institute of Chemical Engineering and Sciences (ICES), valamint a Semmelweis Egyetemmel Szerves Kémiai Intézetével közös kutatásokban új antiparkinzon vegyületcsaládot fejlesztettek ki. A vegyületek a kutatócsoportban kidolgozott biológiai koncepció alapján, több támadásponton hatva befolyásolják a dopaminerg neuronok pusztulásához vezető kóros eseménysort és egyértelmű protektív hatásúnak bizonyultak a Parkinson kór sejtes és állatkísérletes modelljeiben. A kapott bíztató eredmények alapján szabadalmi bejelentést tettek.

Hasznosíthatóság: Az eredmények közvetlenül alkalmasak a gyógyszeripari hasznosításra.

*Celluláris neurofarmakológiai kutatások*

Kimutatták, hogy a hippocampus régió elsődleges bemeneti struktúrájának, a gyrus dentatusnak a fősejtjei képesek az egyes dendritágaikra érkező jeleket egymástól függetlenül modulálni, ami a párhuzamos számítási kapacitás egyik fontos feltétele. A szemcsesejtek párhuzamos számítási kapacitása alapvető a hippocampus információ feldolgozásának megértéséhez.

*Endokrin, molekuláris és integratív neurobiológiai kutatások*

*Endokrin neurobiológiai kutatások*

Emberi agyszöveti minták vizsgálatával direkt összeköttetést tártak fel a laterális hypothalamus orexin idegsejtjei és a jutalmazási mechanizmusokban résztvevő ventrális tegmentális area dopaminerg idegsejtjei között. Kimutatták, hogy az ösztrogén visszacsatolás agyi folyamataiért felelős kisspeptin és neurokinin B idegsejtek emberben P anyagot is tartalmaznak, szemben a rágcsálók hasonló idegsejtjeivel. Bebizonyították, hogy a szaporodást irányító GnRH idegsejtek működését az éhezéskor gyomorfalban termelődő ghrelin hormon közvetlenül képes gátolni.

Hasznosíthatóság: A kisspeptin és neurokinin B idegsejtek működésének megértése elméleti alapot teremt különböző infertilitási kórképek hatékony kezeléséhez.

*Molekuláris neuroendokrinológiai kutatások*

Kimutatták, hogy a morfium függőség és a morfium megvonás aktiválja a központi idegrendszerben a stresszel és az anyagcsere szabályozással összefüggő agyterületeket. A morfium megvonás rövid időn belül jelentős testtömeg csökkenéshez vezet, amely együtt jár a corticotropin-releasing hormon és az urocortin2 gén expresszió fokozódásával, valamint a pro-opiomelanokortin transzkripció csökkenésével a hypothalamusban. Az endokrin rendszer működését megzavaró vegyületek közül a zearalenon hatásmechanizmusát tanulmányozva kimutatták, hogy a mikotoxin a centrális és a perifériás kisspeptinerg rendszeren keresztül okoz korai nemi érést és szaporodásbiológiai problémát. Bizonyították továbbá, hogy a szisztémás gyulladás többféle celluláris mechanizmuson keresztül súlyosbítja az ischémiás agykárosodás tüneteit és rontja a regenerációs folyamatokat.

Hasznosíthatóság: A morfiumfüggőség és megvonás neurobiológiai alapjainak vizsgálata hozzájárul olyan kezelési stratégia kidolgozásához, mely enyhíti a drogmegvonás tüneteit és alkalmas a függőség kezelésére. Az ischémiás agykárosodás vezető halálok Magyarországon, ezért az ezzel kapcsolatos transzlációs kutatások klinikailag hasznosítható eredményeket hoznak.

*Integratív neuroendokrinológiai kutatások*

Kimutatták, hogy az endokannabinoid rendszer közvetíti a glukokortikoidoknak a hypothalamikus AMP kináz aktivitásra kifejtett hatását, viszont e hormonoknak a zsírszövet AMP kináz aktivitására kifejtett hatása független az endokannabinoid rendszertől. Leírták, hogy az AMP kináz aktivitását a ghrelin a perifériás szövetekben az endokannabinoid rendszer közvetítésével szabályozza, de a ghrelin növekedési hormon termelésre az endokannabinoidoktól függetlenül hat. Új transzgenikus állatmodell segítségével igazolták, hogy a gliális kettes típusú dejodáz enzim nem vesz részt a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely szabályozásában.

