

Az MTA Neurobiológiai Tudományos Bizottságának összefoglalója az elmúlt 30 év legfontosabb szakterületi eredményeiről

A magyar idegi hálózatkutatás az egyik legnagyobb történeti hagyományokkal rendelkező és az egyik legsikeresebb hazai tudományág, amely jelen van biológiai kutatóintézetekben és kutatóegyetemeinken egyaránt. Az idegi hálózatkutatás különböző idegsejtek, sejtcsoportok illetve agyterületek kölcsönhatásaival és ezek szerepével foglalkozik az egészséges illetve a beteg idegrendszerben. Az idegrendszeri „Nobel-díjat”, azaz a „Brain Prize-t három magyar hálózatkutató (Buzsáki György, Freund Tamás és Somogyi Péter) kapta 2011-ben. Az Európai Kutatási Tanács (ERC) legrangosabb pályázatát tucatnyi magyar hálózatkutató nyerte el, hasonló sikerrel csak a matematikában pályáztak Magyarországról. A magyar hálózatkutatás sikerének titka két nagy múltú tudományos iskola töretlen virágzása. A Szentágothai János nevével fémjelzett funkcionális anatómiai iskola egyedülálló megközelítése, hogy az idegi elemek anatómiai jellegzetességeiből tesztelhető hipotéziseket vet fel működésükre. Példaként említhető az iskola egyik világhírű felfedezése, egy gátló sejtípus, mely arra specializálódott, hogy az akciós potenciál keletkezésének helyén (azaz az axon eredési dombon) idegzi be a serkentő sejteket. A struktúrából következő funkcionális jóslatot, hogy ez az idegsejt típus rendkívül hatékonyan befolyásolja a többi idegsejt működését évtizedekkel később az élettani kutatások fényesen bizonyították. A másik alapvető felismerése ennek az iskolának, hogy az időben és térben precízen szabályozott gátlás sokfélesége mind az egészséges működésben, mind az idegrendszeri betegségeket kísérő hibás működésben nélkülözhetetlen. A másik fontos élettani tudományos iskola alapítója Grastyán Endre professzor. A Grastyán-iskola korát megelőzve rendkívül fontos megállapításokat tett a viselkedés és az idegsejtek populációs aktivitásának kapcsolatáról. Felfedezéseik kimutatták az idegi működés pontos időzítésének, azaz az agyi ritmusoknak fontosságát a tájékozódás, a tanulás és az emlékezés folyamatát biztosító neuronális aktivitásban.

A mai magyar hálózatkutatás e két tudományos iskola ötvözetén alapul. Fejlődése szempontjából fontos volt, hogy még akkor is, ha valamelyik tagja külföldön folytatta tevékenységét továbbra is aktívan részt vett magyar kutatók képzésében. Ezért újabb tanítványaik képesek voltak a XXI század első évtizedében robbanásszerű technikai fejlődésen átment hálózatkutatást világszínvonalon folytatni itthon. A mai tudományos unokák, dédunokák természetesen az alapítókhoz képest rendkívül sokféle területen kutatnak, de továbbra is tetten érhető munkásságukban az alapítók gondolatai. Egyrészt az eredetileg döntően agykérgi kutatások, amelyek jelenleg is folynak a KOKI és a TTK, illetve a Debreceni, Pécsi és Szegedi Tudományegyetemek keretein belül, hasonló elvek alapján magába foglalják számos egyéb, a viselkedést döntően befolyásoló kéreg alatti terület (agytörzs, talamusz, bazális előagy, gerincvelő) vizsgálatát. Másrészt az alapvetően leíró jellegű idegi sokféleség kutatás részletesen vizsgálja a sokféleség értelmét és funkcionális következményeit. Ennek összefüggésében tettek például meghatározó felfedezéseket a marihuána fő hatóanyagát érzékelő receptorok döntő szerepéről a normális és kóros működésben. A hálózatkutatás jelenlegi helyzete lehetővé teszi a Szentágothai-iskola folytatásaként a legfejlettebb képalkotó berendezések és szuperrezolúciós mikroszkópok rutinszerű használatát, a Grastyán-iskola folytatásaként pedig az idegi aktivitás mérését a legkisebb idegvégződésektől a több száz idegsejt aktivitásának egyidejű optikai monitorozásáig. A jelenleg is kiterjedt magyar hálózat kutatás a rágcsláló modellek mellett a humán vizsgálatokban is jelentős eredményeket ért el. Klinikusokkal kollaborációban műtéti eredetű szövetmintákon, műtét során beültetett, hazai fejlesztésű elektródokkal, illetve

