**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](mailto:freund.tamas@koki.mta.hu), [www.koki.hu](http://www.koki.hu)

**I. A kutatóhely fő feladatai 2012-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 cannabinoid 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.

**II. fejezet A 2012-ben 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 a hálózati és sejtaktivitás párhuzamos vizsgálatával és helyi drog alkalmazással feltárták a memória kialakulásában fontos éles-hullám aktivitás keletkezési mechanizmusát. Jelentős különbséget mutattak ki az egészséges éles-hullám és az epilepsziásokban megfigyelhető kóros epileptikus hullámok kialakulási mechanizmusai között. Az egészséges és kóros szinkron aktivitások keletkezési mechanizmusainak összehasonlításával megérthetjük, hogy az epileptikus betegekben milyen mechanizmusok károsodtak és így pontosabban célzott gyógyító eljárások fejleszthetőek. A kísérleti adatokra alapozva kidolgozták az éles hullámok keletkezéséért felelős agykérgi hálózat részletes számítógépes modelljét, melynek segítségével sikerült azonosítani az aktív viselkedés közben megfigyelhető neurális aktivitás-mintázatok az éles hullámok során tapasztalható „visszajátszásának” lehetséges mechanizmusát. Epilepszia modellben talált proteomikai eltéréseket vetettek össze más neurológiai kórképekkel, és kimutattuk, hogy a szkizofréniában és Alzheimer-kórban talált agyi fehérje változások átfedést mutatnak az epilepszia-okozta változásokkal. Ez új gyógyszerfejlesztési stratégia alapja lehet. Publikálták, hogy a születés utáni egér hippokampuszban a gátló szinapszisok is tartalmaznak glutamater receptorokat. Magyarországon először alkalmazták sikeresen szabadon mozgó állatban az idegsejtcsoportok manipulációját lehetővé tévő fényingerlést. E módszerrel vizsgálták a memóriafolyamatokban kulcsfontosságú kolinerg idegsejtek szerepét a memóriafolymatokban kulcsszerepű hippokampusz szabályozásában. Kimutatták továbbá, hogy a hippokampuszból a medialis septum-ba vetítő gátló idegsejtek agyi állapottól függően képesek befolyásolni a septalis hálózat működését. A neuroncsoportok szelektív fényingerlése új utakat nyitott az idegélettani kutatásokban, így e módszer megvalósítása szabadon viselkedő állatban a legkorszerűbb idegélettani mérési eljárásokkal ötvözve számos kérdést tesz megválaszolhatóvá.

Hasznosíthatóság: A kolinerg rendszer vizsgálata hozzájárulhat kognitív diszfunkcióval járó kórfolymatok (pl. Alzheimer-kór) feltárásához. A medialis septum és a hippokampusz kölcsönhatásának vizsgálata az egyik legalapvetőbb idegélettani jelenség, a gátláson alapuló ritmusgenezis alapjait tárhatja fel.

*Celluláris idegélettani kutatások*

Kimutatták, hogy az agykéreg serkentő szinapszisai mérete és funkciója között szoros összefüggés van. Rávilágítottak továbbá, hogy a kisagy gátló interneuronjai közötti elektromos kapcsolatok preferenciálisan megnövelik a távoli dendritszakaszra érkező kémiai szinapszisok hatékonyságát. Ezen eredmények az idegrendszer működésének alapvető új felismerései.

*Hálózat-idegélettani kutatások*

A kutatásaik során felfedezték, hogy az agy által termelt CB1 kannabinoid receptort aktiválni képes anyagok, az ún. endokkannabinoidok nemcsak a serkentő fősejtekben, hanem gátlósejtekben is termelődhetnek. Ha ezek az endokannabinoidok felszabadulnak mind a fősejtekből, mind a gátlósejtekből, akkor az idegsejtek közti jelátvitel tartósan csökken. Ez a folyamat része lehet a memórianyomok sejtszintű tartós átalakulásának.

*Thalamus kutatások*

Kimutatták hogy az agykéreg működését alapvetően befolyásoló talamuszban a bemenetek szinaptikus szerveződése talamusz magonként különböző. Ez új kulcsot ad a talamusz működésének és számos neurológiai kórkép hálózati alapjainak megértéséhez.

*Idegi jelátvitel kutatások*

A hippokampusz CA1 piramissejtjeiben megmérték a serkentő szinapszisokat fogadó nyúlványok, az ún. dendrittüskék nyakának elektromos ellenállását, mely az eddig feltételezettnél magasabbnak bizonyult. A nagy ellenállás miatt a tüskék elektromos erősítőként működve elősegítik a szinapszisok nemlineáris dendritikus integrációjának létrejöttét, amely hozzájárulhat az idegi információ tárolásához

*Farmakológiai kutatások*

*Gyógyszerkutatások*

Az agyi ischaemiás kórképekben a nagy mennyiségben felszabaduló glutaminsav súlyos idegkárosító hatását GluN2B alegységgel rendelkező glutamátreceptoron keresztül fejti ki. Megállapították, hogy ezen receptorok extraszinaptikusan helyezkednek el és ezért minden olyan vegyület, amely ezen a receptoron gátló hatást fejt ki terápiás alkalmazást nyerhet. Igazolták, hogy a fluoxetin (Prozac), amely egy szerotonin szelektív felvétel gátló depresszió kezelésére igen széles körben használt gyógyszer, szelektíven gátolni tudja ezt a receptort. Ezzel ennek a gyógyszernek egy új terápiás indikációs területét fedezték fel, amelyet szabadalmaztattak is. A több, mint tíz éve folyó two-photon pásztázó mikroszkóp fejlesztése kapcsán a Nature Methods-ban cikket közöltek a 3 dimenziós mikroszkóp megvalósulásáról.

