

# A Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet kutatási stratégiája

A KOKI kutatócsoportjai öt, a társadalom, a gazdaság és az egészségmegőrzés számára kiemelkedő jelentőségi kutatási területre összpontosítják kutatómunkájukat. Ezek a tématerületek jelenleg az idegtudományi kutatások forró pontjai, melyek a robbanásszerűen fejlődő és a KOKI-ban is rendelkezésre álló módszerek segítségével jelentős áttörésre számíthatnak a programstratégia időszakában.

Minden tématerületen több, önálló, azonban számos projektben kollaboráló kutatócsoport dolgozik. A kutatócsoportok profiljának megfelelően egy csoport több tématerületen is folytathat kutatásokat.

## I. Memóriafolyamatok idegrendszeri alapjai és zavarai

### Háttér és jelentőség:

Hosszú távú memóriánk adja énképünk és személyiségünk alapját; a tanulás és emlékezés folyamatai biztosítják, hogy képesek legyünk a bennünket körülvevő világban térben és időben tájékozódni, környezetünk változásaira adekvátan, rugalmasan és hatékonyan reagálni, valamint felismerni a veszélyt, táplálékot, fajtársainkat és rokonainkat. Agyunk flexibilis memóriatároló és -előhívó funkcióinak megértése az emberiség egyik legnagyobb tudományos kihívása. Az emlékezet zavarai az egyén szintjén az életminőség drasztikus romlását, társadalmi és gazdasági szinten pedig jelentős hosszú távú terhet jelentenek: például az időskori emlékezetzavarral járó állapotok (pl. demencia, illetve neurodegeneratív betegségek, mint az Alzheimer vagy Parkinson kór) illetve a rosszul adaptált memóriafolyamatok (pl. fóbiák, szorongásos állapotok) több millió európai lakost érintenek. A memóriazavarok kezelése azonban gyerekcipőben jár, hiszen az agy komplex struktúrájának és működésének megértése nélkül a beavatkozás sem lehet kellően specifikus. Mindezen okok miatt a memóriafolyamatok egészséges és kóros működésének részletes megértése, és ezáltal a memóriazavarok kezelésében potenciális új terápiás irányok azonosítása a világ neurobiológiai kutatásainak és Intézetünknek is az egyik kiemelt hosszú távú törekvése. Az idegrendszer tanulási és memóriatárolási működési elveinek felderítését ugyanakkor a mesterséges intelligencia fejlesztések rohamos térhódítása is sürgetővé teszi.

A tanulásban és epizodikus memóriafolyamatokban kulcsfontosságú szerepet játszik a kérgi (elsősorban hippokampusz és neokortex) agyterületek idegi hálózata. A hálózat működésének megértéséhez nélkülözhetetlen az azokat alkotó és egymással kölcsönható sokféle serkentő és gátló idegsejt típus kapcsolatainak, valamint a sejtek közti kommunikáció során az információátadásban, feldolgozásban és tárolásban különböző funkciókat betöltő kompartmentek (dendrit- és axonnyúlványok, szinapszisok) működésének és szerepének feltárása. A kérgi hálózatok működését ugyanakkor kéreg alatti (szubkortikális) területekről, pl. a bazális előagyból, talamuszból és agytörzsből érkező, belső éberségi és érzelmi állapotot tükröző információk is befolyásolják a külvilágból érkező ingerek és a korábbi tapasztalatok függvényében. Ezek a (hagyományosan domináns átvivőanyag-tartalmuk alapján azonosított, pl. kolinerg, dopaminerg, szerotoninerg, GABAerg, glutamáterg, glicinerg stb) idegpályák módosítani képesek az agykéreg működését, és nélkülözhetetlenek a releváns tanulási és viselkedési stratégia kiválasztásához. Ezen pályákat korábban elsősorban autonóm funkciók és agyi ritmusok fenntartásában tartották fontosnak; részben saját eredményeink tárták fel, hogy közvetlen memóriaszabályozó szerepet is betöltenek. A kérget szabályozó pályákat alkotó sejtpopulációk molekuláris és funkcionális tulajdonságai és kapcsolatrendszerei azonban nagyrészt ismeretlenek.

