A viselkedésfarmakológia kihívásai az idegrendszerre ható gyógyszerek kutatásában

Gyertyán István

MTA-SE NAP B
Kognitív transzlációs viselkedésfarmakológiai kutatócsoport

Agykutatási programok

Nemzeti Agykutatási Program (2013-2017): 12 mrd Ft

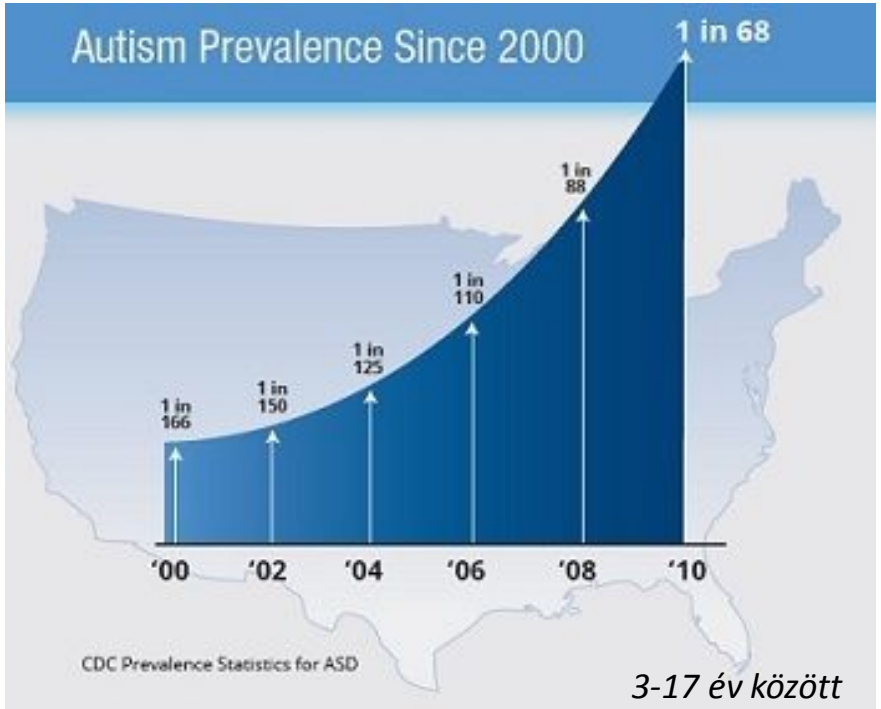
Human Brain Project (2013-2023): 1.19 mrd €

Horizon 2020 (2014-2020): 4-6 mrd €

Brain initiative (2014-2023): 4.5 mrd $

- az agy betegségei felelősek a teljes betegségteher mintegy harmadáért a fejlett gazdaságú országokban (WHO)
- 798 milliárd € a mentális és neurológiai betegségek éves költségterhe 30 európai országban (2010)
- több mint a szív- és érrendszeri betegségek, a rák és a diabétesz költségei összesen

az autizmus „járvány”



3-17 év között

költségek:

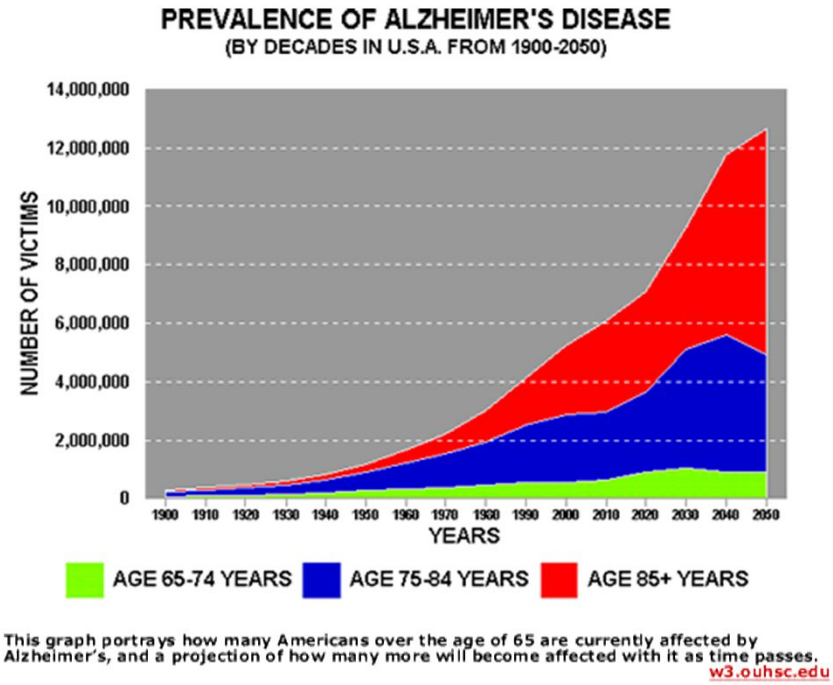
- élethosszan átlagosan 4 millió USD az USA-ban egy 2000-ben született gyerekre
  - 10 % orvosi ellátás
  - 30% extra oktatás és egyéb ellátás
  - 60% kieső gazdasági teljesítmény
- 14%-os családi jövedelem csökkenés, ha autista gyerek van (2008-as USA tanulmány)
- szülők nagyobb eséllyel veszítik el munkájukat

a depresszió költségei

- 350 millió depressziós világszerte (a leggyakoribb mentális betegség)
- a legnagyobb terhet jelentő egyben (40.5 % az össze mentális DALY-nak**)**
  - 3.7% az összes USA disability-adjusted life years-nek (DALYs); és
  - 8.3% az összes USA years lived with disability-nek (YLDs)
- a 18 év felettiek 6.7%-ának volt legalább egy depressziós epizódja 2014-ben
- öngyilkosság kockázata (10. leggyakoribb halálok USA-ban, 4.Magyarországon), és
- kiterjesztett öngyilkosság veszélye

Alzheimer kór (USA adatok)**:**

- 5.1 milió demens beteg (népesség 1.5%-a)
  - 11% 65 év felett
  - 32% 85 év felett
- 6. leggyakoribb halálok
- 2050-re a 65 év felettiek között:
  - 4.9 millióról 13.8 millióra nő
  - 44 millióról 135 millióra világszerte



- társadalmi teher
  - pénzbeli (egészségügyi ellátás, hosszú távú gondozás, hospice): 200 milliárd USD 2012-ben
    - ➢ várható értéke 2050-ben: 1.1 billió USD - *vállalhatatlan!*
  - gondozói teher: >15 millió amerikai nyújt „ingyen” ellátást, kb. >210 mrd USD értékben
    - ➢ a gondozók is (orvosi) segítségre szorulnak

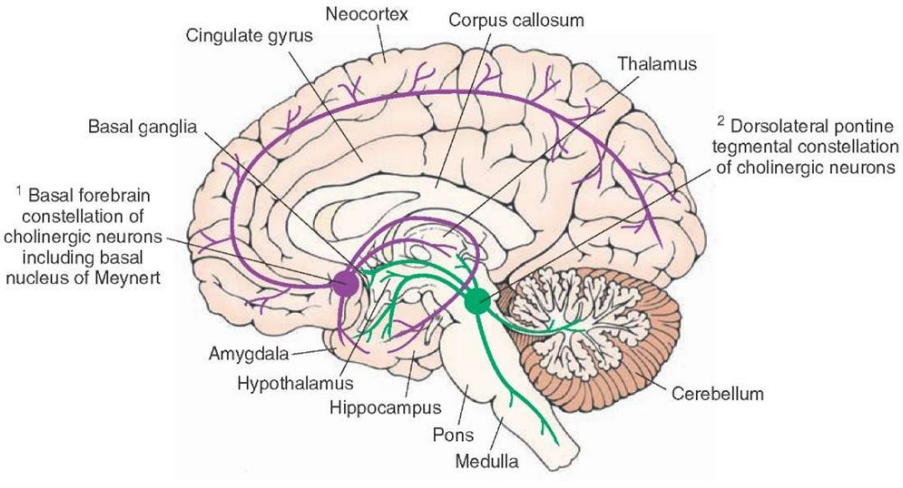
gyógyszerek – depresszió

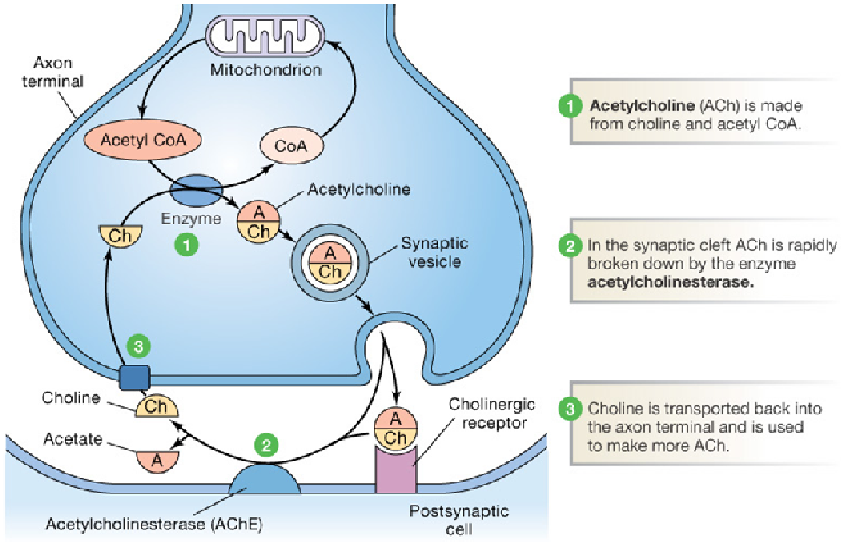
- monoamin szint növelők
  - MAOI (phenelzine – 1957)
  - TCA (imipramine – 1958)
  - SSRI (fluvoxamine – 1985)
  - SNRI (venlafaxine – 1994)
  - hármas hatású szerek (amitifadine - P2/3)
- melatonin receptor agonista (agomelatin, USA-ban nincs reg.)