A gyógyszerpiacon már forgalmazott vegyületcsoport hallásvédő szerepét kimutatták egér in vivo halláskárosodás modellben. A kisérleti eredmények alapján új indikációs területet javasolnak.

Hasznosíthatóság: Az in vivo hallásvédő hatásúnak bizonyult vegyületek esetlegesen humán kipróbálásra kerülhetnek.

*Molekuláris farmakológiai kutatások*

Kimutatták hogy az ionotróp ATP érzékeny P2X7 receptor hiánya, illetve farmakológiai gátlása antidepresszáns illetve hangulatstabilizáló fenotípust eredményez egerekben: a depressziós és mániaszerű viselkedést modellező magatartás tesztekben csökkent válaszkészséget mutattak mind a P2X7 receptor génkiütött egerek, mind pedig a P2X7 receptor antagonistákkal kezelt egerek. Csontvelő–kiméra egerek segítségével igazolták, hogy a fent leírt viselkedési fenotípusért a nem-csontvelő eredetű sejteken kifejeződő P2X7 receptorok a felelősek. Kimutatták továbbá, hogy a P2X7 receptor genetikai törlése csökkenti a stressz reaktivitást és nagymértékű génexpressziós változásokat indukál az a érzelmi-hangulati szabályozásában fontos szerepet játszó agyterületen, az amygdalában.

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

Igen korszerű, valós-idejű felbontású mikrolelektród bioszenzoros módszerrel feltárták az ATP felszabadulás mechanizmusát a hippokampuszban K+ depolarizáció hatására. Megállapították, hogy a depolarizációs stimulus hatására ingerlésfüggő ATP, adenozin és glutamát felszabadulás, valamint tovaterjedő gátlás (spreading depression) detektálható, melynek kiváltásában részt vesz az idegsejt membránon végigterjedő akciós potenciál, a P2X7 receptorok aktivációja és/vagy connexin hemicsatornák. Az így felszabaduló ATP és glutamát jelentős része a gliasejtekből származik.

Hasznosíthatóság: Mivel a tovaterjedő gátlásnak fontos szerepe van az ischemiás-reperfúziós agykárosodásban, valamint migrénben, a fenti eredmények e betegségek neurobiológiai hátterének megértéséhez járulhatnak hozzá.

Kimutatták, hogy a kognitív funkciókban fontos szerepet játszó prefrontális kéregben a CB1 kannabinoid receptorok aktivációja csökkenti a noradrenalin felszabadulást. Megállapították továbbá, hogy ez a szabályozó mechanizmus az ugyancsak preszinaptikus alfa2-adrenoceptorokkal dinamikus interakcióban működik: a kannabinerg moduláció az alfa2-adrenoceptorok okkupanciájától és az idegi stimuláció frekvenciájától függően fejti ki hatását.

*Celluláris neurofarmakológiai kutatások*

Gátló metabotróp glutamát receptor 2-kat mutattak ki a hippokampusz gyrus dentatus régiójának szemcsesejtjeinek dendritjein. Ezen hatás azonban a dendriteknek egy rövid szakaszáról ered, amely lehetővé teszi azt, hogy egyes dendriteket önálló módon befolyásoljon a receptorok által közvetített gátlás.

Hasznosíthatóság: Az eredmények fontosak több, jelenleg fejlesztés és klinikai vizsgálat alatt álló, skizofrénia kezelését célzó készítmények pontos hatásmechanizmusinak megértéséhez.

*Endokrin, molekuláris és integratív neurobiológiai kutatások*

*Endokrin neurobiológiai kutatások*

Az emberi szaporodást hipotalamikus szinten szabályozó peptiderg idegsejtek vizsgálatával igazolták, hogy idősödő férfiakban a csökkenő tesztoszteron szint emelkedett kisspeptin és neurokinin B termeléssel jár együtt. Rágcsáló és emberi agykéreg mintákból nyert RNS elemzésével bizonyították, hogy az öregedés mikroglia aktivációt okoz, melyet ösztrogén adásával csökkenteni lehet. Feltárták a hipotalamikus pajzsmirigyhormon jelátvitel új útvonalát, és azonosították ennek komponenseit. Leírták a hippokampális neuronok hipoxiában bekövetkező metabolikus alkalmazkodását lehetővé tévő pajzsmirigyhormon függő mechanizmust és ennek kapcsán, elsőként szolgáltattak bizonyítékot arra, hogy a sejtmagban is zajlik pajzsmirigyhormon metabolizmus.

*Hasznosíthatóság:* Az ösztradiol életkor-függő mikroglia aktivációt ellensúlyozó hatása ösztrogén receptoron ható szerek gyulladás gátlóként történő hasznosításához teremt elméleti alapot.

*Molekuláris neuroendokrinológiai kutatások*

Akutatócsoport munkatársai kimutatták, hogy a morfium függőség és a morfium megvonás hipotalamo-hipofizis-mellékvese aktiváló hatásában a hipotalamikus orexinerg rendszernek kulcsszerepe van. Bizonyították, hogy a morfium megvonásra aktiválódó felszálló noradrenerg rendszer a paraventrikuláris mag kortikotropin-releasing hormont szintetizáló neuronjaiban serkentő hatását a CREB és a TORC transzkripciós faktorok közvetítik. Ezen kívül endokrin működéseket megzavaró vegyületek közül a zearalenon mikotoxin hatását is vizsgálták, ahol együttműködésben kialakítottak egy mikrobiális biodegradációs stratégiát, mellyel nagy mennyiségben és hatásosan lehet a mikotoxinokat bontani olyan termékekké, melyek nem zavarják a reprodukciós rendszert.