Tudásunk szegényessége ezeken a kutatási területeken jelentős részben a kellően részletes és adekvát kísérleti módszerek eddigi hiányával magyarázható. A közelmúlt technikai áttörései, többek között az élő agyban és *ex vivo* alkalmazható sejtspecifikus, szubcelluláris szintű aktivitás-monitorozó és -manipuláló eszköztár és a modern nagy tér- és időbeli felbontású mikroszkópos technikák azonban megnyitják a lehetőséget ezen folyamatok beható feltárására.

### **Társadalmi és gazdasági jelentőség:**

Számos neurodegeneratív és pszichiátriai rendellenesség tünete között szerepel a rövid és hosszútávú memória elvesztése. Az érzelmi és hangulati elemekkel (pl. félelem) kapcsolt emlékek neuronális feldolgozásában bekövetkezett zavarok következményei szorongásos és depressziós állapotokhoz vezethetnek. A patológiás állapotok az időskori emlékezetzavarokkal együtt az európai lakosság jelentős részét érintik, és gazdaságilag és szociálisan is jelentős problémát jelentenek. Mivel a jelenlegi memória javító terápiák nagyrészt hatástalanok, ezért a demenciák kóroktanának jobb megértése és új, specifikus és hatékony diagnosztikai és kezelési irányok felfedezése fontos globális kihívást jelent az idegtudományi kutatások számára. Mindemellett, mivel az idegrendszer memóriatároló működésének logikai elveit mesterséges neurális hálók és tanulási algoritmusok használhatják fel, a sejt- és hálózatszintű memóriefolyamatok megértése nagyban segítheti a technológiai szempontból nagy jelentőségű mesterséges intelligencia és neurális hálózat kutatásokat is. Ez utóbbi területen kiemelt nemzeti stratégiai érdekünk lépést tartani a nemzetközi kutatásfejlesztésekkel.

Intézetünkben a memóriefolyamatok élvonalbeli kutatásához egyedülálló, nemzetközileg is kiemelkedő szinergikus tudás, szakértelem és technikai repertoár áll rendelkezésre; a koncepció megvalósításában részt vevő kutatócsoportok a megcélzott kutatási területeken az elmúlt években úttörő felfedezéseket tettek, nemzetközi versenyképességüket többek között az általuk elnyert 5 ERC pályázat jelzi.

## **II. Neuro-immun interakciók mechanizmusai és szerepe az idegrendszeri betegségekben**

### **A kutatás háttere és jelentősége:**

Az idegrendszeri betegségek kiemelt társadalmi és gazdasági problémát jelentenek, amelynek jelentősége az idősödő, krónikus betegségekkel terhelt társadalmakban egyre fokozódik. Ennek egyik oka az, hogy a betegségmechanizmusok zöme feltáratlan, így a hatékony intervenciók száma is limitált, amit az idegsejtek károsodásának gátlását célzó nagyszámú, sikertelen klinikai vizsgálat is igazol. Mára világossá vált, hogy a stroke, a neurodegeneratív betegségek, valamint a fejlődésneurológiai- és pszichiátriai kórképek patofiziológiájában kiemelt szerepet játszanak az ideg- és immunrendszer kétoldalú kapcsolatai, és ezen belül a gyulladásos folyamatok. Bizonyított az immunfolyamatok szerepe a központi idegrendszer normális fejlődésében és működésében, miközben a gyakori krónikus betegségek (pl. érelmeszesedés, elhízás, cukorbetegség, magas vérnyomás) nem csupán emelkedett szisztémás gyulladással járnak együtt, de kiemelt kockázatot is jelentenek a különféle neurológiai betegségek kialakulásában. Emellett, a korai életszakaszban bekövetkező fertőzések, inzultusok és metabolikus elváltozások hosszú távú hatásokkal járó gyulladásos reakciót váltanak ki, amely számos kórkép (ADHD és más pszichiátriai betegségek) kialakulásában játszik szerepet. Új, hatékony diagnosztikus és terápiás eljárások kifejlesztése ezért nem nélkülözheti a neuro-immun folyamatok mechanizmusainak átfogó megértését. Ezek egyik legfontosabb közreműködője a központi idegrendszer fő immunsejtje, a mikroglia, amely mind az idegrendszer fejlődésében, mint patológiás folyamataiban kiemelt szerepet játszik. Intézetünk e témában számos nemzetközileg is vezető