gyógyszerek – autizmus

gyógyszerek – AD

- acetil-kolineszteráz gátlć
  - tacrine (1993)
  - donepezil (1996)
  - rivastigmin (1998)
  - galantamine (2001)





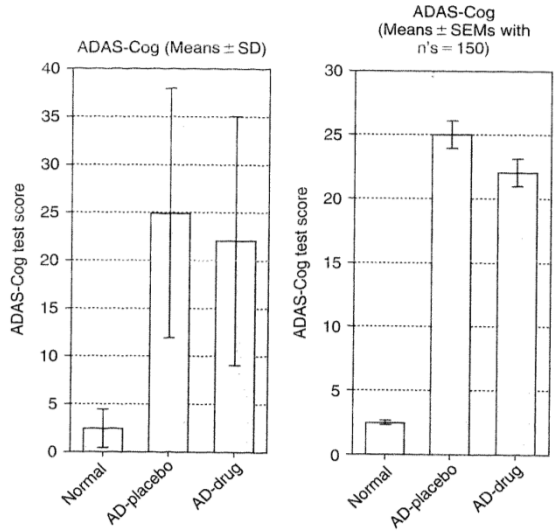
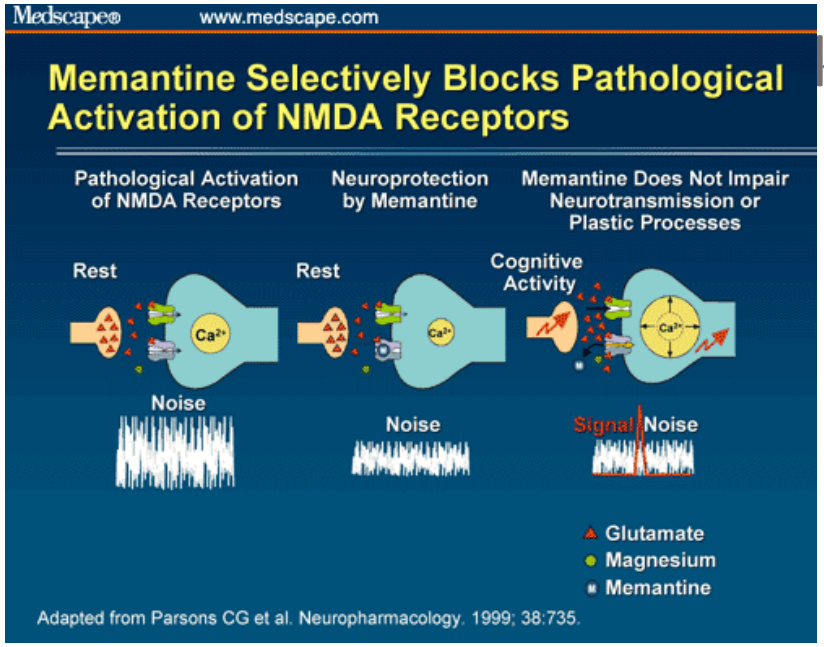
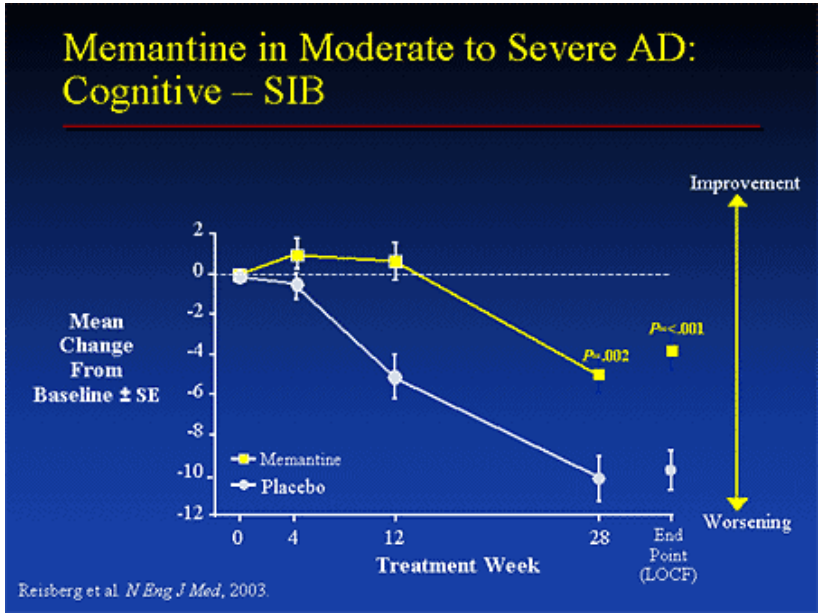


Figure 4.3 Examination of the variability associated with changes in ADAS-Cog scores of normal aged-matched controls, and AD patients treated with donepezil or placebo. Means and standard deviations of ADAS-Cog scores in non-demented controls and AD patients treated with donepezil or placebo were estimated from several studies.[238–244]

Lindner MD, McArthur RA, Deadwyler SA, Hampson RE, Tariot PN (2008)

gyógyszerek – AD





- memantine (2003)
  - *gyenge* nem-kompetitív NMDA receptor antagonista

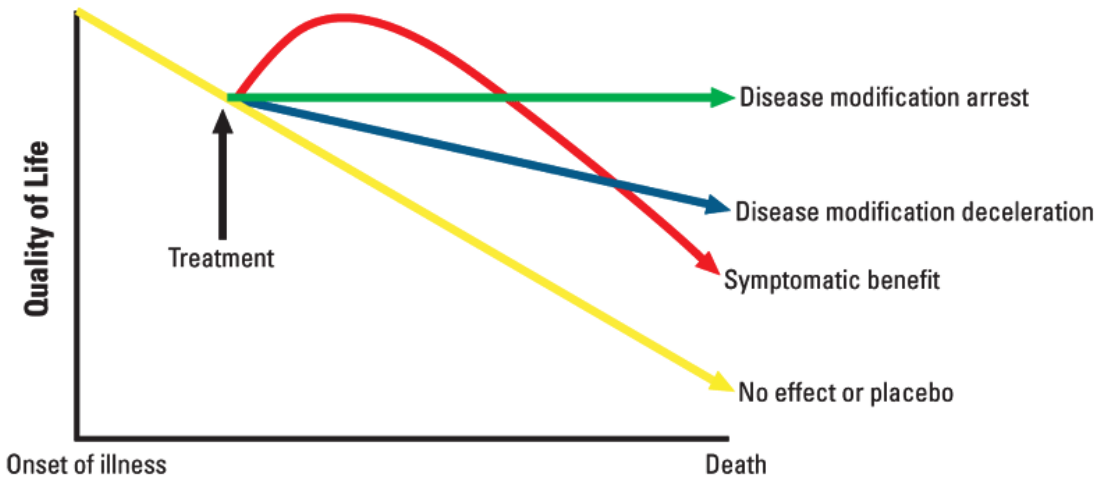
két eltérő stratégia

- tüneti (nem sérült, kompenzáló kognitív mechanizmusok aktiválása)

- betegség módosító (a patomechanizmust befolyásoljuk – ha ismerjük)
  - pl. Alzheimer kór (AD): a β-amyloid halmozódást vesszük célba

FIGURE

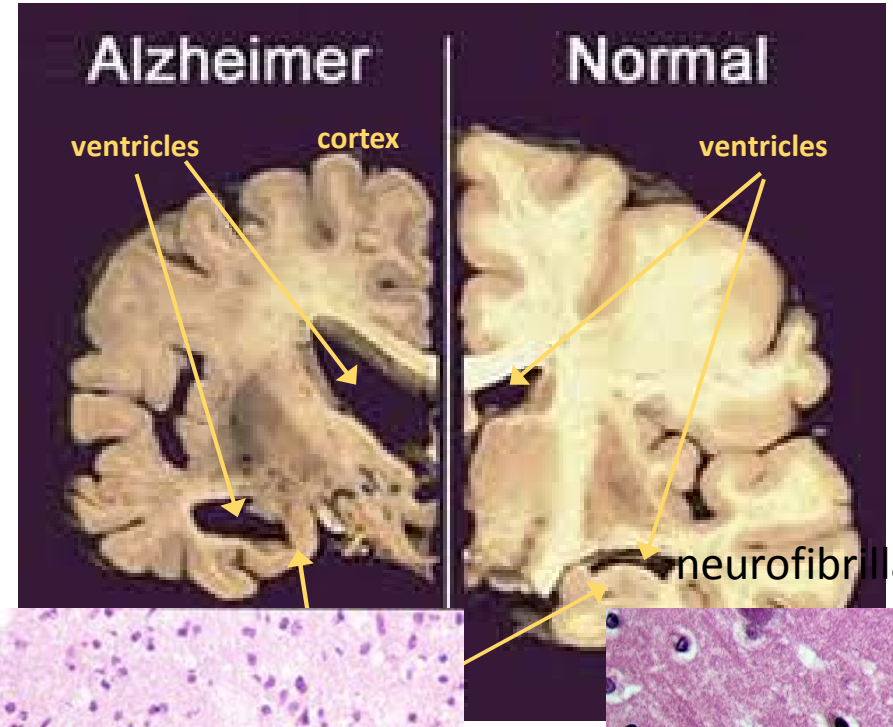
DISEASE MODIFICATION VERSUS SYMPTOMATIC BENEFIT IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE



Kennedy GJ. *Primary Psychiatry*. Vol 14, No 11. 2007.