posztmortem mintákon az egyik legtöbbet hivatkozott magyar tudós, Palkovics Miklós által létrehozott humán agybank segítségével jelentős felfedezéseket tettek, melyek közelebb hozzák az egészséges és a beteg emberi agy működésének feltárását, illetve a fajunkra jellemző betegségek megértését.

A magyar neurofarmakológia a nem-szinaptikus ingerületátvitel az egész idegtudomány nézőpontját áthangoló elméletének megalkotása a Vizi Szilveszter tudományos iskolájához fűződik. Ezen úttörő felismerés szerint az agyban az idegsejtek közötti kémiai ingerületátvitel nem korlátozódik az idegvégződés közötti morfológiai értelemben definiált struktúrákra, a szinapszisokra, hanem azokon kívül is folyik információátadás, az extraszinaptikus receptorok és transzporterek révén. A legtöbb gyógyszer azonban, amelyet ma a központi idegrendszeri betegségek kezelésére használnak, nem a szinaptikus, hanem a nagy affinitású, nemszinaptikus receptorokon és transzportereken keresztül hat. Az idegrendszer jelátviteli folyamataiban a nem-konvencionális ingerületátviteli módokon túlmenően a nem-konvencionális jelátvivő anyagoknak is fontos szerepe van. Az utóbbi két évtized kiemelkedő nemzetközi visszhangot kiváltó eredménye az ioncsatorna-szerű P2X7 receptorok szerepének igazolása volt a neurotranszmitter felszabadulás szabályozásában, továbbá a központi idegrendszeri betegségek patomechanizmusában, így pl. az autizmus és a depresszió állatkísérletes modelljeiben. A hazai gyógyszerinnováció, a Richter Gedeon NyRt és az az akadémiai-egyetemi farmakológia műhelyek kutatói-fejlesztői együttműködésének kiemelkedő sikere az elmúlt másfél évtizedben kifejlesztett, eredeti és hatásmódjában is újdonságot képviselő cariprazine gyógyszer a szkizofrénia és az I. típusú bipoláris betegség kezelésére, amely 2016-ban történő forgalomba hozatala óta a fenti kórképek kezelésében dinamikusan emelkedő tendenciát mutat világszerte. Az SZBK-ban in vitro vér-agy gát modellt hoztak létre, amely mára az in vivo körülményeket igen pontosan modellező lab-on-a-chippé fejlődött, amellyel számos gyógyszerjelölt molekula vér-agy gát permeabilitását határozták meg, neuroprotektív szereket azonosítottak, illetve célzott gyógyszerbevitelre alkalmas módszereket dolgoztak ki. Megalkották a major depresszió szinaptogenikus elméletét, mely szerint a depresszió kialakulásakor agyunk ősi részein a szinapszisok száma nagymértékben lecsökken. Bizonyították humán idegvégződésekben a degeneráció és az emelkedett kalcium szint kapcsolatát és kezelésére terápiás beavatkozásokat terveztek a transzgenikus állatokon. A 21. században felbukkant nemzetközi opiát krízisre, továbbá a 'medical cannabis' bevezetésére válaszul perspektivikus opioid receptor hatóanyag-molekulákon végzett kutatás-fejlesztéssel válaszoltak.