Hasznosíthatóság: Az eredmények új utat nyithatnak a glukokortikoid kezelések mellékhatásainak terápiájában és a pajzsmirigy hormonok negatív feedback hatásának megértésében.

*Molekuláris sejt metabolizmus kutatások*

Az idegrendszeri pajzsmirigyhormon jelátvitel *in vivo* befolyásolásának céljából transzgenikus egérvonalat (floxolt kettes-típusú dejodáz (D2) állítottak elő, ami lehetővé teszi az idegrendszeri T3 képződésért felelős D2 enzim szövet-specifikus kikapcsolását. A D2 hypothalamikus, ill. hypophyseális kiütése felfedte a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely szabályozási szintjeinek működési hierarchiáját. Leírták tovább az idegrendszeri T3 képződés gyors szabályozásának hátterében álló, a D2 enzim ubikvitinációján és proteaszómális lebomlásán alapuló folyamat végbemeneteléhez szükséges membránextrakció molekuláris mechanizmusát.

Hasznosíthatóság: A megfigyelések az agy pajzsmirigyhormon-függő folyamatainak, ill. az anyagcsere szabályozás molekuláris mechanizmusainak megértéséhez járulnak hozzá.

*Molekuláris és fejlődés neurobiológiai kutatások*

Az osztály munkatársai igazolták, hogy a különböző életkorokból, illetve agyi régiókból származó idegi őssejtek idegsejt-képzése eltérő módon indukálható, a retinoidok iránti érzékenység az egyes őssejt-populációkban jelentős különbségeket mutat. További kísérletekben mikroszkópos és sejtbiológiai adatokkal igazolták különböző nano-részecskék eltérő kölcsönhatásait idegszöveti sejtekkel. Speciális optikai szenzort fejlesztettek a membránba ágyazott transzport-folyamatok valós-idejű mérésére. Fénnyel nyitható kationcsatornákat kifejező idegi őssejt-vonalakat állítottak elő, és vizsgálják a bioelektromos aktivitás idegi sejtfejlődésre gyakorolt hatásait. Műszeres mérésekkel és molekuláris biológiai módszerekkel igazolták, hogy az idegi őssejtek anyagcsere-útvonalai alapvetően különböznek a fejlődő idegsejt-előalakok és érett idegsejtek metabolikus folyamataitól. További projektekben vizsgálták az endokannabinoid jelpálya molekuláris felépítését, valamint élettani és kórélettani szerepét. Ez a kémiai rendszer többek között a szinaptikus plaszticitásban, a memória kialakulásában és a fájdalomérzékelésben is fontos szerepet játszik. Új eredményeket értek el az endokannabinoidok katabolikus enzimeinek tanulmányozásában, és japán csoportokkal történt együtműködés keretében leírták a 2AG endokannabinoid lebontó enzimjének a preszinaptikus eloszlását a gerincvelői fájdalomátvivő szinapszisaiban. Szintén kimutatták amerikai együttműködésben az endokannabinoid rendszer hatását a szinaptikus működésre az amygdalában, ezzel megvilágítva az endokannabinoidok szerepét a stressz válaszok és az érzelmi alapú tanulás befolyásolásában. Végül tovább folytatták a szuperrezolúciós mikroszkópia alkalmazását, amely rávilágított a közös vezérelvekre a szinaptikus endokannabinoid rendszer számát és eloszlását befolyásoló vezérelvekre két eltérő beidegződésű és működésű hippokampális gátló idegsejtcsoportban.

Hasznosíthatóság: Ezek a tudományos eredmények hasznosulhatnak a nanogyógyászatban, mert előrelépést jelentenek a sejttípus-specifikus gyógyszercélbajuttatás témakörében. Mivel az MGL enzim gátlása fájdalomcsillapító hatású, ezért sejttípus-specifikus MGL gátlás neuronhálózati célpontjának felderítése további hasznosíthatósági lehetőséget jelent.