*Hasznosíthatóság:* A morfium függőség és megvonás neurobiológiai alapjainak vizsgálata hozzájárul olyan kezelési stratégiák kidolgozásához mely enyhíti a drogmegvonás tüneteit és alkalmas a függőség kezelésére. Az endokrin működéseket megzavaró anyagok ártalmatlanítására validált módszer közvetlen gyakorlati jelentőséggel bír.

*Integratív neuroendokrinológiai kutatások*

Leírtak, hogy az arcuatus idegmag anorexigén POMC idegsejtjei éhezést követő újratáplálás során a X. agyidegen és a felszálló agytörzsi pályarendszereken keresztül érkező információktól függetlenül aktiválódnak, és a hipotalamus paraventrikuláris magjának ventrális és laterális kissejtes almagjában elhelyezkedő glutamáterg idegsejtek közvetítésével aktiválják a nucleus tractus solitarii idegsejtjeit. Kimutatták, hogy az arcuatus idegmagon belül a dorsomediális hátsó almag idegsejtjei is aktiválódnak újratáplálás során. Részt vettek egy a hipofiziotrop idegvégződések pajzsmirigyhormon transzporter és pajzsmirigy hormonbontó enzim tartalmának kimutatásában. Ez a megfigyelés újraértelmezi a hipofiziotrop sejtek pajzsmirigyhormon általi szabályozásának mechanizmusát.

*Hasznosíthatóság:* A megfigyelések a táplálékfelvétel és az anyagcsere központi szabályozásának megértését segítik elő.

*Molekuláris és fejlődés neurobiológiai kutatások*

*Molekuláris neurobiológiai kutatások*

A csoport fő célkitűzése az endokannabinoid rendszer élettani és kórélettani szerepének megértése. Különösen jelentős a csoport eredményei közül a *Nature Communications-*ben egy amerikai és francia csoporttal közösen írt tanulmányuk, ami a Fragile X mentális retardációs szindrómában fedezte fel a 2-AG endokannabinod-mediálta szinaptikus plaszticitás hiányát. További jelentős felfedezés Hájos Norbert kutatócsoportjával közösen, hogy a 2-AG molekula közvetíti a memóriafolyamatokban elsődleges fontosságú szinaptikus depresszió (LTD) kialakulását a hippokampuszban. Ezzel párhuzamosan a kutatócsoport tovább folytatta az endokannabinoid rendszer lehetséges szerepének vizsgálatát a fájdalom-érzékelésben résztvevő középagyi és gerincvelői területeken. Egy amerikai együttműködés keretében igazolták ennek a jelpályának a szerepét a stressz-indukálta fájdalomcsillapítás jelenségében. A Zürichi Egyetem Farmakológiai és Toxikológiai tanszékével folytatódó együttműködésben megállapították, hogy a gerincvelői primer nociceptorok által létesített szinapszisokban a CB1 receptor aktivációja szintén LTD kialakulását idézi elő, mely magyarázhatja a CB1 ligandjainak ismert fájdalomcsillapító hatását. Végül az egyik legrangosabb idegtudományi folyóirat, az Annual Review of Neuroscience felkérésére összegezték az endokannabinoid rendszer működésének alapelveit és legfontosabb megválaszolandó kutatási kérdéseit.

Hasznosíthatóság: Ezek a felfedező kutatási eredmények a Fragile X szindróma és fájdalomcsillapítás patológiás mechanizmusainak a feltárását segítik elő és ezzel új terápiás lehetőségekre hívják fel a figyelmet.

*Idegi sejt- és fejlődésbiológiai kutatások*

Egér idegi őssejteken végzett műszeres anyagcsere vizsgálatokkal bizonyították, hogy korai embrionális neuroektoderma eredetű őssejtek kevesebb O2-t fogyasztanak, mint a felnőtt agyból nyert ős/progenitor sejtek. Az idegi sejtfejlődés során nő az O2-igény, és változik az energiatermelésben használt tápanyagok összetétele minden eddig vizsgált őssejtvonalban. E sejtek retinoid érzékenysége alapvetően eltér a felnőttkori idegi őssejtekétől; gén-expressziós vizsgálatokkal megmutatták, hogy a retinoid anyagcsere komponensei eltérő módon expresszálódnak az embrionális és felnőtt eredetű idegi őssejtekben. Az aktivitás-mintázat idegi sejtfejlődésben játszott szerepének további vizsgálatára létrehoztak fénnyel-ingerelhető idegi őssejt-vonalakat. Kimutatták, hogy a mesenchymalis őssejtek jelentősen módosítják az agyi rezidens makrofágok funkcionális állapotát. Feltárták, hogy a prion-fehérje (PrPC) homológ Shadow prion fehérje eltérő módon expresszálódik, és más intracelluláris lokalizációt mutat az egéragy különböző régióiban. Az AK-c(RGDfC), SAK- c(RGDfC) szintetikus adhezív peptidek nemzetközi forgalmazása céljára beállítottak egy sejt-letapadás mérő gyors eljárást az újonan készített peptidek adhezív sajátságának tesztelésére. Végül, rák- ellenes hatóanyagok retinoid-konjugált származékait vizsgálják az általános citotoxicitás csökkentésére és a szelektív tumor-ellenes hatás fokozására egy német kollaborációban.

Hasznosíthatóság: Kompartmentalizált OWLS szenzor-rendszert alakítottak ki a membrán-kapcsolt csatornafehérjék funcionális sajátságainak optikai hullámvezető elven történő mérésére (partner: MikroVákuum Kft). Felszín-funkcionalizálás szintetikus adhezív peptidekkel és adhezív peptidek tesztelése forgalmazás és implantátum-felületek bevonása céljából (Partner: SoftFlow Hungary Kft; ELTE-MTA Peptidkémiai Kut.Csop). Retinoid-konjugált rák ellenes hatóanyagok fejlesztése (Partner: Bayreuth Univ., Németország).