közleményt jegyez, amelyek feltárták a mikroglia szerepét az idegsejtek aktivitásának szabályozásában, az agyi sérülésben, illetve a centrális vírusfertőzések gátlásában. Az Intézet a COVID-19 következtében kialakuló idegrendszeri zavarok hátterében álló gyulladáshoz vezető folyamatok mechanizmusait is vizsgálja és kutatásait egyedülálló humán agybankja is támogatja.

#### **Társadalmi és gazdasági jelentőség:**

A kutatási program ötvözi az Intézetünk világszínvonalú módszertani lehetőségeit, multidiszciplináris tudásbázisát és transzlációs experimentális modelljeit, miközben a vizsgálatok eredményeinek hasznosulását számos kollaboráció biztosítja vezető hazai és nemzetközi klinikusokkal. Így lehetőség nyílik a különböző életszakaszokban bekövetkező idegrendszeri károsodás és neuroinflammatorikus folyamatok közreműködésével kialakuló betegségek hátterében álló molekuláris-celluláris-hálózati mechanizmusok megértésére, elősegítve új terápiás célpontok és prediktív diagnosztikai lehetőségek azonosítását. Terápiás szempontból értékes célmolekulák és biomarkerek azonosításával várandós alkoholbetegek magzataiban, pszichiátriai betegségek esetén, illetve a stroke, az AD, az epilepszia és egyéb kórképek során az idegrendszeri károsodás mértékét előrejelzni, vagy csökkenteni lehet a gyulladáshoz- és glia-mediálta hatások képző vizsgálata, illetve befolyásolása révén. Nemzetközileg is vezető kutatás a mikroglia kifejeződő P2Y<sub>12</sub> receptorok és más targetek szelektív manipulációja, amely kihasználhatatlan lehetőségek forrása lehet számos idegrendszeri kórkép kezelésében.

### **III. Szociális viselkedés neurobiológiája és pszichiátriai betegségek**

#### **Háttér és jelentőség:**

Az ENSZ 2015-ben 17 fenntartható fejlesztési célt határozott meg, melyek között szerepel, hogy mindenki számára, minden életkorban biztosítani kell az egészséges életet és a jóllétet. Az egészséggel kapcsolatos hat fő fókuszterület egyike a nem fertőző betegségek és a mentális egészség megőrzése. A mentális zavarok és a pszichiátriai betegségek - köztük a depresszió, a szkizofrénia és az autizmus - napjaink népbetegségei és jelentős terhet rónak mind az egyénre, mind a társadalomra. Közismert, hogy a fenti betegségek tartós munkaképtelenséghez vezethetnek, a család egzisztenciális stabilitását pedig aláássák - ami jelentős gazdasági kárt ró a társadalomra. A szociális viselkedésben mutatkozó eltérések ráadásul interaktív jellegük miatt az érintett személyeken kívül tágabb környezetükre is fokozottan hatnak, így társadalmi-gazdasági hatásuk kiemelten jelentkezik. Például a kóros agresszió közvetlen és közvetett gazdasági terhe a GDP akár 5-14%-át is elérheti a WHO becslése szerint. A fenti betegségek genetikai és környezeti tényezők sokrétű egymásra hatásának következményeképpen alakulnak ki és skálájuk az enyhe viselkedészavaroktól az életet veszélyeztető szuicidumig terjed. Míg az elmúlt évtized kutatásai elsősorban a genetikai faktorok feltárására irányultak, az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem irányul a környezeti hatások szerepére: ma már tudjuk, hogy a pszichiátriai zavarok kialakulása összefügg a modern életmóddal, kóros születés körüli eseményekkel vagy gyermekkori traumatikus élményekkel. E környezeti tényezők lehetséges hatásait a COVID járvány is felerősítette, így a mentális egészség megőrzésének jelentőségét a világjárvány és az izoláció következményeként megjelenő „mentális pándémia” és a pszichés tünetekkel is járó poszt-COVID szindróma még jobban aktualizálja.