A hazai neuroendokrinológusok a stressz szabályozására összpontosítva (Simmelweis Egyetem és a KOKI) új idegi mechanizmusokat azonosítottak, melyek szerepet játszanak a noradrenalinra és a kortikoszteronra adott válaszok kapcsolatában. Az újonnan felfedezett secretagodin kalcium-kötő fehérje szerepét vizsgálva megállapították szerepét a stressz hormonok felszabadulásának szabályozásában. Alapvető felfedezéseket tettek a táplálékfelvétel szabályozásáról azzal kapcsolatban, hogy a telítettséget jelző információk hogyan jutnak el a hipotalamikus központokhoz. Feltárták az éhezés illetve a fertőzés hatására kialakuló alacsony T3 szindróma létrejöttéért felelős centrális mechanizmusokat és alapvető mechanizmusokat tártak fel a szöveti pajzsmirigyhormon hatás szabályozásában. Kimutatták, hogy a gyomorfekély kialakulásában a glükokortikoidok – a stressz általánosan elfogadott károsító hatásával szemben - védő szereppel bírnak. Megcáfolták azt az elfogadott nézetet, hogy krónikus stressz folyamatok során a vazopresszin stressz-tengely szabályozásban betöltött szerepe előtérbe kerülne, mely elmélet antidepresszánsok fejlesztésének szolgált kiindulópontjául. A reproduktív neuroendokrinológiai kutatások megcáfolták a mintegy negyed évszázados dogmát és igazolták, hogy a GnRH neuronok közvetlenül is képesek a vér

ösztrogén hormon szintjének érzékelésére. A Semmelweis Egyetemen kezdődő, majd az ELTE-n folytatott kutatások vizsgálták az anyákban lezajló idegrendszeri változásokat az ebben az időszakban lezajló hormonális változásokkal összhangban. Az SZBK kutatásai az idegi plaszticitás területén kimutatták, hogy az ösztrogén a nucleu arcuatusban a gátló szinapszisok számát csökkenti, míg a serkentő szinapszisok sűrűségét növeli. A pécsi neuroendokrin iskola tagjai felfedezték a klasszikus ösztrogén receptorok alapvető szerepét az ösztrogén gyors, magreceptoroktól független hatásának közvetítésében élő idegsejtek membránjában egy-molekula szintű valós idejű képzalkotással. Meghatározó eredményeket értek el az éhség, az ízérzés és a testsúlyszabályozás vonatkozásában. Glükóz-érzékeny neuronok létét bizonyították több limbikus struktúrában, az orbitofrontális kéregben és a nucleu accumbensben. A táplálékfelvétel szabályozásának új, egységes értelmezését dolgozták ki. E teória kulcseleme az éhség motiváció létrehozásáért felelős, hierarchikusan szervezett glükóz-monitorozó rendszer, amely a viscerális, endogén neurokémiai, valamint az íz- és szag-ingerek hatását integrálja. Kimutatták, hogy a nervus vagus capsaicin-érzékeny idegrostjai nem csupán a táplálékfelvétel szabályozásában, hanem a táplálkozási/tápláltsági állapothoz való metabolikus adaptációban is szerepet játszanak. Azonban ezen idegrostok a hőszabályozást csak másodlagosan, a megnövekedett hőleadási igényen keresztül szabályozzák. Felfedezték, hogy a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) hiánya érzékenyíti a szervezetet a Parkinson kórral, a hypoxiás károsodásokkal és a retinális degeneratív folyamatokkal szemben.