*Magatartásneurobiológiai kutatások*

*Magatartásélettan és stressz kutatások*

Az Intézet Agykéreg Kutatócsoportjával a korábbi évek folyamán közösen fejlesztett szorongásoldó készítményt sikerrel szabadalmaztatták az Amerikai Egyesült Államokban és Hong-Kong-ban. Az elnyert amerikai és hong-kongi szabadalmak sorszáma US8,206,762B illetve HK1130692. Összeállították az új szorongásoldó készítmény európai regisztrációjának dokumentumait. Az EGIS gyógyszergyár kutatóival együttműködve részt vettek egy új antipszichotikus gyógyszer fejlesztésében, illetve amerikai kutatókkal együttműködve egy új (cannabinoid-jellegű) gyógyszercélpontot írtak le a nikotin-függőség kezelésére. Részben kanadai kutatókkal együttműködésben hozzájárultak a poszt-traumás stressz zavar idegrendszeri hátterének feltérképezéséhez, annak három laboratóriumi modelljét felhasználva. Saját fejlesztésű modelljük felhasználásával elsőként írták le azokat az idegrendszeri sajátosságokat, amelyek emocionális okokra visszavezethető abnormális agresszió hátterében állnak (Tóth és mtsai., 2012). Folytatva több éves kutatási projektjüket, vizsgálták a vazopresszin stresszben és depresszióban játszott szerepének feltárását, feltárva többek között a vazopresszin szerepét a korai stresszorok hoszzú távú hatásaiban (Fodor és mtsai, 2012).

Hasznosíthatóság: Jelentős mértékben hozzájárultak egy szabadalmaztatott új szorongásoldó készítmény létrehozásához, és egy új gyógyszerjelölt preklinikai kutatásához, ugyanakkor egy új gyógyszercélpontot is azonosítottak.

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

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Az MTV „Delta” című tudományos műsorának vetélkedőjében bemutatták a csoport kutatási területét, népszerűsítve az idegkutatást a tévénézők és diákok körében.

A Magyar Tudomány Ünnepe rendezvénysorozatának egyik előadásában bemutatták, hogy a marihuána fogyasztása milyen sejtszintű hatásokon keresztül csökkenti a figyelmet, és ezáltal a emberek kognitív teljesítményét.Ismeretterjesztő előadásokat tartottak az Elektrotechnikai Múzeumban, Szegeden az Eötvös Biológiai Műhelyben, az Agykutatás hete keretén belül több budapesti gimnáziumban a Tudomány napján a PTE Illyés Gyula karán, valamint Szekszárdon a helyi TIT meghívottjaként. Előadásokat tartottak továbbá a Göteborgi Magyar Napok keretében a Kőrösi Csoma Sándor Művelődési Kör számára illetve az The International Science Festival-on Göteborgban. Több rádióadóban, illetve TV műsorban rövidebb-hosszabb interjúban nyilatkoztak eredményeikről illetve a kutatói életpályáról. A gimnáziumi tanulók számára kiírt Cajal-pályázatot bírálták és egy helyezést elért tanulót oktatták a nyári szünetben. Részt vettek az ifjúsági Bólyai-pályázat bírálatában. Gimnáziumi csoportokat fogadtak a laborban a Tudomány Napja keretében megszervezett intézeti nyílt napon. Megszervezték és elindították az Idegtudományi Brainstorming” c. vitasorozatot, amely lehetőséget nyújt arra, hogy kutatók, klinikusok, és laikusok is megértsék egymás munkáját, annak alapjait és részleteit.

*Gyógyszerkutatási kutatócsoport*

A kutatócsoport vezetője, Vizi E. Szilveszter kiemelkedő tevékenységet folytatott a tudomány és a társadalom közötti párbeszédben. Rendszeres interjúkat adott a nyomtatott napi- és hetilapoknak (pl. Magyar Nemzet, Népszabadság, Magyar Hírlap, Heti Válasz) ismeretterjesztő folyóiratoknak (Élet és Tudomány, Természet Világa), valamint elektronikus orgánumoknak (MTV, ATV, HírTV stb.), továbbá előadásokat tartott többek között a Szent-Györgyi Albert Nobel Díjának 75. évfordulója alkalmából tartott szegedi konferencián, Az Élet és Tudomány 65. évfordulójáról megemlékező rendezvényen, a Szentágothai János születésének 100. évfordulóját ünneplő New York-i emlékkonferencián.

*Molekuláris Farmakológiai kutatócsoport*

A 2012. január 19-21 között Szegeden, a MITT által rendezett IBRO Workshop külön szimpóziummal emlékezett meg Szentágothai János születésének 100. évfordulójáról, melynek szervezője Szentágothai egyik leghíresebb tanítványa, Somogyi Péter oxfordi professzor volt. A csoport tudományos ismeretterjesztéssel megbízott kutatójának Somogyi Péterrel készült interjúja a Természet Világában jelent meg, emellett interjút készített Marsha Ivins amerikai űrhajósnővel ugyanebben a lapban, illetve “Küzdelem a depresszió ellen” címmel a Népszabadság tudományos mellékletében tudósított azEuropean Science Foundation (ESF, Európai Tudományos Alapítvány), valamint az Európai Idegtudományi Társaságok Szövetsége (FENS) által közösen szervezett új multidiszciplináris ismeretterjesztő konferencia-sorozatról, melynek első rendezvényét az olaszországi Stresa-ban tartották az „Az érzelem neurobiológiája” címmel.

A *Celluláris Neurofarmakológiai* csoport két kutatója egy pápai gimnáziumban tartott az agykutatást népszerűsítő ismeretterjesztő előadást.

*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.

*Molekuláris Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

A Csoport tagjai részt vettek molekuláris biológia szakkollégium szervezésében, előadások tartásában, valamint részt vesznek az szervezett ODN zsűrijében is. A tagok kiveszik részüket az MSc oktatásban és a diákkörösök felkészítésében valamint a diákköri konferenciák zsűrijében.