*Magatartásneurobiológiai kutatások*

*Magatartásélettan és stressz kutatások*

Leírták a cannabinoidok hatásmechanizmusának egy új típusát: kimutatták, hogy az endocannabinoid rendszer megnöveli a stressztűrőképességet, és ezáltal fokozza a kritikus helyetekkel való megküzdés képességét. Igazolták, hogy ez a hatásmechanizmus csökkenti a kondicionált félelem rövid és hosszú távú hatásait; mivel a kondicionált félelem a poszt-traumás stressz zavar egyik laboratóriumi modelljének tekinthető, ezek az eredmények előrevetítik a cannabinoid jelátvitelre ható vegyületek új gyógyászati alkalmazását. A Molekuláris Farmakológia Kutatócsoporttal együttműködésben feltárták a P2X7 receptorok szerepét a depresszió kialakulásában. Francia kutatókkal együttműködésben feltárták a melatonin hormon szerepét a stresszválaszok és szorongás szabályozásában. Tovább folytatva az agresszió rendellenes megnyilvánulásainak kutatását, kimutatták, hogy az agresszív kontaktus során jelentkező stressz hosszú távon meghatározza az állatok agresszivitásra való hajlamát.

Hasznosíthatóság: A 2013. évben a munkacsoport kutatói leírták egy ismert vegyületcsoport (endocannabinoid modulátorok) új indikációban való hasznosíthatóságát, és hozzájárultak egy új gyógyszercélpont azonosításához.

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

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Az agykutatást népszerűsítésítő előadást tartottak a TALENTn tehetséggondozás, kutatás és innováció témakörben szervezett konferencián. Egy további, díjjal is elismert előadást mutattak be a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola PhD-napokon. Ismertették eredményeiket az Astellas Pharma gyógyszerfejlesztő cég által szervezett rendezvényen. Bemutattaák az általuk alkalmazott kutatási technológiákat a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konferenciáján. A Semmelweis Egyetem Kerpel Frónius Ödön Tehetséggondozó Programjának nyílt napja keretében bemutatták munkájukat középiskolás diákoknak.

A 2013.-évi Agykutatás Hete rendezvénysorozat Budapesti rendezvényeinek lebonyolításában szerepet vállaltak. Megszervezték az „Agyunk Képekben” című szabadtéri kiállítást, ismeretterjesztő tudományos előadásokat szerveztek, megrendezték az „Idegsejtek titkai” című országos gyermek rajzversenyt – melynek zsűrizett pályamunkáiból kiállítás is nyílt. Emellett társszervezőként részt vettek a rendezvénysorozat Balatonfüredi eseményeinek lebonyolításában is. A bonyhádi Petőfi Sándor Evangélikus Gimnázium biológia fakultációs diákjainak előadást tartottak az agy működéséről.

A Tudomány Ünnepe alkalmából az MTA tartottak előadást, ahol alkalmuk volt a hazai gyógyszergyártó cégeket ismertetni az új eredményekről. További előadásokat tartottak szakmai szervezeteknek (Semmelweis Genomikai hálózat, Magyar Parkinson Társaság orvos-továbbképzés gyermek neurológusoknak a Heim Pál kórházban) valamint ismeretterjesztő előadást nem szakmai szervezetnek (Elektrotechnikai Társaság). Végül, de nem utolsó sorban több előadásokat tartottak középiskolás diákok számára az idegtudomány fejlődéséről (Eötvös napok, Budapest; Diák Biológus és Környezetvédő Napok Tatabánya. A gimnáziumi tanulók számára kiírt Cajal-pályázatot bírálták és egy helyezést elért tanulót oktatták a nyári szünetben.

*Farmakológiai Osztály*

Az osztály tagjai több TV interjút és riportot adtak a tudományos munka és az agykutatás népszerűsítése céljából, így szerepeltek többek között a Duna TV Törzsasztal és az MTV Jövő időben című műsorában. A Molekuláris Farmakológiai kutatócsoport nyílt napon látta vendégül a csókai (Szerbia) Vegyészeti-Élelmiszeripari Gimnázium diákjait. Az egész napos program során a határon túli középiskolások a csoporttagok által tartott ismeretterjesztő előadások révén megismerkedhettek a csoport kutatási területeivel, az alkalmazott technológiákkal és látogatást tettek a laborokban is.

*Endokrin Neurobiológiai Kutatócsoport*

A csoport egy munkatársa az Agykutatás hete (DANA Foundation) keretében keszthelyi középiskolások számára tartott ismeretterjesztő előadást a „Vajda napokon”. A munkacsoport a KOKI nyílt napján középiskolások számára nyújtott áttekintést a laboratóriumokban folyó kutatómunkáról.