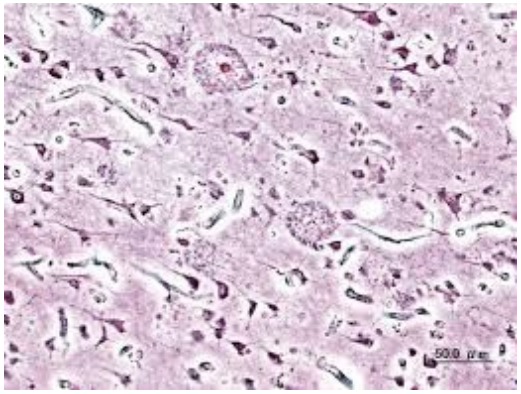
kórszövettan - AD

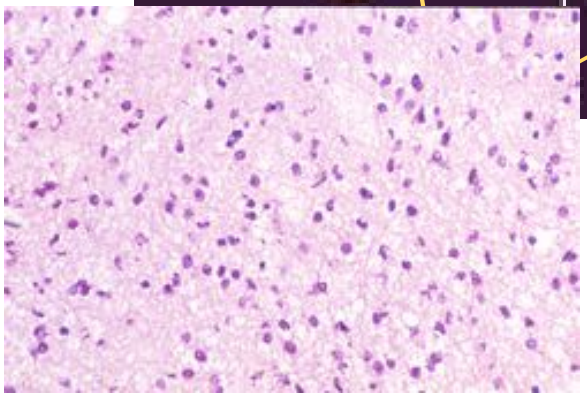
agy morfológiája



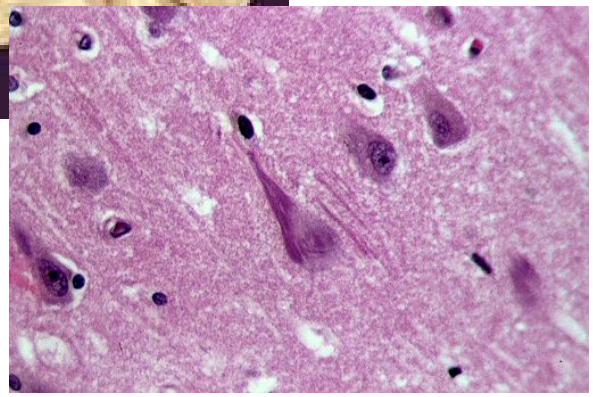
szövettan

plakkok





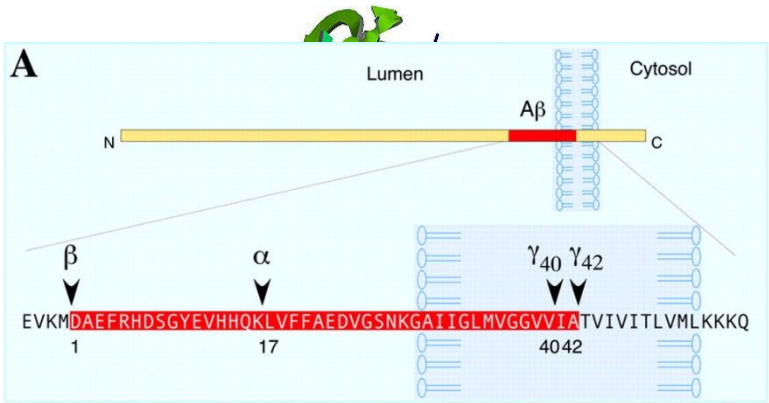
neurofibrilláris kötegek



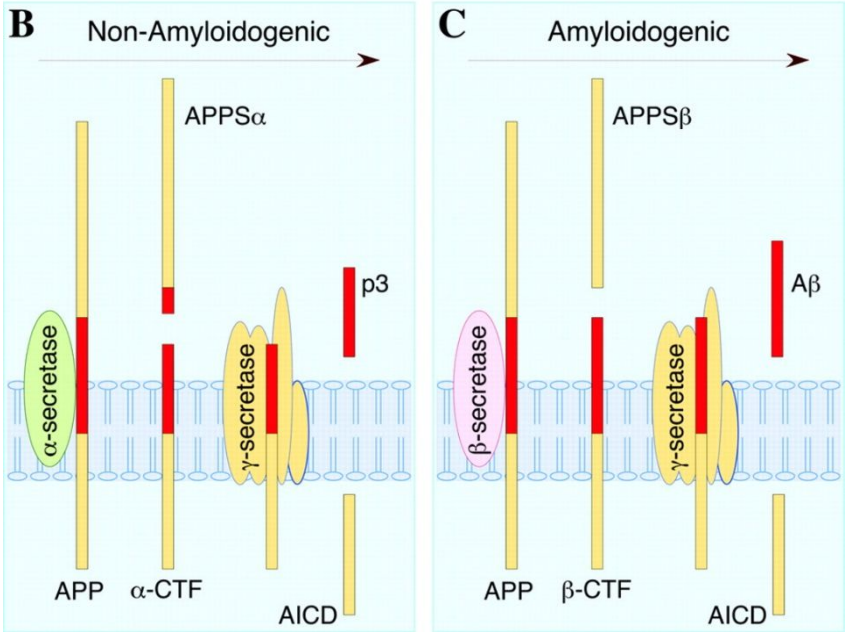
kórszövettan - plakkok

amiloid protein

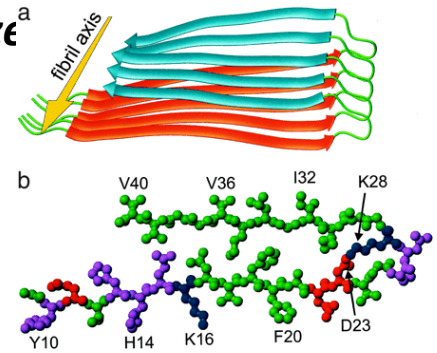
- amiloid prekurzor protein (APP)
  a szinaptikus membránba beépült fehérje
  élettani szerepe nem ismert
  3 hasítási hely az α-, β- és γ-szekretáz enzir



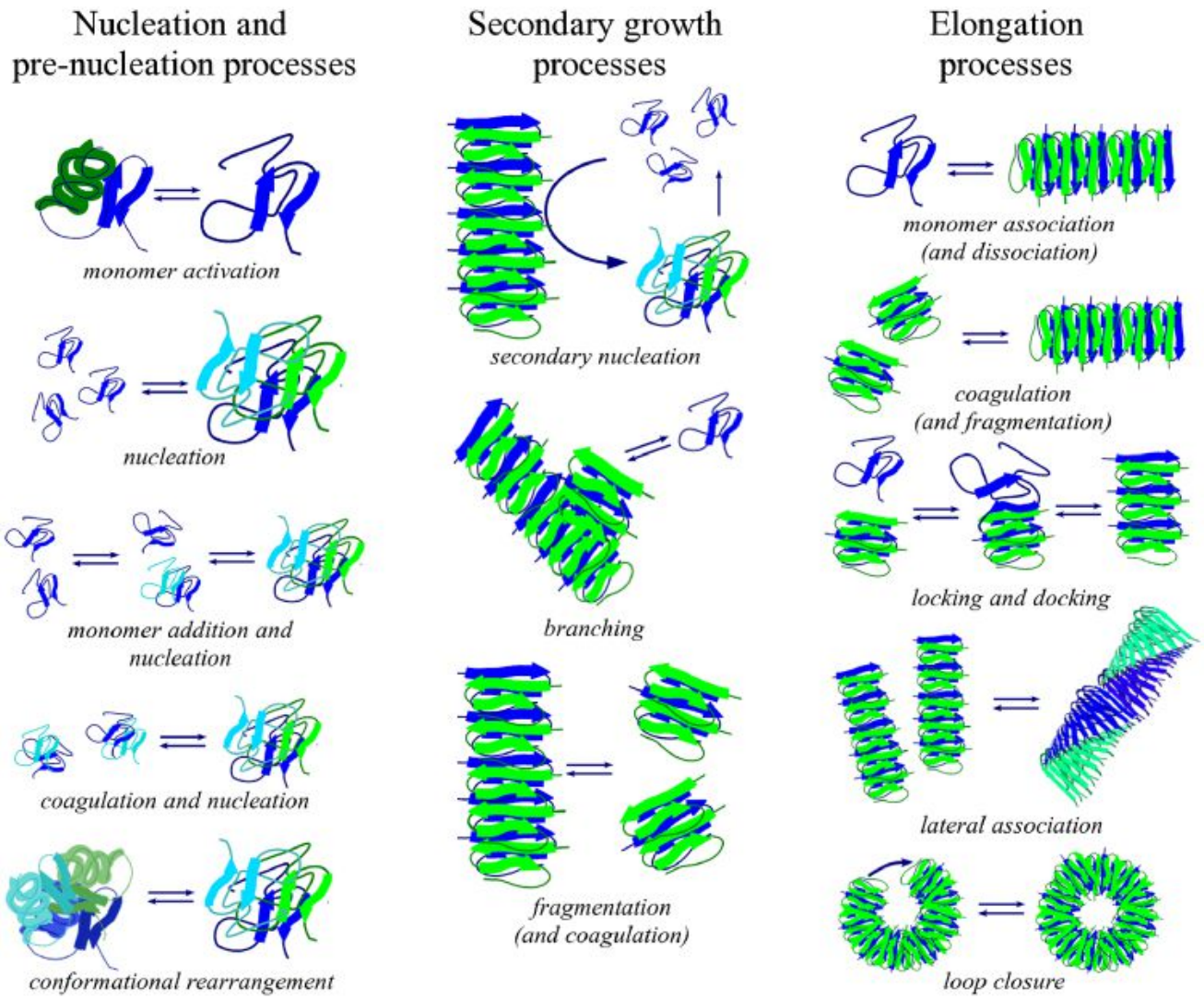
- β-amiloid protein
  $A\beta_{1-40}$ or $A\beta_{1-42}$