*Integratív Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

A csoport egy munkatársa az Agykutatás hete keretében középiskolások számára tartott ismeretterjesztő előadást.

*Idegi Sejt- és Fejlődésbiológiai Kutatócsoport*

Agykutatás Hete Budapesten (BAW in Budapest; 2012. 03. 12-14) Szervező: Madarász E.

Madarász E., Hogyan és meddig fejlődik az agyunk? Előadás a Könyves Kálmán Gimnáziumban 2012.03.12.

Madarász E., Idegi őssejtek: elméleti kérdések a klinikai alkalmazások előtt. Novoszel Nap. 2012.március 30. Orsz.Rehab.Intézet, Budapest

Markó K., Őssejtek. Orvos- és egészségügyi szakalkalmazottak továbbképzési fóruma; 2012.június; Pécs

Katona I., Új molekuláris jelátviteli rendszerek szerepének feltárása a fájdalomérzékelés szabályozásában; előadás a Svájci Hozzájárulás Konferencia – Egy mérföldkő teljesítése rendezvényen

*Magatartásélettan és Stressz Kutatócsoport*

A csoport elkötelezettsége az orvosbiológiai jellegű magatartás-neurobiológiai kutatások iránt a 2012-es évben több konkrét eredménnyel járt. Olyan rendkívül gyakori pszichiátriai zavarokra kerestek megoldásokat, mint a szorongás és a nikotin-fűggőség, és hozzájárultak egy új gyógyszer kidolgozásához egy olyan nem kifejezetten gyakori, de rendkívül súlyos pszichiátriai zavar számára, mint a skizofrénia. Az új gyógymódok kidolgozása különböző fázisokban van az új gyógyszercélpont meglelésétől a szabadalmaztatásig, de mindhárom projekt ígéretesnek tűnik hosszú távon. Az a tény, hogy a kutatások részben külföldi, részben hazai gyógyszegyári együttműködéssel valósultak meg, tükrözi a csoport munkájának a nemzetközi, és a hazai fejlesztési tevékenységbe való beágyzódását. A csoport rendszeresen folytat tudományos ismeretterjesztő munkát, hogy a laikusokhoz is eljuttassák a tudományos felismeréseket. Ezirányú tevékenységük iskolai programokban való részvételtől a Delta műsorához való hozzájárulásig terjedt a 2012-es évben. Ugyancsak a tudományos eredmények és tudományos gondolkodás disszeminációjának keretében a csoport rendszeresen foglalkozik egyetemistákkal; a 2012-es évben 21 tudományos diákköri munkát vezettek.

**III. fejezet A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2012-ben**

*Celluláris és Hálózatneurobiológiai Osztály*

Dr Nusser Zoltán és Dr Angus Silver közös pályázatot nyert el az MTA-tól ami lehetővé teszi Dr Angus Silver 4 hónapos kutatásait az MTA KOKI Celluláris Idegélettani Laboratóriumában. Vendégkutató fogadtak a a Valenciai Egyetemről, a Korean Institute of Science and Technology-ból, illetve a Nencki Intézetből (Varsó). Egy PhD hallgatójuk ösztöndíjjal, kollaborációs kutatások keretében 9 hónapot töltött a Lausanne-i Egyetemen. Négy kutatójuk koreai-magyar idegtudományi workshop-on vettek részt Seoul-ban. Kapcsolatot alakítottunk ki a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemmel, ahonnan két orvostanhallgató TDK hallgatóként dolgozik nálunk. Ugyanitt kollaborációt alakítottunk ki Szilágyi Tiborral, epilepszia kutatás témájában. Két kutatójuk négy hónapot töltött a Bécsi Orvostudományi Egyetemen. A Targetex Kft-vel közösen gyógyszerhatóanyag fejlesztésén dolgoznak. A Neuronelektród Kft-vel közös elektróda fejlesztési projektet indítottak. Önálló MSc kurzust tartottak a Pázmány Péter Katolikus Egyetemen, és részt vettek több PhD tárgy oktatásában a Semmelweis Egyetemen és az Eötvös Loránd Tudományegyetemen.

*Farmakológiai Osztály*

Hazai kapcsolatok

Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézet, Élettani Intézet, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Gyógyszerhatástani Intézet, Szegedi Biológiai Központ Biofizikai Intézet

Vállalati kapcsolatok

Richter Gedeon Rt, Sanofi/Chinoin Zrt., Janssen Research & Development LLC., San Diego, USA

Felsőoktatási Tevékenység

Semmelweis Egyetem (graduális és posztgraduális képzés): tantermi előadások, gyakorlatvezetés Gyógyszertan tárgyból, PhD kurzusok, PhD és TDK témavezetés, Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Budapesti Műszaki Egyetem, TDK és szakdolgozat témavezetés; rendszeres előadások a klinikofarmakológiai szakorvosképzésben.