*Endokrin Neurobiológiai Osztály*

A KOKI Nyílt Nap rendezvényén az Osztály munkatársai gimnazisták számára tartottak előadást szaporodásbiológia, energiaháztartás és stressz szabályozás témaköreiben.

*Molekuláris és Fejlődés-Neurobiológiai Osztály*

- Agykutatás Hete rendezvény-sorozatot szerveztek Budapesten

- Tudomány Napja keretében előadásokat tartottak az Intézetben és az Akadémián

- Kutató Diákok Szövetségét támogató alapítványi munkával a középiskolai tanulók tudományos érdeklődésének felkeltését és kutató munkában való bekapcsolódását támogatták

- Idegtudományokat és tudományos munkát népszerűsítő előadásokat tartott az ELTE TTK karán, a Semmelweis Egyetemen és a Magyar Tudományos Akadémián

- a TDK-munkát népszerűsítő előadást tartottak az ELTE Természettudományi Karán és a budapesti Ady Endre Gimnáziumban

- A középiskolai tanulók kutatási tapasztalatairól tartottak előadást a szegedi Szent-Györgyi Albert Tanulmányi Verseny keretében

*Magatartásélettan és Stressz Kutatócsoport*

A csoport elkötelezettsége az orvosbiológiai jellegű magatartás-neurobiológiai kutatások iránt a 2013. évben két konkrét, társadlmilag is hasznosítható eredménnyel járt. A csoport 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 2013-es évben. Ugyancsak a tudományos eredmények és tudományos gondolkodás disszeminációjának keretében a csoport rendszeresen foglalkozik egyetemistákkal; a 2012-es évben 17 tudományos diákköri munkát vezettek.

**III. fejezet A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2013-ban**

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Kollaborációt folytattak Dr. Igor Mednitz csoportjával (Naval Research Laboratory, Washington DC, USA) és Dr. Daniel Huber csoportjával (Genf, Svájc) fluoreszcens üvegpipetta fejlesztésére. Kollaborációt folytattak Dr. Lengyel Máté csoportjával (Cambridge, UK) dendritikus tulajdonságok számítógépes modellezésére. A Hálózat-Idegélettan Kutatócsoport többször fogadott és küldött kutatókat Francesco Ferraguti (Innsbrucki Egyetem, Ausztria) illetve Jose Miguel Blasco-Ibanez, (Valenciai Egyetem, Spanyolország) csoportjaiba, amygdala kutatásokkal kapcsolatban. Dr Angus Silver a University College London professzora 4 hónapot töltött a Celluláris Igedélettan Laboratóriumban az MTA Meghívás pályázat támogatásával ahol a kisagykéreg neuronhálózatának kapcsolatrendszerét vizsgálta.

*Farmakológiai Osztály*

A hazai kapcsolatok közül a Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézetével, valamint az Élettani Intézettel folytatott együttműködés emelhető ki a mikrovezikula kutatás területén, mely több magas impakt faktorú cikket eredményezett. A Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézettel és a szingapúri Institute of Chemical and Engineering Sciences gyógyszervegyészeivel folytatott együttműködés eljutott a szabadalmi bejelentésig. Együttműködésük a zürichi és innsbrucki egyetemek két csoportjával egy közös közlemény révén hozzájárult a gátló glutamát receptorok lehetséges fiziológiai szerepének megértéséhez, míg a bordeaux-i egyetem munkatársaival a legerősebb hippocampális gátló forrásokat tárták fel. További együttműködésük során egy másik zürichi kutatócsoporttal feltártak a felnőtt korban születő szemcsesejtek funkcionális szerepét meghatározó új sejt-szintű folyamatot. A vállalati együttműködések közül a Richter Gedeon Rt.–vel több kutatási szerződés is köttetett. Az osztály tagjai előadásokat és gyakorlatokat tartottak a Semmelweis Egyetem

Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetében, részt vettek a klinikai farmakológus szakképzésben, illetve a Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola keretei között önálló PhD kurzust tartottak. Az MTA posztdoktori program keretében Ed Beamer angol vendégkutató kezdte meg munkáját a Molekuláris Farmakológiai kutatócsoportban, ahol a P2X7 receptorokat feltáró kutatásokba kapcsolódott be.