kóros térszerkeze



kórszövettan - plakkok

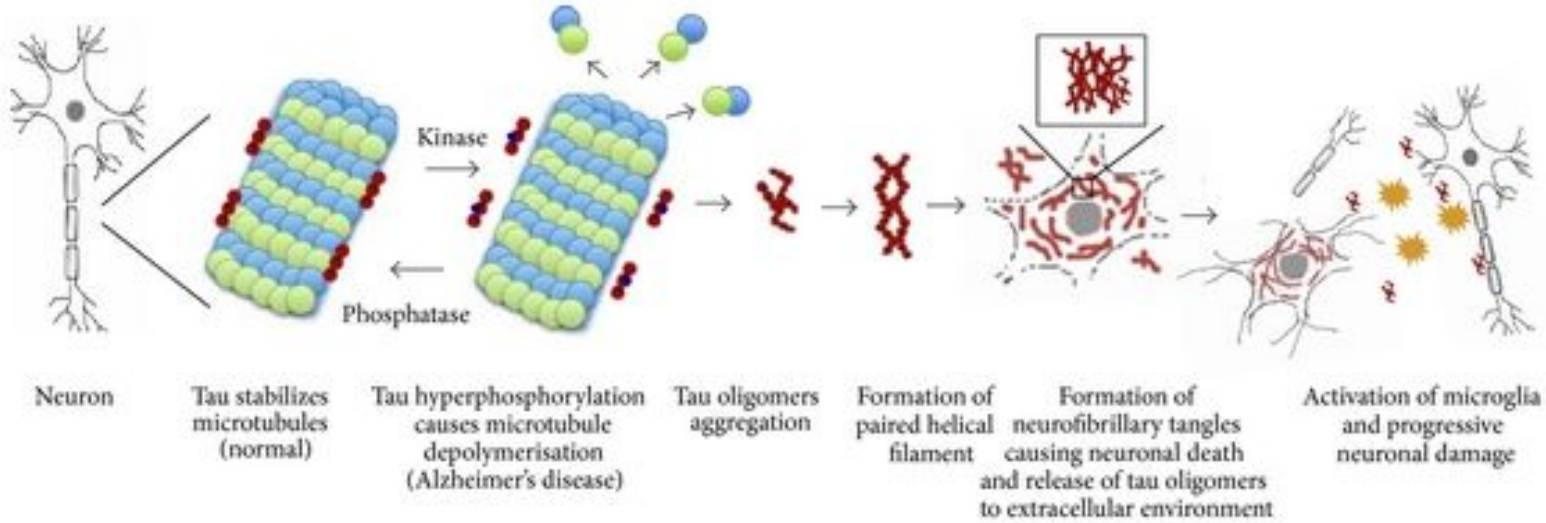


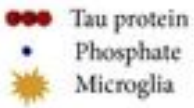
oligomer amiloid – nagyon toxikus

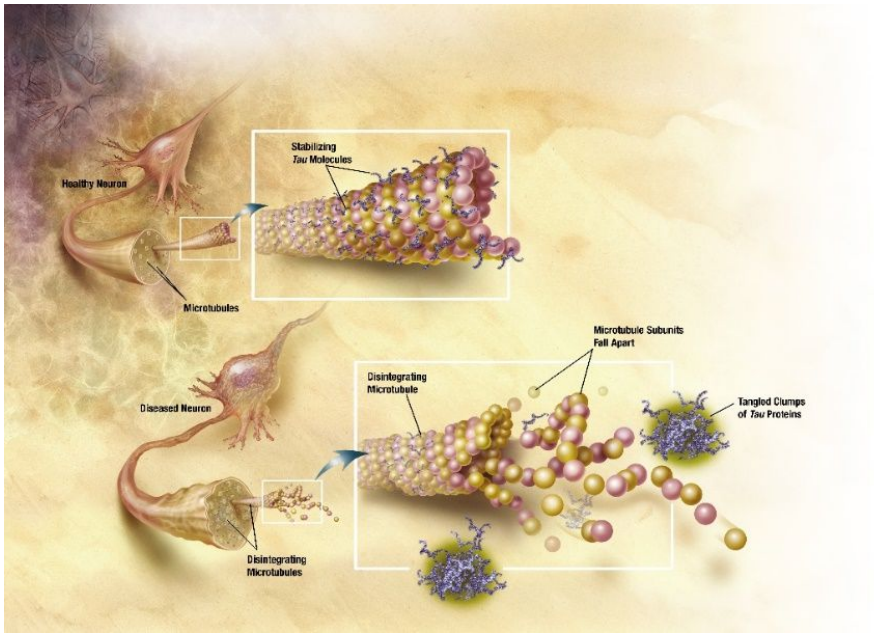
amiloid fibrillumok – kevéssé toxikus

kórszövettan - kötegek

tau protein

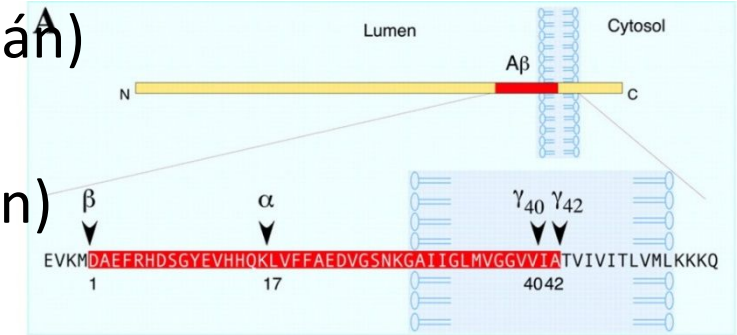


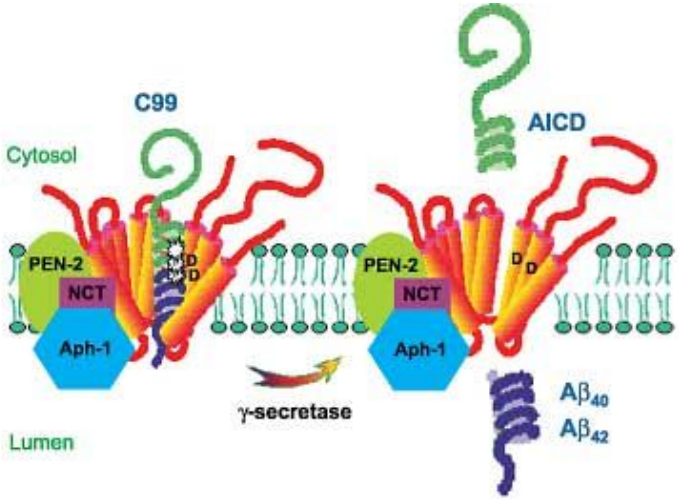


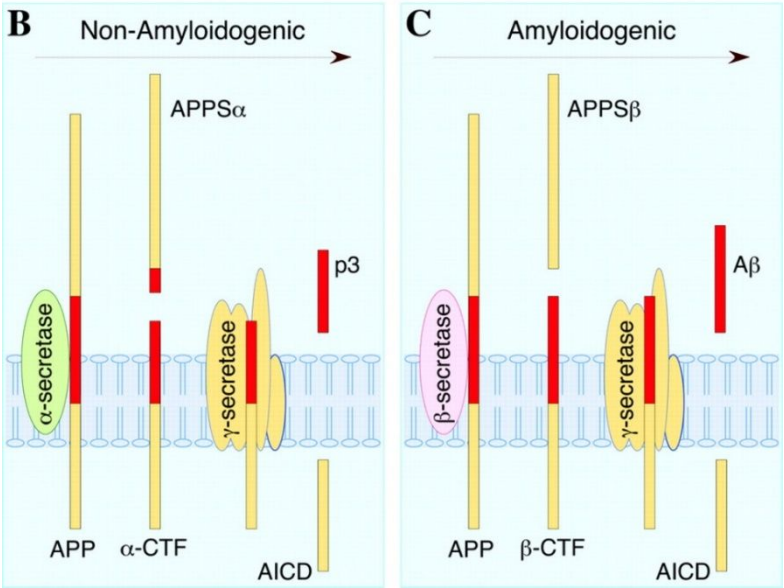


epidemiológia

- ~1% familiális AD (autoszómás domináns betegség)
  - korai fellépés (35-45 évesen)
  - preszenilin-1 gén (14-es kromoszómán)
  - APP gén (21-es kromoszómán)
  - preszenilin-2 gén (1-es kromoszómán)