Nemzetközi kapcsolatok

Christina Chai, Institute of Chemical and Engineering Sciences, A\*STAR, Singapore; Peter Illes, Rudolf Boehm Institute für Pharmakologie und Toxikologie, Leipzig, Germany; Maria-Pia Abbracchio, Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Italy, Ivar von Kügelgen, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Bonn, Christa Müller, PharmaCenter Bonn, Germany, Dr. Catherine Ledent, IRIBHN, Belgium, Urs Gerber, University of Zürich, Sebastian Jessberger, ETH, Zürich, Xavier Leinekugel, Neuroscience Institute, Bordeaux, Francesco Ferraguti, Innsbruck Medical University, Austria, Zoltán Gerevich, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; Christine Petit, Institute Pasteur, Collége de France, Paris; Kerry Delaney, Univ. of Victoria, BC, Canada; Medical University of Vienna, Austria; Laboratory of Neurobiology, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA

*Új kollaborációk:* Alex Gourine, University College, London, Attila Köfalvi, Center for Neurosciences and Cell Biology of Coimbra, Herbert Zimmermann, Institute of Cell Biology and Neuroscience, Biologicum, Goethe-University, Frankfurt, Germany

Külföldi tanulmányút

Brunner János PhD hallgató, NEURON kurzus, IST Austria

Mike Árpád, Szabó Anett, Pesti Krisztina, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

Vendégkutató

Nephtali Marina, University College, London

Tudományos rendezvény szervezése

A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság 50. évfordulója alkalmából tartott jubileumi nemzetközi konferencia szervezése

*Endokrin Neurobiológiai Kutatócsoport*

A kutatócsoport kiterjesztett új projektek irányába is egy meglévő kollaborációs kapcsolatot a Debreceni Egyetem Igazságügyi Orvostani Intézetével.

Reprodukció kutatására új kollaborációt létesítettek az INSERM három franciaországi laboratóriumával Bordeaux-ban, Lille-ben és Párizsban

*Molekuláris Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

A Molekuláris Neuroendokrinológiai Laboratórium részt vesz az új magyar fejlesztésű antipszichotikum fejlesztésében kutatási együttműködés keretében a Richter Gedeon Gyógyszergyárral. Együttműködési megállapodás született a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézetével stressz csökkentő pszichoterápiás technikák neuroendokrin hatásának igazolására,

Az ELTE Affektív Pszichológiai Intézetével közösen mérik az oxytocin szintek változását hipnotikus interakciókban valamint a hipnotikus szuggesztiók hatását vizsgálják pszichoszomatikus és endokrin hatás tekintetében;

Az MTA Pszichológiai Intézetével közösen végezik a korai anyai kötődés stresszel kapcsolatos paramétereinek vizsgálatát;

A Soft-Flow Kft-vel, a Debreceni Egyetemmel és a Szent István Egyetemmel együttműködnek egyes mikotoxinok endokrin működéseket megzavaró hatásainak vizsgálatában.

Debreceni Egyetem biotechnológus munkatársával közösen fejlesztenek prebiotikus hatású készítményeket.

A csoport egy munkatársa kutatott 2012-ben külföldön a Manchesteri Egyetemen (Anglia).

A Nemzetközi OTKA keretében szoros kutatási együttműködés van a munkacsoport és a Murciai Orvosegyetem (Spanyolország) Farmakológiai Tanszéke között, ahol a csoport munkatársai részt vesznek a PhD hallgatók szakmai képzésében is.

*Integratív Neuroendokrinológiai Kutatócsoport*

Új munkakapcsolatot alakítottak ki Dr. Serge Luquet laboratóriumával (Unité "Biologie Fonctionnelle & Adaptative" (BFA) Université Paris Diderot-Paris 7, CNRS EAC 4413, Párizs, Franciaország)

Vállalati kutatás-fejlesztési kapcsolatok felsorolása

Richter Gedeon NyRt

Soft-Flow Hungary

Felsőoktatási tevékenység felsorolása

Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Karán „A neurobiológia alapjai” és a „Bevezetés a funkcionális neurobiológiába” c. tárgyak oktatása (2 fő).

ELTE BSc. Képzés Neuroendokrinológia tantárgy oktatása

Doktori képzésben való részvétel

Semmelweis Egyetem Szentágothai János Doktori Iskola, Neuroendokrinológia kurzus vezetése, továbbá előadás tartása *Neuropeptidek* szerepe az idegrendszer működésében c. kurzus keretében

*Molekuláris Neurobiológiai Kutatócsoport*

Hazai együttműködés

A Budapesti Műszaki Egyetem Dr. Horvai György vezette Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékével közös együttműködésben idegszövet mintákon mérik a különböző endokannabinoid molekulák szintjét.

Nemzetközi együttműködések

Prof. Iván Soltész csoportjával való kollaboráció keretében Dr. Katona 3 hónapos tanulmányúton vett részt a University of California, Irvine, Anatómia és Neurobiológia tanszékén. Közös tanulmányok készültek Olivier Manzoni (University of Bordeaux), Daniele Piomelli (Department of Pharmacology University of California Irvine), Andrea Hohmann (Department of Psychology, Neuroscience and Behavior Program, University of Georgia,) és Masahiko Watanabe (Department of Anatomy, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan) kutatócsoportjaival. Dr. Szabó Szilárd a szardiniai University of Cagliari Neurobiológiai Tanszékén végzett kísérleteket együttműködés keretében Prof. Marco Pistis csoportjában.

Oktatási tevékenység

Részvétel PhD képzésben:

2 PhD hallgató tudományos munkájának vezetése (Semmelweis Egyetem Szentágothai Idegtudományi Doktori Iskola)

Részvétel egyetemi képzésben:

Az ELTE TTK-ról és a Semmelweis Egyetemről 1-1 tudományos diákkörös hallgató vesz részt a labor munkájában.