*Endokrin Neurobiológiai Kutatócsoport.*

A Richter Gedeon NyRt, Preklinikai Képalkotó Laboratóriumával közösen az agyi dopamin neurotranszmisszió ösztrogén függésének vizsgálata folyik. Kollaborációban Dr. Vincent Prevot laboratóriumával (INSERM, Lille), a nitrogén monoxid jelátvitel szaporodásbiológiai vonzatait vizsgálják. Prof. Suzanne Dickson (Göteborg) munkacsoportjával a glucagon like peptide 1 (GLP1) és a ghrelin szabályozó szerepét vizsgálják a jutalmazási idegrendszeri mechanizmusaiban.

*Molekuláris Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

A Murciai Egyetem Orvoskarával történő együttműködés keretében egy PhD hallgató 1 hónapot töltött el a laboratóriumban, ahol a real time PCR módszert sajátította el és közös kísérleteken dolgozott.

Az MTA Élelmiszerkutató Intézetével és a Debreceni Egyetem Biotechnológiai Tanszékével közösen pszichikai működéseket befolyásoló prebiotikumok fejlesztésén dolgoznak.

*Lendület Integratív Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

Korábbi széleskörű kapcsolatrendszer megtartása mellett új munkakapcsolatot alakítottak ki Dr. Kacskovics Imre csoportjával (ELTE Immunológiai Tanszék, Immunogenes Kft.) D2 ellent termelt immunsavók előállítása céljából, valamint RGJ Westendorp munkacsoportjával (Leiden University) TSH bioaktivitás mérésének elvégzésére a holland fél öregedési kohortjában. Új kapcsolatot létesítettek a Marosvásárhelyi Orvosi Egyetemmel, melynek keretében egy fiatal kutató, Oana Capraru, 3 hónapon keresztül dolgozott a Lendület Integratív Neuroendokrinológiai Kutatócsoportban. Beliczai Zsuzsa 3 hónapos tanulmányúton vett részt Dr. Jaideep Bains laboratóriumában (University of Calgary, Calgary, Kanada), mely utazás egy aktív munkakapcsolatot eredményezett.

*Molekuláris Sejt Metabolizmus Laboratórium*

Új munkakapcsolatot alakítottak ki Dr. Kacskovics Imre csoportjával (ELTE Immunológiai Tanszék, Immunogenes Kft.) D2 antiszérum előállítása céljából, Dr. Reglődi Dórával (PTE, Anatómia Szövet és Fejlődéstani Intézet) a PACAP dio2 gén expresszióra gyakorolt hatásának bizonyítására, RGJ Westendorp munkacsoportjával (Leiden University) TSH bioaktivitás mérésének elvégzésére a holland fél öregedési kohortjában és Puskár Zitával (SE, Anatómiai Intézet) CART peptidek kimutatásának kidolgozására.

*Molekuláris és Fejlődés-Neurobiológiai Osztály*

*-* Kutatói együttműködést alakítottak a SE Orvosi Biokémiai Intézetével, az OVSz Őssejt-laboratóriumával, a VFM Központi Élelmezéstudományi Kutató Intézetével és fenntartották együttműködésüket a MikroVákuum Kft. fejlesztő kisvállalattal

- Munkacsoport-vezető laboratóriumként vettek részt a nemzetközi NanoToes Training Program kutatási és oktatási munkájában. Ennek keretében külföldről érkezett PhD hallgatók végeztek kutatómunkát a laboratóriumban, illetve a laboratórium PhD hallgatói különböző külföldi partner-intézményekben (NILU Oslo, UCD Dublin, ICN Barcelona, Bayer Inc. Németország)végeztek méréseket.

- Rendszeres graduális oktató munkát végeztnek az ELTE Biológus MSc. képzés keretében (tanfolyamaik: „Idegi sejt-fejlődés”, „Glia sejtek élettana” In vitro sjettechnológia”), és témavezetőként biztosították BSc (ELTE Biológus, BME Biomérnök, PPKE ITK bioinformatikus), MSc (ELTE Biológus) és TDK (SE ÁOK, ELTE Biológus) dolgozatok elkészítését.

- Rendszeres elméleti (Molekuláris Neurobiológia, In vitro Sejttechnológia) és gyakorlati (In vitro Sejttechnológia) tanfolyamokat biztosíttak a SE Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola, valamint az ELTE Neurobiológia Doktori Program hallgatói részére. A laboratórium vezetője törzstagja és oktatási felelőse a SE Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskolának, tagja a SE Doktori Iskola Oktatási Bizottságának, valamint a Magyar Akkreditációs Bizottság Orvosi Szakbizottságának.