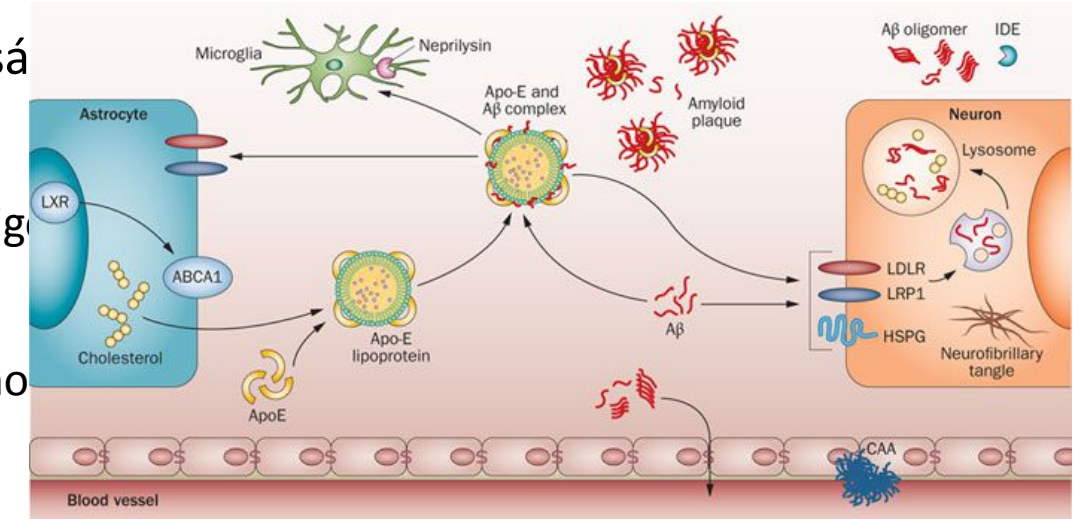
megnövekedett $A\beta_{1\text{-}42}$ termelés

epidemiológia

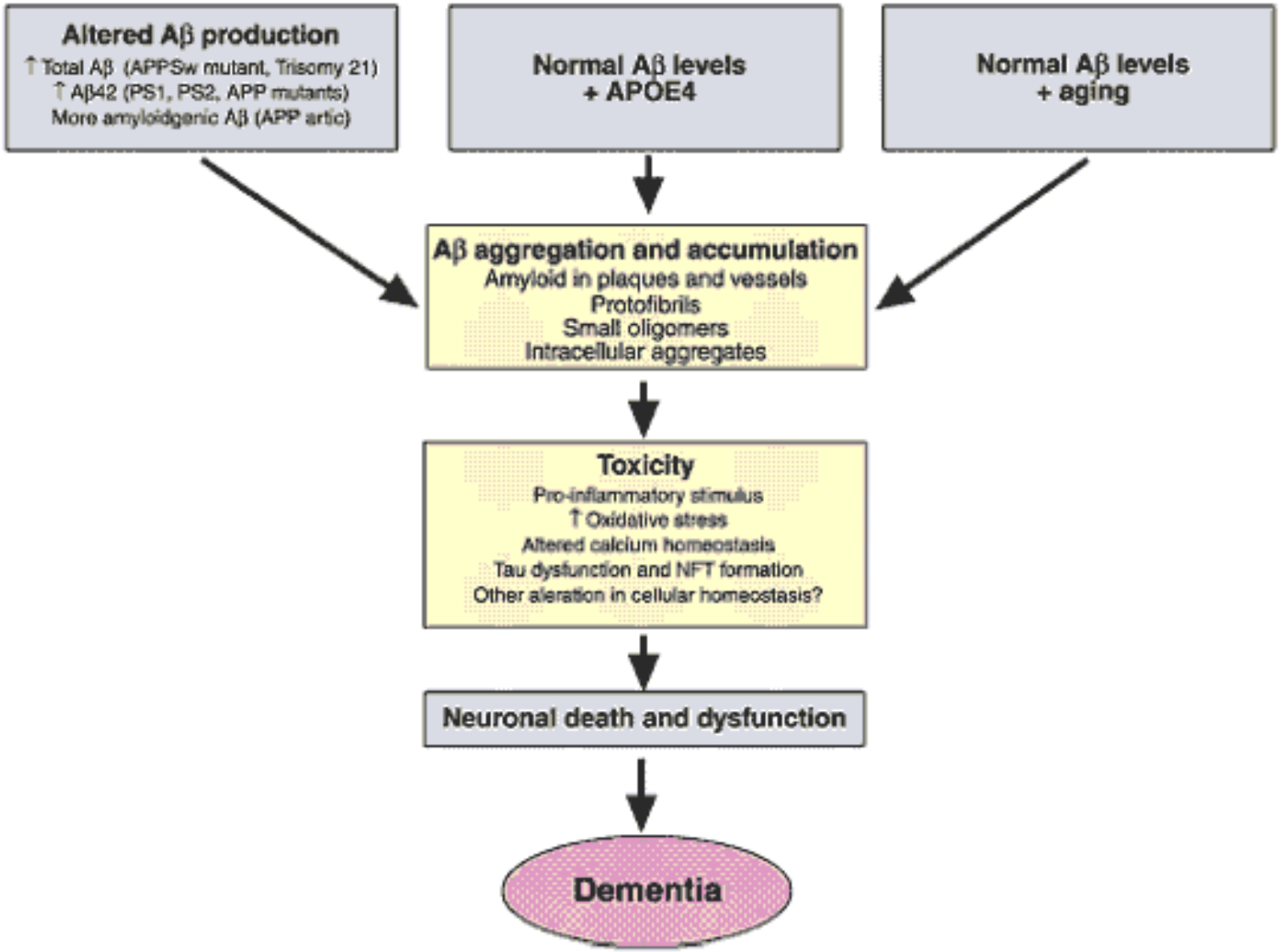
- ~1% familiális AD (autoszómás domináns betegség)
  - korai fellépés (35-45 évesen)
  - preszenilin-1 gén (14-es kromoszómán)
  - APP gén (21-es kromoszómán)
  - preszenilin-2 gén (1-es kromoszómán)

megnövekedett Aβ1-42 termelés

- örökletesség a sporadikus változatban: 79% (svéd ikervizsgálat)
  - apolipoprotein E gén (19-es kromoszómán)
  - APOE: koleszterol szállítás
  - szerepe van az Aβ kitakarításá
  - APOE allélok
    - ε2 – 7%, védő (0.6 OR homozig
    - ε3 – 79%, semleges (1 OR)
    - ε4 – 14%, hajlamosít (15 OR ho



kóroki elmélet – amiloid kaszkád



gyógyszerjelöltek – betegségmodósító

- β-amiloid kaszkád

  megbuktak a klinikán:
  - β szekretáz gátlók
  - γ szekretáz gátlók
  - aggregáció gátlók
  - aktív immunizálás ($A\beta_{1\text{-}42}$ és kül. darabjai)
  - passzív immunizálás
    (monoklonális antitestek az oldható oligomer, a protofibrilláris, a fibrilláris és az aggregált formával szemben)

bapineuzumab

- P2 (110 placébo, 124 bapineuzumab), 78 hét
- APOE4 nem hordozók: szign. különbség
  hordozók: nem volt hatás