Közös jellegzetessége ugyanakkor a mentális betegségeknek, hogy bár tudjuk, hogy az agy kóros működése hozza létre őket, neuronhálózati hátterüket még nem kielégítően ismerjük, ezért oki kezelésük sem megoldott. A korai élet során az idegrendszer dinamikus átalakulási folyamatokon megy keresztül, és különösen érzékeny a külső környezeti tényezők hatására, melyek kockázatként jelentkeznek a későbbi szociális viselkedés zavaraihoz járó pszichiátriai kórképek esetében. Ezek megértése elengedhetetlen mind a felnőttkori hatékony terápiák, mind a korai intervenciók kidolgozásánál. A rendelkezésre álló gyógyszerek ugyanis elégtelenek, korszerűtlenek, sőt további

mentális zavarok kiindulópontját is jelenthetik (pl. szorongásoldó-függőség, antidepresszáns által okozott mániás epizód). Megállapítható továbbá, hogy az agykutatásban az elmúlt évtizedekben történt fundamentális előrelépések által megnövekedett tudásunk hatása még nem jelentkezett a klinikumban, a gyógykezelések szintjén. Ahhoz, hogy áttörést lehessen elérni a pszichiátriai kórképek kezelésében, új szemlélettel kell ezekre a betegségekre tekinteni és először meg kell érteni a normál és kóros viselkedés neuronhálózati alapjait.

#### **Társadalmi és gazdasági jelentőség:**

A döntéshozatalt befolyásoló érzelmi állapotok mögött meghúzódó agyi szabályozó mechanizmusok feltárása jelentősen hozzájárulhat a kognitív folyamatok komplexitásának a megértéséhez, az amygdala kóros működésének vizsgálata pedig új terápiás lehetőségeket hozhat felszínre. Kutatási eredményeinkkel szeretnénk új fejezetet nyitni egyrészt a kéreg alatti modulátorok szerepével, másrészt a pszichiátriai kórképek pathogenezisével kapcsolatos gondolkodásban.

A felnőttkori pszichiátriai zavarok mintegy 70%-a gyermek- vagy serdülőkorban kezdődik. Ennél is magasabb arányban fedezhető fel a pszichiátriai betegségekben érintett emberek előtörténetében perinatális inzultus vagy gyermekkori averzív életesemény, trauma. Mindez arra utal, hogy a pszichiátriai zavarok terápiás célpontjainak megtalálásához elsődleges a kialakulás során létrejövő idegrendszeri elváltozások megértése. Eredményeink gazdasági hasznosulását a pszichiátriai betegségek területén originális gyógyszeripari K+F-t végző partnerekkel (Richter Gedeon Rt., Janssen) kialakított évtizedes gyümölcsöző együttműködésünk reális alternatívává teszi. A gyulladás és a mentális funkciók sokrétű összefüggéseinek feltárása egy következő világvárványt eredményesen megelőző stratégia kidolgozásához - kezeléséhez is elengedhetetlenül fontos.

#### **IV. Stressz és félelmi reakciók neurobiológiai alapjai és kóros elváltozásai**

##### **Háttér és jelentőség:**

A XXI. század embere számos, eddig nem tapasztalt kihívásoknak, megoldandó stresszhelyzeteknek van kitéve. A pszichés stresszorok komplex hormonális, vegetatív és viselkedési válaszreakciókat váltanak ki, melyeket a központi idegrendszer koordinál. Ha sikeres a stratégia az adott provokációra, a stresszválasz lecseng és a válasz olyan emléknymok formájában rögzül, amely segíti a szervezet hozzászokását (habituáció) az adott kihíváshoz. Ha a megküzdés nem eredményes vagy nem lehetséges, az újabb stresszorok előhívják a stresszel kapcsolatos emlék-képeket, a stresszválasz és a félelem felerősödik. A sztereotipikus stresszreakció akkor is bekövetkezhet, ha szenzoros bemenetek nem utalnak fenyegető veszélyre, ami a kóros szorongás egyik jellegzetes velejárója. Abban az esetben, amikor a megküzdés ismételt eredménytelen, vagy a szervezet védekező mechanizmusai kimerültek, kialakul a depresszió.