*Idegi sejt- és fejlődésbiológiai Kutatócsoport*

Hazai együttműködések

Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet (Prof. Tretter László): ős- és fejlődő idegi sejtek metabolizmusának vizsgálatai;

ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport (Prof. Mező Gábor): szintetikus adhezív peptide

SoftFlow Hungary KfT (Dr. Lustyik György): szintetikus adhezív peptide kereskedelmi értékesítése

MikroVákuum Kft (Dr. Szendrő István): sejtadhéziós és membrane-asszociált fehérjék vizsgálatai optikai hullámvezető elven működő (OWLS) műszeres mérésekkel

Nemzetközi együttműködések

Határozott idejű postdoc pozíciót nyert és a fogadó laboratóriummal közös kutatásokat valósít meg:

Dr. Demeter Kornél (Sciex Junior Fellowship) 1 éves közös „mentor” ösztöndíja keretében 2012. március végéig dolgozott a *Neuroscience Centre of Univ. Geneva, Svájc* intézetben

Dr. Varga Balázs: *Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital Toronto, Canada*

A „NanoToes” Initial Training Network” (EU Fp7; 2010-2014) pályázat keretében a laboratórium közvetlen munkakapcsolatot tart fenn – munkatársak, eredmények és kísérleti anyagok folyamatos cseréje / megosztása formájában - a konzorcium 11 Partner Laboratóriumával. A „NanoToes” Initial Training Network” (EU Fp7) pályázat keretében

Murali Kumarasamy (India) a laboratóriumban végzi kísérletes PhD munkáját.

Emilia Izak (Bayer; Leverküsen, Németo.) 3 hónapon át kísérletes munkát végzett a Laboratóriumban

Yang Li (CNR Pisa, Olaszo.) 1 hónapon át kísérletes munkát végzett a Laboratóriumban

A laboratórium munkatársai által alapított NE-4C és NE-4C-GFP sejtvonalakat (ATTC CRL-2695; CRL-2696) felhasználókülföldi (4 USA-beli, 1 izraeli) laboratóriumokkal folyamatos kapcsolatban állunk.

Bayreuth Univ. Dept. of Chemistry (Prof. Rainer Schobert) közös szabadalom benyújtva: retinoid-konjugált rák ellenes hatóanyagok

Oktatási tevékenység

Graduális képzés

Madarász Emília: Idegsejtek és idegszöveti fejlődés. ELTE Neurobiológia MSc kurzus

Környei Zsuzsanna: A glia sejtbiológiája. ELTE Neurobiológia MSc kurzus

BSc diploma dolgozatok: Papp Noémi (ELTE Biológus), Vajda Péter (ELTE Biológus), Almássy Kitti (BME Biomérnök)

MSc diploma dolgozatok: Jády Attila (ELTE Biológus)

PhD képzés

Madarász Emília: Idegi Sejtdifferenciáció. Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola

Madarász Emília: Celluláris és Molekuláris Neurobiológia;

PhD védés: Hádinger Nóra (2012 június)

*Magatartásélettan és Stressz Kutatócsoport*

A csoport folytatta évek óta kölcsönösen gyümölcsöző együttműködését hazai gyógyszergyárakkal (EGIS Nyrt, Richter Nyrt, ExtractumPharma Zrt), illetve fejlesztő cégekkel (Anxiofit Kft). Az együttműködés új psychiátriai modellek kifejlesztésétől a gyógyszer-jelölt vegyületek preklinikai tesztelésében való részvételig terjedt. A csoport új kutatási együttműködést alakított ki egy Tour közelében fekvő francia kutatóintézettel, és részben korábbi kapcsolataikat erősítendő, közös kutatási projektekben vett részt a baltimori (USA) cambridgei (Nagy-Britannia), magdeburgi (Németország) és szentpétervári egyetemek kutatóival (Oroszország). E projektek keretén belül az érintett intézetek kutatói kölcsönösen látogatták egymást. A 2012-es évben publikált dolgozataik társszerzői között 9 ország (Amerikai Egyesült Államok, Belgium, Franciaország, Hollandia, Japán, Kanada, Kína, Olaszország, Spanyolország) 28 kutatója szerepelt. A csoport vezetője részt vett az agresszivitás kutatók nemzetközi szervezetének Luxemburgban tartott világkonferenciájának megszervezésében, amelynek keretén belül egy önálló szimpóziumot is szervezett.

**IV. fejezet A 2012-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok bemutatása**

A KOKI felfedező és (kisebb részt) fejlesztő kutatási tevékenységét 2012-ben számos hazai és külföldi támogatótól elnyert pályázati forrás finanszírozta.

Ebben az évben a működő 16 OTKA támogatású kutatási projektből 6 új kutatási program indult el, egy pedig 2013-ban fog megkezdődni. A működő 7 TéT Alapítványi támogatású projektből 2 indult 2012-ben. Kiemelendő az ebből a forrásból igen eredményesen működő spanyol, francia, szingapúri, japán kutatási együttműködés. Akadémiák közötti együttműködés támogatásával jött létre - a meghosszabbított - koreai kollaboráció.

Az MTA „Lendület” programból már támogatott három KOKI laboratóriumhoz ebben az évben csatlakozott egy „advanced” és egy „starting” pályázati támogatás öt évre, így összesen már öt „Lendület kutatócsoport” működik az Intézetben.

Akadémiai műszerpályázaton elnyert jelentős forrás tette lehetővé a legfejlettebb szuper-rezolúciós képalkotó műszerek beszerzését.

Az év elején kezdődött meg a két elnyert ERC Advanced Grantből finanszírozott kutatási program, így összesen már három ERC finanszírozott projekt működik az Intézetben. Az EU keretprogramból (FP7) így összesen hat intézeti kutatási program kap finanszírozást. Az év során zárult le a Norvég Alapból finanszírozott projekt, és egy pedig Svájci hozzájárulásból működik. Két európai kutatási konzorciumi keretben és egy Marie Curie program szerint működő projektje is van az Intézetnek. Egy Marie Curie program előkészítése valósult még meg 2012-ben, amely 2013 elején indul majd el. A Wellcome Trust összesen hat granttel támogatta az intézeti kutatásokat 2012-ben.

A gyógyszergyári együttműködések is jelentős kutatási projekteket finanszíroztak. A Richter Gedeon NyRt. négy projektet, az EGIS NyRt. egy projektet finanszírozott 2012 során a KOKI-ban. KKV együttműködés keretében is jutott kisebb kutatási forrásokhoz az Intézet.