- Az idegi sejtdifferenciáció laboratórium vezetője 2013 májusáig tagja volt az MTA Neurbiológiai Bizottságának, és nem-akadémikus képviselőként részt vett a MTA Biológiai Osztály munkájában.

- A molekuláris neurobiológiai laboratórium vezetője részt vett az OTKA idegtudományi bizottságának munkájában.

- A Dr. Horvai György vezette Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékkel a Budapesti Műszaki Egyetemen az agyban előforduló endokannabinoid szintjének mérése vált lehetővé.

- Dr. Kacskovics Imre csoportjával (ELTE Immunológiai Tanszék,Immunogenes Kft, Budakeszi) közös project keretében új módszerrel előállított specifikus antitesteket teszteltek STORM mikroszkópiával.

- Dr. Matolcsi Mátéval (Rényi Alfréd Matematikai Intézet, Budapest) közösen új matematikai módszereket alkalmaztak a STORM mikroszkópia képanalízisében.

- Prof. Iván Soltész csoportjával való kollaboráció keretében kísérleteket végeztek a University of California, Irvine, Anatómia és Neurobiológia tanszékén.

- Közös kísérleteket végeztek Marco Pistis laborjával a (University of Cagliari).

- Közös tanulmányok készültek Prof Soltész Iván, Sachin Patel (Vanderbilt Kennedy Center, USA), Masabonu Kano (University of Tokyo, Japán), Ken Mackie (Indiana University, USA), Kenji Sakimura (Niigata University, Japán) és Masahiko Watanabe (Hokkaido University, Japán) csoportjával.

- Anita Bernal (University of Basque Country, Spain) 4 hónapot töltött a laborban közös kísérletek elvégzésével.

Részvétel PhD képzésben: 3 PhD hallgató tudományos munkájának vezetése (Semmelweis Egyetem Szentágothai Idegtudományi Doktori Iskola).

Részvétel egyetemi képzésben: A Pázmány Péter Katolikus Egyetem Informatikai Karáról, az ELTE Természettudományi Karáról és a Semmelweis Egyetemről 1-2-2 tudományos diákkörös hallgató vesz részt a labor munkájában. Ezen kívül egy középiskolai tanuló a gödöllői Református Líceumból, aki jövő évtől a Cambridge-i Egyetem hallgatója lesz szintén részt vesz a labor munkájában.

*Magatartásélettan és Stressz Kutatócsoport*

A csoport folytatta korábbi együttműködési projektjeit külföldi kutatócsoportokkal. E projektek keretén belül az érintett intézetek kutatói kölcsönösen látogatták egymást. A 2013. évben publikált dolgozataik társszerzői között 7 ország (Amerikai Egyesült Államok, Franciaország, Hollandia, India, Németország, Szlovákia, Oroszország) összesen 21 kutatója szerepelt.

**IV. fejezet A 2013-ban elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok bemutatása**

A KOKI felfedező és (kisebb részt) fejlesztő kutatási tevékenységét 2013-ben számos hazai és külföldi támogatótól elnyert pályázati forrás finanszírozta.

Ebben az évben a működő 21 OTKA támogatású kutatási projektből 5 új kutatási program indult el, egy pedig 2013-ban fog megkezdődni. 5 TéT Alapítványi támogatású projektünk működött 2013-ben. Kiemelendő az ebből a forrásból igen eredményesen működő francia, osztrák, szingapúri kutatási együttműködés. Akadémiák közötti együttműködés támogatásával működik - a meghosszabbított - koreai kollaboráció.

Az MTA „Lendület” programból már támogatott öt KOKI laboratóriumhoz ebben az évben csatlakozott egy újabb, így összesen már hat „Lendület kutatócsoport” működik az Intézetben.

Saját források és akadémiai infrastruktúra-fejlesztési pályázatokon elnyert jelentős források tették lehetővé a legfejlettebb szuper-rezolúciós képalkotó műszerek beszerzését és megnagyobbított központi képalkotó laboratóriumi elhelyezését, a legkorszerűbb elektronmikroszkópos technológia telepítését és központi magatartásvizsgáló egység kialakítását.