A stresszel összefüggő pszichés rendellenességek, így a szorongásos és a depressziós zavarok vagy a poszttraumás stressz zavar az EU lakosságának több, mint 20% -át érinti évente. E rendellenességek többsége a negatív/fenyegető élmények és a félelem emlékeinek idegrendszeri feldolgozásában bekövetkezett elváltozásokhoz kapcsolódik. A mentális betegségek összköltsége, amelyek közül a fenti rendellenességek a legelterjedtebbek, meghaladhatja az évi 600 milliárd eurót (OECD 2018). Az elmúlt évtizedek kutatásai számos részsikert tudnak felmutatni mind a stresszel összefüggő betegségek, mind a szorongás és a depresszió kezelésében, de hatékony terápiás megoldások eddig még nem születtek. Ezért a stresszel összefüggő pszichés rendellenességek enyhítésére szolgáló specifikus és hatékony kezelések kidolgozása, amely a felfedező kutatások eredményein alapul, fontos globális kihívást jelent az idegtudományi kutatások számára, melyet a

COVID-19 világjárvány következtében tapasztalható, drámaian növekvő esetszám a korábbinál is sürgetőbb feladattá tett.

### **Társadalmi és gazdasági jelentőség:**

A WHO előrejelzése szerint 2030-ra a világ legnagyobb egészségügyi-gazdasági terhet jelentő betegsége a depresszió lesz. Ugyanakkor becslések szerint minden, a stresszel kapcsolatos pszichés zavarok gyógyítására és megelőzésére fordított költség 2-7-szeresen térül meg, attól függően, hogy „csak” a közvetlen gazdasági hasznot (visszanyert ledolgozott munkaórák száma), vagy az egészségben eltöltött évek közvetett társadalmi-gazdasági hasznát vizsgáljuk. A ráfordított költségek optimalizálása szempontjából alapvető, hogy a megfelelően diagnosztizált embereket a lehető leghamarabb, a számukra leghatékonyabb terápiával kezeljük. Az ilyen terápiák kidolgozásához pedig elengedhetetlen az elváltozásokat okozó idegrendszeri mechanizmusok pontos ismerete. Kutatásunk hozzájárulnak hatékony terápiás eljárások fejlesztéséhez a transzlációs, validált preklinikai modelleken, legmodernebb neuroanatómiai, genetikai, ideglettani és magatartási vizsgáló módszerekkel, a stresszválasz és a kóros félelmi reakciók számos aspektusát célzó vizsgálataival.

## **V. Endokrin folyamatok agyi szabályozása**

### **Háttér és jelentőség:**

Az endokrin rendszerek a központi idegrendszerrel együttműködésben hangolják össze a különböző szervek működését, az energiaháztartás és a reprodukció folyamatait. E folyamat összhangjának felborulása a szervezet súlyos, több szervrendszerre kiterjedő kóros állapotában ölt testet. Egyes külső tényezők, pl. a stressz és az endokrin diszruptor vegyületek befolyásolják az endokrin rendszerek működését és így a szervezet fejlődését, homeosztázisát és a reprodukciós folyamatokat.

A szaporodás hipotalamikus szintű szabályozását gonadotropin-releasing hormon (GnRH)-t termelő idegsejtek végzik. A GnRH neuronok szekréciós működését nemi hormonok, metabolikus és idegi szignálok szabályozzák. A hipotalamusz kisszeptint termelő idegsejtjei meghatározó szerepet játszanak e hatások integrálásában és közvetítésében a GnRH idegsejtek felé. Genetikai rendellenességek, a metabolizmus zavarai, stresszhatások, az öregedés folyamata, valamint az endokrin diszruptor vegyületek képesek felborítani a reprodukcióért felelős hipotalamikus neuronhálózat működését, központi idegrendszeri eredetű cikluszavart vagy meddőséget okozva.