**V. fejezet A 2012-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk**

Harnett MT, Makara JK, Spruston N, Kath WL, Magee JC

Synaptic amplification by dendritic spines enhances input cooperativity.

NATURE 491:(7425) pp. 599-602. (2012)

Holderith N, Lorincz A, Katona G, Rozsa B, Kulik A, Watanabe M, Nusser Z

Release probability of hippocampal glutamatergic terminals scales with the size of the active zone

NATURE NEUROSCIENCE 15:(7) pp. 988-997. (2012)

 Vervaeke K, Lorincz A, Nusser Z, Silver RA

Gap junctions compensate for sublinear dendritic integration in an inhibitory network

SCIENCE 335:(6076) pp. 1624-1628. (2012)

Rovo Z, Ulbert I, Acsady L

Drivers of the Primate Thalamus

JOURNAL OF NEUROSCIENCE 32:(49) pp. 17894-17908. (2012)

Katona G, Szalay G, Maak P, Kaszas A, Veress M, Hillier D, Chiovini B, Vizi ES, Roska B, Rozsa B

Fast two-photon in vivo imaging with three-dimensional random-access scanning in large tissue volumes

NATURE METHODS 9:(2) pp. 201-208. (2012)

Heinrich A, Ando R, Turi G, Rozsa B, Sperlagh B

K(+) depolarization evokes ATP, adenosine and glutamate release from glia in rat hippocampus: a microelectrode biosensor study

BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 167:(5) pp. 1003-1020. (2012)

Jo S, Kallo I, Bardoczi Z, Arrejo e Drigo R, Zeold A, Liposits Z, Oliva A, Lemmon VP, Bixby JL, Gereben B, Bianco AC

Neuronal Hypoxia Induces Hsp40-Mediated Nuclear Import of Type 3 Deiodinase As an Adaptive Mechanism to Reduce Cellular Metabolism

JOURNAL OF NEUROSCIENCE 32:(25) pp. 8491-8500. (2012)

Miklós I, Kovács KJ

Reorganization of Synaptic Inputs to the Hypothalamic Paraventricular Nucleus During Chronic Psychogenic Stress in Rats

BIOLOGICAL PSYCHIATRY 71:(4) pp. 301-308. (2012)

Katona I, Freund TF

Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain

ANNUAL REVIEW OF NEUROSCIENCE 35: pp. 529-558. (2012)

Peterfi Z, Urban GM, Papp OI, Nemeth B, Monyer H, Szabo G, Erdelyi F, Mackie K, Freund TF, Hajos N, Katona I

Endocannabinoid-mediated long-term depression of afferent excitatory synapses in hippocampal pyramidal cells and GABAergic interneurons

JOURNAL OF NEUROSCIENCE 32:(41) pp. 14448-14463. (2012)

Jung KM, Sepers M, Henstridge CH, Lassalle O, Neuhofer D, Martin H, Ginger M, Frick A, DiPatrizio NV, Mackie K, Katona I, Piomelli D, Manzoni OJ

Uncoupling of the endocannabinoid signalling complex in a mouse model of fragile X syndrome

NATURE COMMUNICATIONS 3: Paper 1080. 11 p. (2012)

Richter H, Teixeira FM, Ferreira SG, Kittel A, Kofalvi A, Sperlagh B

Presynaptic alpha(2)-adrenoceptors control the inhibitory action of presynaptic CB(1) cannabinoid receptors on prefrontocortical norepinephrine release in the rat

NEUROPHARMACOLOGY 63:(5) pp. 784-797. (2012)

Kallo I, Mohacsik P, Vida B, Zeold A, Bardoczi Z, Zavacki AM, Farkas E, Kadar A, Hrabovszky E, Arrojo e Drigo R, Dong L, Barna L, Palkovits M, Borsay BA, Herczeg L, Lechan RM, Bianco AC, Liposits Z, Fekete C, Gereben B

A Novel Pathway Regulates Thyroid Hormone Availability in Rat and Human Hypothalamic Neurosecretory Neurons

PLOS ONE 7:(6) Paper e37860. 16 p. (2012)

Sarvari M, Hrabovszky E, Kallo I, Solymosi N, Liko I, Berchtold N, Cotman C, Liposits Z

Menopause leads to elevated expression of macrophage-associated genes in the aging frontal cortex: rat and human studies identify strikingly similar changes.

JOURNAL OF NEUROINFLAMMATION 9:(1) p. 264. (2012)

Fekete C, Zseli G, Singru PS, Kadar A, Wittmann G, Fuzesi T, El-Bermani W, Lechan RM

Activation of Anorexigenic POMC Neurons During Refeeding is Independent of Vagal and Brainstem Inputs

JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 24:(11) pp. 1423-1431. (2012)

Kriszt R, Krifaton C, Szoboszlay S, Cserháti M, Kriszt B, Kukolya J, Czéh Á, Fehér-Tóth S, Török L, Szoke Z, Kovács KJ, Barna T, Ferenczi S

A New Zearalenone Biodegradation Strategy Using Non-Pathogenic Rhodococcus pyridinivorans K408 Strain

PLOS ONE 7:(9) Paper e43608. 9 p. (2012)

Toth M, Tulogdi A, Biro L, Soros P, Mikics E, Haller J

The neural background of hyper-emotional aggression induced by post-weaning social isolation

BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 233: pp. 120-129. (2012)

Fodor A, Klausz B, Pinter O, Daviu N, Rabasa C, Rotllant D, Balazsfi D, Kovacs KB, Nadal R, Zelena D

Maternal neglect with reduced depressive-like behavior and blunted c-fos activation in Brattleboro mothers, the role of central vasopressin.

HORMONES AND BEHAVIOR 62:(4) pp. 539-551. (2012)