Egy Junior és két ERC Advanced Grantből összesen három ERC finanszírozott projekt működik az Intézetben. Az EU keretprogramból (FP7) így összesen nyolc intézeti kutatási program kap finanszírozást. A Svájci hozzájárulásból egy projekt működik. Elindult a munka a FET Flagship programból támogatott Human Brain Project intézeti alprojektjében is. Két európai kutatási konzorciumi keretben és két Marie Curie program szerint működő projektje is van az Intézetnek. A Wellcome Trust összesen öt granttel támogatta az intézeti kutatásokat 2013-ban.

A gyógyszergyári együttműködések is jelentős kutatási projekteket finanszíroztak. A Richter Gedeon NyRt. tizenöt projektet finanszírozott 2013 során a KOKI-ban. KKV együttműködés keretében is jutott kisebb kutatási forrásokhoz az Intézet.

**V. fejezet A 2013-ban megjelent jelentősebb tudományos publikációk**

Makara JK, Magee JC: Variable dendritic integration in hippocampal CA3 pyramidal neurons. Neuron,80: 1438-50 (2013)

Zemankovics R, Veres JM, Oren I and Hájos N: [Feedforward inhibition underlies the propagation of cholinergically induced gamma oscillations from hippocampal CA3 to CA1.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884940) J Neurosci, 33:12337. (2013).

Hajos N Karlocai MR Nemeth B Ulbert I Monyer H Szabo G Erdelyi F Freund TF Gulyas AI.: Input-Output Features of Anatomically Identified CA3 Neurons during Hippocampal Sharp Wave/Ripple Oscillation In Vitro. The Journal of Neuroscience, 33:(28) :11677-11691. (2013)

Brunner J, Ster J, Van-Weert S, Andrási T, Neubrandt M, Corti C, Corsi M, Ferraguti F, Gerber U, Szabadics J; Selective Silencing of Individual Dendritic Branches by an mGlu2-Activated Potassium Conductance in Dentate Gyrus Granule Cells. JOURNAL OF NEUROSCIENCE, 33(17): 7285-7298 (2013)

Csölle C, Andó RD, Kittel Á, Gölöncsér F, Baranyi M, Soproni K, Zelena D, Haller J, Németh T, Mócsai A, Sperlágh B. The absence of P2X7 receptors (P2rx7) on non-haematopoietic cells leads to selective alteration in mood-related behaviour with dysregulated gene expression and stress reactivity in mice. Int J Neuropsychopharmacol. 16(1):213-33 (2013)

Kisfali M, Lörincz T, Vizi ES. Comparison of Ca2+ transients and [Ca2+]i in the dendrites and boutons of non-fast-spiking GABAergic hippocampal interneurons using two-photon laser microscopy and high- and low-affinity dyes. J Physiol. 591(Pt 22):5541-53 (2013)

Timár CI, Lorincz AM, Csépányi-Kömi R, Vályi-Nagy A, Nagy G, Buzás EI, Iványi Z, Kittel A, Powell DW, McLeish KR, Ligeti E. Antibacterial effect of microvesicles released from human neutrophilic granulocytes. Blood 121(3):510-8 (2013)

Farkas, I, Vastagh, C, Sárvári, M, Liposits, Z. Ghrelin Decreases Firing Activity of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in an Estrous Cycle and Endocannabinoid Signaling Dependent Manner. PLoS One, e78178, (2013)

Hrabovszky E, Borsay B.A, Rácz K, Herczeg L, Ciofi P, Bloom S.R, Ghatei M.A, Dhillo W.S Liposits Z. Substance P immunoreactivity exhibits frequent colocalization with kisspeptin and neurokinin B in the human infundibular region. PLoS One, e72369, (2013)

 Fonseca TL, Medina MC, Campos MPO, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo Rafael, Mora-Garzon ME, Ueta CB, Caicedo A, Fekete Cs, Gereben B, Lechan RM, Bianco AC Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. Journal of Clinical Investigation,123:(4),1492-1500. (2013)

Kola B, Wittman G, Bodnar I, Amin F, Lim CT, Olah M, Christ-Crain M, Lolli F, van Thuijl H, Leontiou CA, Fuzesi T, Dalino P, Isidori AM, Harvey-White J, Kunos G, Nagy GM, Grossman AB, Fekete C, Korbonits M. The CB1 receptor mediates the peripheral effects of ghrelin on AMPK activity but not on growth hormone release. FASEB Journal 2712: 5112-5121, (2013)