Európában az elhízás mára járványos szintet ért el, ami súlyos és rendkívül költséges egészségügyi problémákhoz vezet rontva az életkilátásokat, pl. a kettős-típusú diabéteszt, szív-, érrendszeri megbetegedést okozva. E súlyos egészségügyi és társadalmi/gazdasági hatások ellenére nem rendelkezünk hatásos, elhízás elleni gyógyszeres terápiával. Ezért kiemelkedő jelentőségű az energiaháztartást szabályozó mechanizmusok feltárása, ami hozzájárulhat, hogy a gyógyszeripar számára új, elhízás ellenes gyógyszer célpontokat biztosítsunk.

Az energiaháztartás szabályozásában kritikus szerepet játszanak a pajzsmirigyhormonok (PMH). PMH hiányában 30%-kal csökken az alapanyagcsere, zavart szenved a szöveti működés és metabolizmus. A PMH háztartás szabályozásáért egy összetett szabályozórendszer felel: a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy (HHP) tengely a vér PMH szintjének stabilitását biztosítja, a szövetek PMH szintjeinek szövet-specifikus beállítását pedig egy szöveti szabályozórendszer felügyeli. E rendszerek megváltozott működése és az endokrin diszruptorok hatása hozzájárul a PMH szintek és PMH hatás élettani és kóros megváltozásához és a százezeres nagyságrendű beteget érintő hipotireózisban alkalmazott hormonpótló terápia elégtelen hatásához egyes betegcsoportokban.

A perifériás hormonok, mint a leptin, ghrelin, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) és szteroid hormonok az agy specifikus receptorokkal rendelkező sejtcsoportjaira hatva befolyásolják a

táplálékfelvételt és az energialeadást. A PMH háztartást befolyásoló tényezők megértése, az táplálékfelvételt szabályozó hormonok, továbbá a stresszválasz energiaháztartásra gyakorolt hatásait és a jóllakottságot kialakító agyi központok azonosítása és a szabályozó mechanizmusok megértése elengedhetetlen az elhízás és a stresszel-kapcsolatos anyagcsere-betegségek gyógyításához.

#### **Társadalmi és gazdasági jelentőség:**

A GnRH és kisspeptin idegsejtek szabályozásának megértése elősegíti innovatív kezelések kidolgozását a policisztás ovárium szindróma, hiperprolaktinémia, stressz, metabolikus zavarok és endokrin diszruptorok okozta meddőség kezelésére, valamint új gyógyszercélpontok azonosítását.

A stressz, az elhízás és az ezekkel kapcsolatos betegségek, metabolikus szindróma, 2-es típusú cukorbetegség, pánik, depresszió egyre nagyobb számú és egyre fiatalabb embereket érintenek, rontják életminőségüket, nagy terhet róva gazdaságra és a társadalomra. A PMH háztartás szabályozásának részletes feltárása elősegítheti a PMH hatás szövet vagy receptor specifikus befolyásolását célzó terápiák kidolgozását lehetővé téve PMH analógok mellékhatás mentes alkalmazását az elhízás elleni küzdelemben. Emellett segíthet optimalizálni a pajzsmirigy betegségek esetén alkalmazott terápiákat, elősegítve a jelenlegi terápiák mellett is tüneteket mutató betegek tünetmentessé válását. Transzgenikus egérmódeljeink hozzájárulhatnak PMH analógok ipari fejlesztéséhez, vegyületek PMH háztartást befolyásoló hatásának azonosításához. Azoknak a központi idegrendszeri mechanizmusoknak a megértése, melyek szabályozzák az energiaháztartást, összekötik a stresszt és a metabolikus regulációt, új, személyre szabott terápiás stratégiák kidolgozását alapozhatják meg. A célkitűzések sikeres eléréséhez szükséges infrastruktúra és tudásbázis is rendelkezésre áll Intézetünkben.