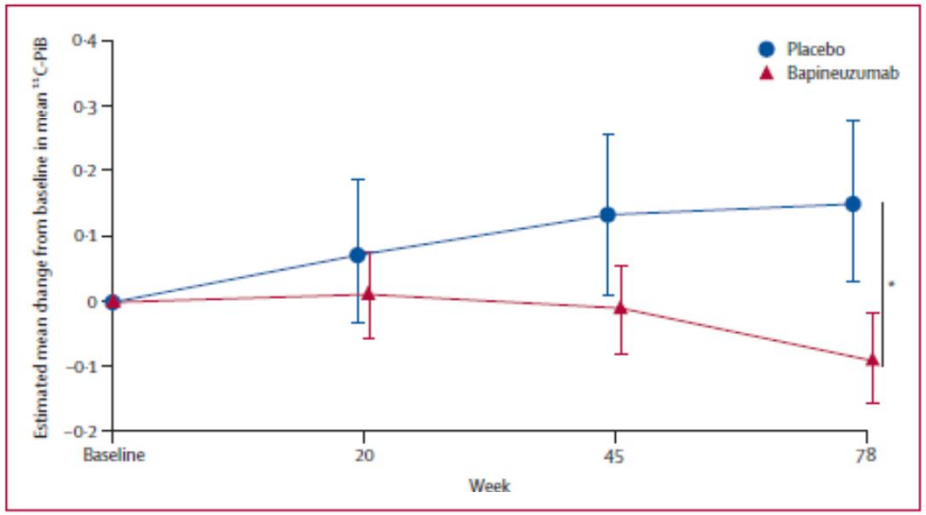
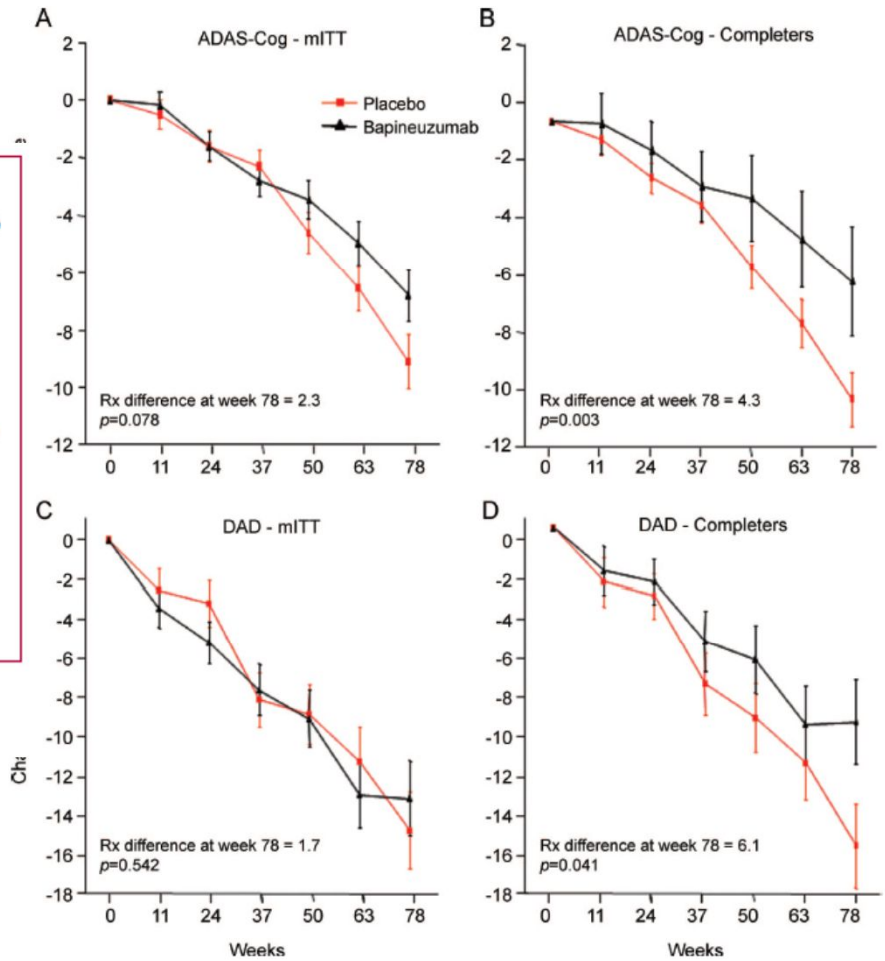


Figure 2: **Estimated change from baseline over time in mean ^{11}C-PiB PET**
Data are least squares means and 95% CIs. *Difference between patients in the placebo group and those in the bapineuzumab group at week 78=−0·24 (p=0·003). PiB=Pittsburgh compound B.

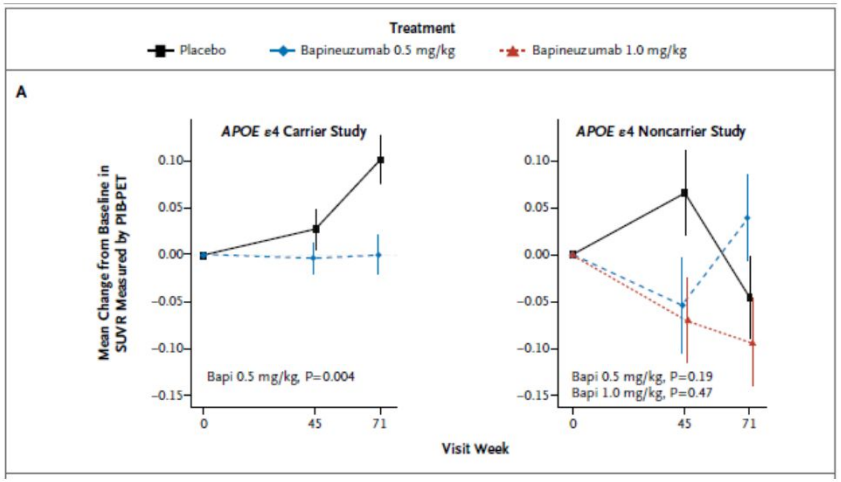
Figure 2 **Estimated mean change from baseline over time on Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive subscale (ADAS-Cog) and Disability Assessment for Dementia (DAD) for the 4 combined dose cohorts in the modified intent-to-treat (mITT) and completer populations**

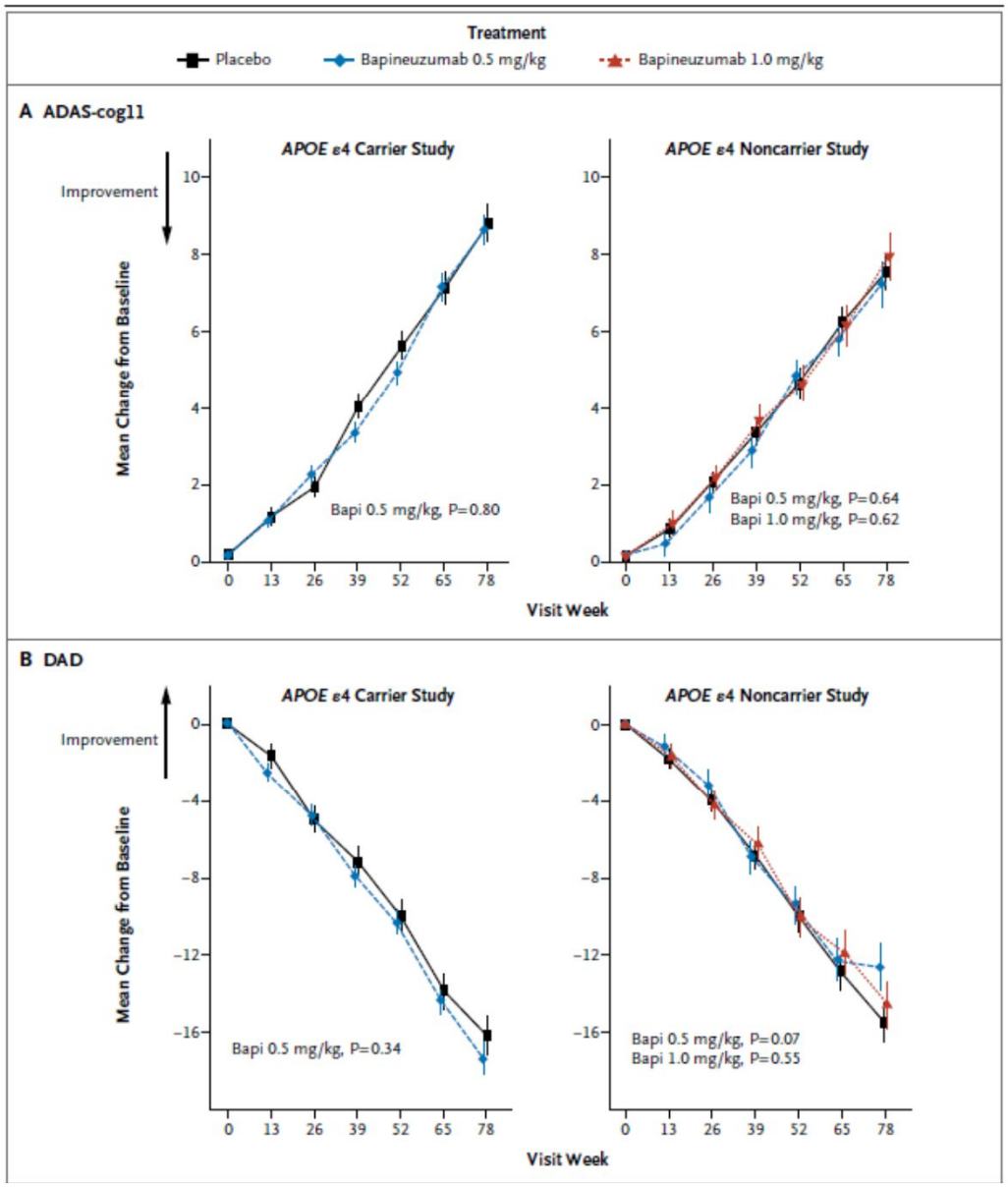


Error bars represent one standard error. A positive change from baseline represents improvement. The p values are not adjusted for multiple comparisons. (A) ADAS-Cog, mITT; (B) ADAS-Cog, completers; (C) DAD, mITT; (D) DAD, completers.

bapineuzumab

- P3: 1121 APOE4 hordozó, 1331 nem hordozó
- 78 hét
- Aβ PET: szign. csökkenés az APOE4 hordozókban; a nem hordozókban nem volt





gyógyszerjelöltek – kísérletek és bukások

413 AD vizsgálat 2002-2012 között	% of all trials	vizsgálat hossza (hét)		betegszám	
		P2	P3	P2	P3
kognicióra tüneti	36.6	20	35	200	314
viselkedésre tüneti	5.3	17	21	119	215
betegségmódosító kis molekula	35.1	40	62	163	1086
betegségmódosító immunterápia	18.4	62	139	102	1322

betegség-módosító	vegyületek száma
antiAβ	70
anti tau	13
neuroprotective	62

2002-2012	vizsg. szám	kiesési ráta
P1	124	**72%**
P2	206	**92%**
P3	83	**98 %**
forgalomba	1	**99.6%**