Smith CJ, Lawrence CB, Rodriguez-Grande B, Kovacs KJ, Pradillo JM, Denes A. The Immune System in Stroke: Clinical Challenges and Their Translation to Experimental Research. *JOURNAL OF NEUROIMMUNE PHARMACOLOGY*8:(4) pp. 867-887. (2013)

Pinter-Kubler B, Ferenczi S, Nunez C, Zelei E, Polyak A, Milanes MV, Kovacs KJ. Differential Changes in Expression of Stress- and Metabolic-Related Neuropeptides in the Rat Hypothalamus during Morphine Dependence and Withdrawal. *PLOS ONE*8:(6) p. e67027. (2013)

Tátrai P, Sági B, Szigeti A, Szepesi A, Szabó I, Bősze S, Kristóf Z, Markó K, Szakács G, Urbán I, Mező G, Uher F, Német K. A novel cyclic RGD-containing peptide polymer improves serum-free adhesion of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to bone implant surfaces. J Mater Sci Mater Med. 2013 24(2):479-88. doi: 10.1007/s10856-012-4809-x. IF: 2.325

Marine Krzisch, Sébastien Sultan, Julie Sandell, Kornél Demeter, Laszlo Vutskits, Nicolas Toni. Propofol Anesthesia Impairs the Maturation and Survival of Adult-born Hippocampal Neurons. 2013. 118(3):602-10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182815948. IF: 5.359

\*Emília Madarász (2013). Diversity of Neural Stem/Progenitor Populations: Varieties by Age, Regional Origin and Environment, Neural Stem Cells - New Perspectives, Dr. Luca Bonfanti (Ed.), ISBN: 978-953-51-1069-9, InTech

\*Orsolits B., Borsy A., Madarász E., Mészáros Zs., Kőhidi T., Markó K., Jelitai M, Welker E., Környei Zs. Retinoid machinery of distinct neural stem cell populations with different retinoid responsiveness. Stem Cells Devl. 2013. 22(20):2777-93. IF: 4.670

Szilvia Veszelka, Andrea E Tóth, Fruzsina R Walter, Zsolt Datki, Emese Mózes, Lívia Fülöp, Zsolt Bozsó, Eva Hellinge, Monika Vastag, Barbara Orsolits, Zsuzsanna Környei, Botond Penke, Mária A Deli. Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid-B Induced Toxicity in Cells of the Neurovascular Unit Journal of Alzheimer's disease; J Alzheimers Dis. 2013 Jan 1;36(3):487-501. doi: 10.3233/JAD-120163. IF: 3,74

\*Inna Székács, Nóra Kaszás, Pál Gróf, Katalin Erdélyi, István Szendrő, Balázs Mihalik, Ágnes Pataki, Ferenc A. Antoni, Emilia Madarász. Optical waveguide lightmode spectroscopic techniques for investigating membrane-bound ion channel activities. 2013. PLOS ONE 10.1371/journal.pone.0081398. IF: 3,793

\*Izak-Nau E; Kenesei K;Murali K;Voetz M;Eiden J;Duschl A; Puntes V Madarász E; Interaction of differently functionalized fluorescent silica nanoparticles with neural stem- and tissue-type cells. Nanotoxicology 2013. DOI: 10.3109/17435390.2013.864427. IF: 7.844

Környei Z, Beke S, Mihálffy T, Jelitai M, Kovács KJ, Szabó Z, Szabó B. Cell sorting in a Petri dish controlled by computer vision. Sci Rep. 2013;3:1088. doi: 10.1038/srep01088.

Burston JJ, Woodhams SG: Endocannabinoid system and pain: an introduction.

Proc Nutr Soc, Oct 22:1-12. 2013

Haller J, Goldberg SR, Pelczer KG, Aliczki M, Panlilio LV. The effects of anandamide signaling enhanced by the FAAH inhibitor URB597 on coping styles in rats. Psychopharmacology 2013; 230: 353-362.

Miczek KA, de Boer SF, Haller J. Excessive aggression as model of violence: a critical evaluation of current preclinical methods. Psychopharmacology 2013; 226: 445–458

Varga J, Ferenczi S, Kovacs KJ, Garafova A, Jezova D, Zelena D. Comparison of Stress-Induced Changes in Adults and Pups: Is Aldosterone the Main Adrenocortical Stress Hormone during the Perinatal Period in Rats? PLOS ONE 8:(9) Paper e72313. (2013)