A hazai idegi fejlődésbiológia segített megérteni az ideg- és gliasejt típusok kialakulásának és területi eloszlásának, azaz az idegi hálózatok szerveződésének alapelveit, a kialakuló rendellenességek okait és a regeneráció lehetőségeit. A debreceni idegtudományi iskola kidolgozta a komplex ideghálózatok szerveződésének sztochasztikus elméletét. Kimutatták, hogy az idegi hálózatok a „próba és tévedés” elvén alapuló folyamatos finomodás során fejlődnek és maradnak fenn. Felismerték, hogy az extracelluláris hialuronsav a sejtprolifерációt gátolja, míg a neuronok kezdeti differenciációját segíti. Felismerték, hogy a sejteket meghatározott extracelluláris mátrixmolekulák – pl. kadherine, integrinek - „vezetik” és tartják végleges helyükön. A mátrix-molekulák és receptoraik, valamint a sejtek vándorlását segítő hatóanyagok – pl. GABA – jelenlétét az agyterületre és fejlődési állapotra jellemző, ún. pozicionális gének szabályozzák. Hazai kutatók (ELTE, KOKI) az idegi őssejtek több típusát izolálták és klónozták embrionális és felnőtt egeragyból, őssejt-klónokat (ATCC CRL-2925™, CRL-2926™) biztosítva hazai és külföldi kutatócsoportok számára. Az idegi regeneráció sok lépése „ismétli” a szövet kialakulás fejlődésbiológiai folyamatait. Az egyes sérülésekre adott szövetválaszok és a mikroglia sejtek működésének megértését az KOKI eredményei tárták fel.

Az elmúlt 30 évben a magyar etológiai kutatások fő célja az ember és kutya kapcsolatának megértése volt. A kutatások időszerűségét az adta, hogy a kutya és más háziállatok is egyre népszerűbbek lettek a városlakók körében, és igazi társállattá váltak. Az ember és a kutya hasonló viselkedési funkcióira alapulva viselkedésbeli, neurális ill. genetikai homológiák, valamint analógiák keresése vált e megközelítés legfontosabb céljává. Az ember-kutya együttlét alapja a kötődés, ami az egyedfejlődés folyamán megalapozza egy intenzív kommunikáción alapuló kapcsolat kialakulását. A kutyák képesek megfigyelés révén tanulni egymástól és az embertől is. A kölyökkortól végzett farkas és kutya összehasonlító megfigyelések révén kiderült, hogy a kiskutyák sokkal hamarabb hoznak létre kötődési kapcsolatot az emberrel, és alakítanak ki szoros kommunikatív interakciót. A világon elsőként sikerült nem-invazív módon funkcionális mágneses rezonancián alapuló képzalkotó eljárással (fMRI) felvételt készíteni a kutya agyműködéséről és közvetlen összehasonlítást tenni a kutya

és ember között az agyműködés szintjén. Az emberhez hasonlóan a kutyák rendelkeznek egy fajfelismerést támogató agyi központtal és az érzelmi állapotokat közvetítő vokalizációk feldolgozása nagyon hasonlóan történik az ember, ill. a kutya elsődleges hallókéregében.

A Magyarországon gerincteleneken folyó idegtudományi kutatások lényegében két modellfajra koncentrálnak (éticsiga, nagy mocsári csiga) folynak (ÖK Balatoni Limnológiai Intézet). Az állatmodellekben feltárták a számos idegi jelátvivő rendszer neuronjainak pontos központi idegrendszeri eloszlását és perifériás innervációs rendszereit. Kimutatták, hogy az oktopaminerg interneuronok aktivitásmintázata meghatározó a táplálkozási ritmus kialakításában, továbbá feltárták az oktopaminerg neuromoduláció, illetve a hibernáció alapját képező szinaptikus és membránsatorna változásokat. Korábban nem alkalmazott egy-sejt mintavételezési technikával és nagy pontosságú tömegspektrometriai mérésekkel funkcionálisan azonosított idegsejtek metabolit, lipid és peptid összetételét írták le. Puhatestű fajok idegrendszerét modellként alkalmazva vizsgálták egyes potenciális környezetszennyezők, mint nehézfémek, agrokemikáliák, antropogén anyagok, továbbá természetes növényi eredetű hatóanyagok és metabolitok hatását. Kimutatták, hogy a neurotranszmitter érzékeny receptorok a nehézfémek legfőbb támadáspontjai.