Cummings et al., 2014

Új Gyógyszer
kísérleti fázisok
Évek
Új gyógyszerek kifejlesztése
Kockázatos és költséges
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Felfedezések
(2–10 év)
I. fázis
20-80 egészséges
önkéntes, a
készítmény
adagolása és
biztonságossága
III. fázis
1 000-5 000 önkéntes
beteg
A hosszú távú
alkalmazás esetleges
mellékhatásainak
megállapítására
A piacra
kerülést
követő további
tesztelések
Preklinikai
tesztek
Laboratóriumi és
állatkísérletek
II. fázis
100–300 önkéntes beteg
Hatékonyság és
mellékhatások
megállapítása
Gyógyszerhatósági
Ellenőrzés és jóváhagyás
Az egyes szakaszok
eredményességi rátája
5.000–10.000
termék átvilágítása
250
termék preklinikai
tesztelése
5
termék
klinikai
tesztelése
1
Hatósági jóváhagyás
Nettó költség: 868 millió USD
befektetés 15 év alatt

transzlációs problémák – betegségmódosító

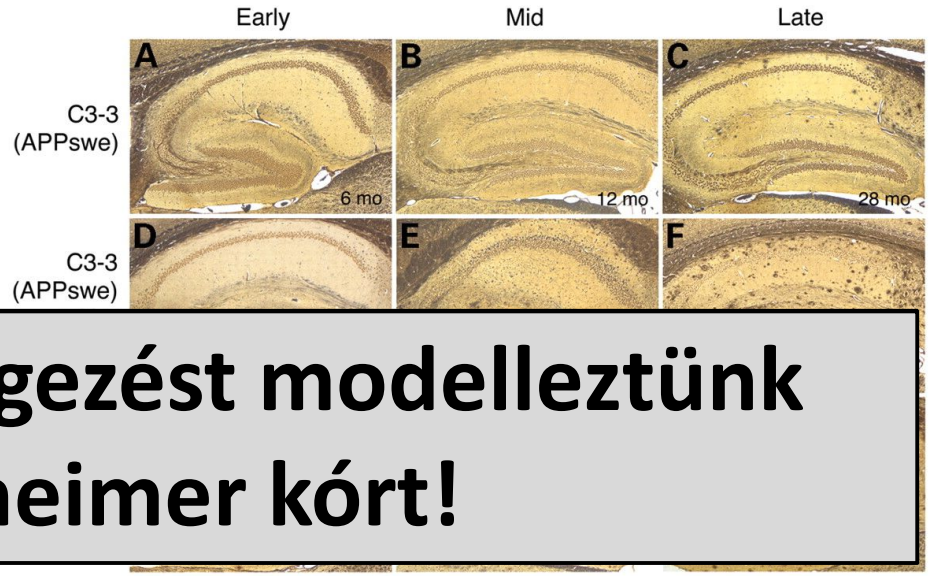
- a pozitív eredményeket jellemzően a humán familiális AD mutációkat hordozó transzgenikus egerekben kapták
  - ↓ Aβ
  - ↑ tanulási teljesítmény

PDAPP egér (Indiana mutáció V717F)

Tg2576 egér (Svéd mutáció K670N/M671L)

APP23 egér (Swéd mutáció K670N/M671L)

- amiloid kórszövettan (plakkok)
- mikrogliózis
- neurotranszmitter változások



amiloid-béta mérgezést modelleztünk nem Alzheimer kórt!

- nincs tau patológia ezekben az egerekben

  tripla tg: APP(Swe)/PS1(M146L)/tau(P301L)

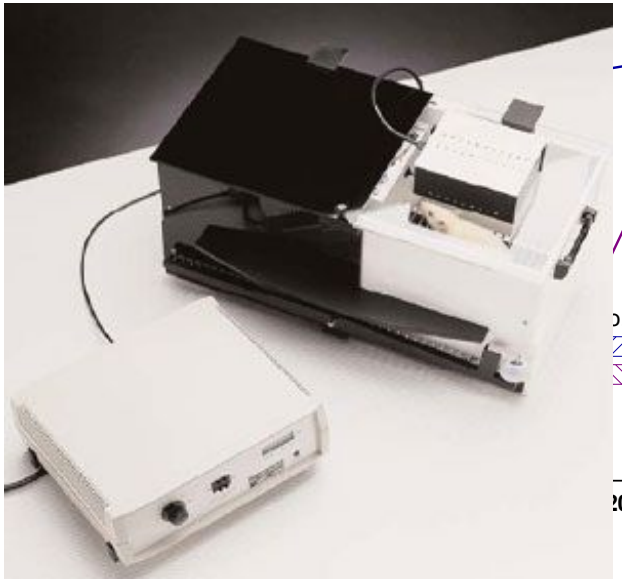
  - tau patológia (NFT képződés) megjelenik
- a kognitív tünetek és a szövettan gyakran eltérően változott a tg egerekben
- β-amiloid infúzió az agyba (patkányokban)
  - Aβ lerakódások
  - gyulladás (mikroglia aktiváció)
  - kognitív deficit
- inkonkluzív, nehezen reprodukálható eredmények, nagy variabilitással

transzlációs probléma - tüneti

több száz kognitív javító mechanizmust azonosítottak az állatkísérletekben

passzív elkerülés – szkopolamin rontás

új tárgy felismerés – természetes felejtés



3 féle szer van klinikai alkalmazásban demenciára és memória zavarra – csekély hatékonysággal

- AChE (acetilkolin-észteráz) gátlók
- memantine (NMDA antagonista)

mechanizmus)

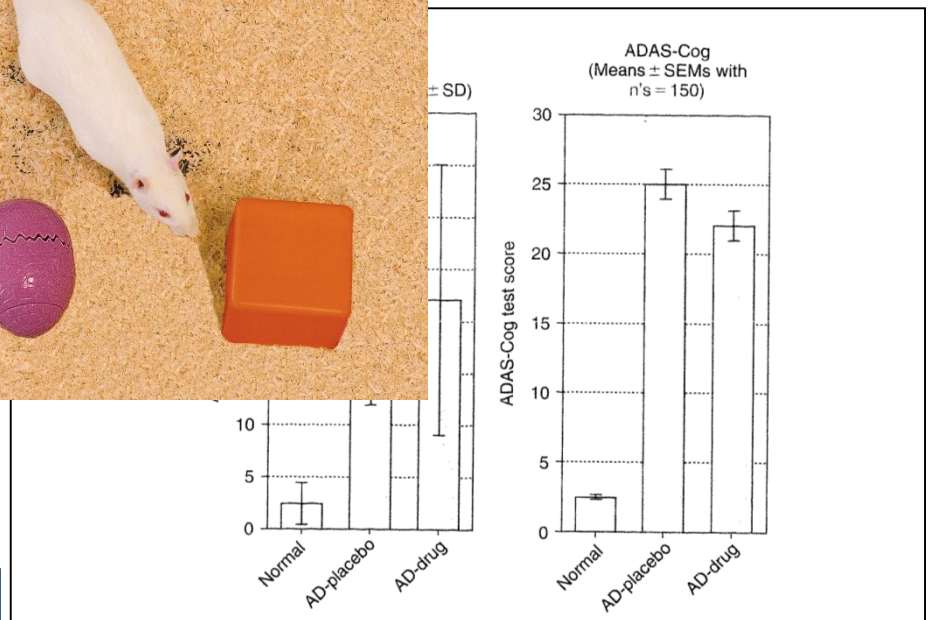


Figure 4.3 Examination of the variability associated with changes in ADAS-Cog scores of normal aged-matched controls, and AD patients treated with donepezil or placebo. Means and standard deviations of ADAS-Cog scores in non-demented controls and AD patients treated with donepezil or placebo were estimated from several studies.[238–244]

Lindner MD, McArthur RA, Deadwyler SA, Hampson RE, Tariot PN (2008)

alacsony sikerráta

nagy számú fals pozitív találat

A „csodavárás – csodadoktor” ördögi kör

- társadalmi, befektetői, menedzsmenti nyomás
- egy új mechanizmus – talán ez…
- éretlen (nem validált) mechanizmusú molekulákkal a klinikára
- bukás, csalódottság $\Rightarrow$ még nagyobb igény (csodavárás)
- a következő ígéretes mechanizmus (csodadoktor) – de siessünk, mert nagyon kell…
- újabb klinikai bukás $\Rightarrow$ még nagyobb csalódottság
- hagyjuk abba…

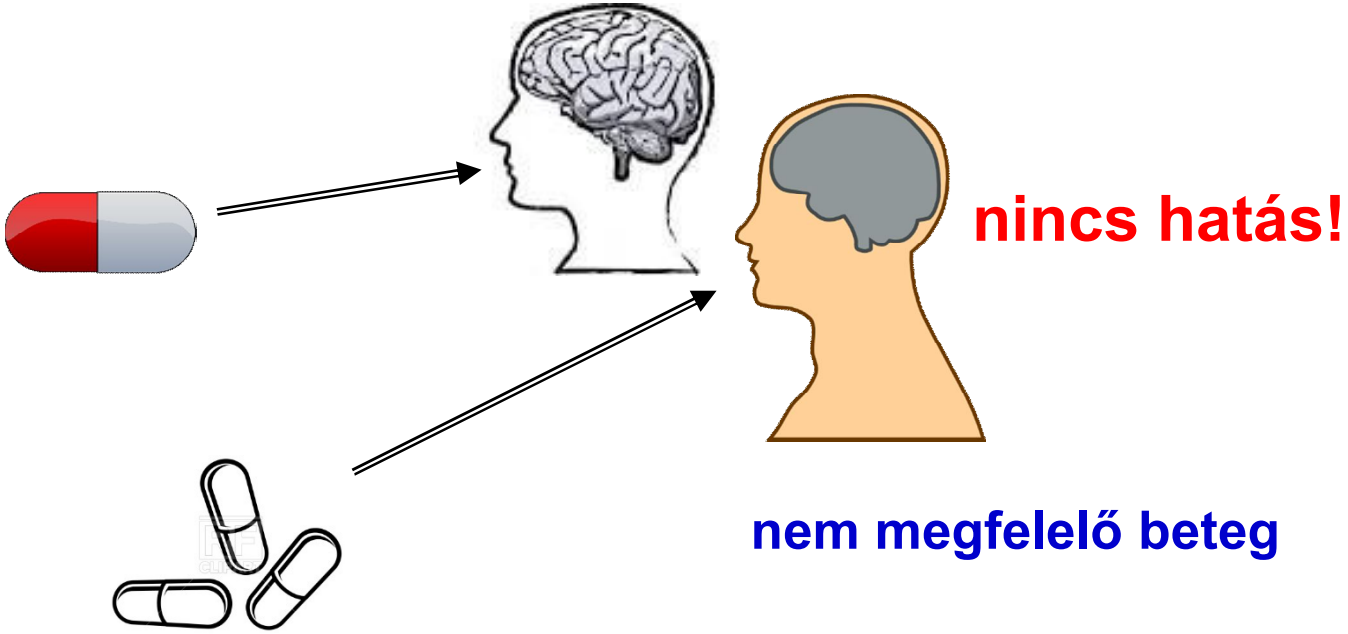
Kételyek

- van-e értelme az állatkísérleteknek?
- molekuláris, genetikai, informatikai, képalkotó eljárások humánról-humánra
- jó-e még a kis molekulás gyógyszer?
- gyógyszer kell-e egyáltalán vagy elektromos/mágneses stimuláció, nanorobot, brain chip?

Válaszok

- ne temessük még az állatkísérleteket
- de ne úgy, ahogy eddig
- a vegyületek buktak, mert a hatásmechanizmus nem volt validált
- az alapkutatási memória / tanulás modell $\neq$ a humán kognitív funkció modelljével
- a gyors, egyszerű szűrőteszt $\neq$ a kognitív deficit modelljével
- alaposabb előkészítés kell

elméleti hibakeresés



nem megfelelő molekula

- **molekuláris hatásmechanizmus**
- ADMET tulajdonságok

(korlátozzák a célponton való hatást)

kognitív zavar mintázatok különböző betegségekben

Table 1 | **Main characteristics of cognitive impairment in psychiatric disorders, and a comparison with PD and AD***

	Attention and/or vigilance	Working memory	Executive function	Episodic memory	Semantic memory	Visual memory	Verbal memory	Fear extinction	Processing speed	Procedural memory	Social cognition (theory of mind)	Language	References
Major depression	+(+)	++	++	++	+	+	+(+)	0/+?	++(+)	+	+(+)	+	2,16,19,25,26,36
Bipolar disorder	++(+)	++	++	++	+	+	++	+?	++	0	++	++	19,23,24,37
Schizophrenia	+++[M]	+++[M]	+++[M]	+++	++	+(+)[M]	+++[M]	++	++[M]	+	+++[M]	+++	6,9,19–22
ASD	+++	+	+++	++	+	+	+(+)	+(+)	+ ++	0/+	+++	+++	8,31,32
ADHD	+++	++	+++	0/+	+	++	++	+	++	+	+	0/+	28,29
OCD	+++(↑)	+(+)	++	+	0/+	+	0/+	++	++	++	+	0/+	12,30
PTSD	+++(↑)	+(+)	+(+)	++	+	+	++(+)	+++	+	0	0/+	0	14,16
Panic disorder	+++(↑)	+	0/+	+	0/+	0/+	+	++	++	0	0	0	16,18
GAD	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	0/+	0	16,17
Parkinson's disease	++	++(+)	++	+	0/+	+	+	0?	+++	+++	+(+)	+(+)	-
Alzheimer's disease	+(+)	+(+)	+(+)	+++	+++	+++	++(+)	0?	+	+	+	++	-

Millan MJ et al. (2012) Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Rev. Drug Disc.* 11:141-168.

tünetek

Alzheimer's Disease Cooperative Study

ADAS – Cognitive Behavior
SAMPLE FORM – Page 1 of 4

Center Name	Patient Number	Patient Initials	Examiner Initials	Examination Date
	P R – –			Month Day Year

1. WORD RECALL TASK: Indicate the total number of ***correct*** responses for each trial

Trial 1	Trial 2	Trial 3

2. NAMING OBJECTS AND FINGERS: Check each object/finger named ***correctly*** or check "NONE."

NONE ☐

☐ Flower ☐ Rattle ☐ Wallet
☐ Bed ☐ Mask ☐ Harmonica
☐ Whistle ☐ Scissors ☐ Stethoscope
☐ Pencil ☐ Comb ☐ Tongs

☐ Thumb ☐ Index ☐ Ring
☐ Pinky ☐ Middle

3. COMMANDS: Check each command performed ***correctly*** or check "NONE."

NONE ☐

☐ Make a fist.
☐ Point to the ceiling, then to the floor.
☐ Put the pencil on top of the card, then put it back.
☐ Put the watch on the other side of the pencil and turn over the card.
☐ Tap each shoulder twice with two fingers keeping your eyes shut.

4. CONSTRUCTIONAL PRAXIS: Check each figure drawn ***correctly***.

☐ None: attempted but drew no forms correctly.
☐ Patient drew no forms; scribbled; wrote words.
☐ Circle
☐ Two overlapping rectangles
☐ Rhombus
☐ Cube

5. IDEATIONAL PRAXIS: Check each step completed ***correctly*** or check "NONE"

NONE ☐

☐ Fold a letter.
☐ Put letter in envelope.
☐ Seal envelope.
☐ Address envelope.
☐ Indicate where stamp goes.

6. ORIENTATION: Check each item answered ***correctly*** or check "NONE."

NONE ☐

☐ Full name ☐ Day
☐ Month ☐ Season
☐ Date ☐ Place
☐ Year ☐ Time of day

7. WORD RECOGNITION TASK: Scoring will be done by the A.D.C.S. Data Coordinating Center.

Trial 1	Trial 2	Trial 3

8. LANGUAGE: Check level of impairment.

☐ **None**: patient speaks clearly and/or is understandable.
☐ **Very Mild**: one instance of lack of understandability.
☐ **Mild**: patient has difficulty < 25% of the time.
☐ **Moderate**: patient has difficulty 25–50% of the time.
☐ **Moderately Severe**: patient has difficulty more than 50% of the time.
☐ **Severe**: one- or two-word utterances; fluent, but empty speech; mute.

9. COMPREHENSION OF SPOKEN LANGUAGE: Check level of impairment

☐ **None**: patient understands.
☐ **Very Mild**: one instance of misunderstanding.
☐ **Mild**: 3–5 instances of misunderstanding.
☐ **Moderate**: requires several repetitions and rephrasing.
☐ **Moderately Severe**: patient only occasionally responds correctly; i.e., yes – no questions.
☐ **Severe**: patient rarely responds to questions appropriately; not due to poverty of speech.

10. WORD FINDING DIFFICULTY: Check one response.

☐ **None.**
☐ **Very Mild**: 1 or 2 instances, not clinically significant.
☐ **Mild**: noticeable circumlocution or synonym substitution.
☐ **Moderate**: loss of words without compensation on occasion.
☐ **Moderately Severe**: frequent loss of words without compensation.
☐ **Severe**: nearly total loss of content words; speech sounds empty; 1– to 2-word utterances.

11. REMEMBERING TEST INSTRUCTIONS: Check level of impairment.

☐ **None.**
☐ **Very Mild**: forgets once.
☐ **Mild**: must be reminded 2 times.
☐ **Moderate**: must be reminded 3–4 times.
☐ **Moderately Severe**: must be reminded 5–6 times
☐ **Severe**: must be reminded 7 or more times.

WHITE- ADCS COPY YELLOW- INVESTIGATOR'S COPY PINK- CLINICAL MONITOR'S COPY

ADAS-Cog

1.	(verbális) munkamemória	10
2.	szemantikus memória	5
3.	procedurális/végrehajtó	5
4.	vizuális/végrehajtó	5
5.	végrehajtó (tervezés)	5
6.	epizodikus memória	5
7.	munkamemória/figyelem	12
8.	nyelv (használat)	5
9.	nyelv (beszédértés)	5
10.	nyelv (szavak keresése)	5
11.	nyelv (utasítások megjegyzése)	5
	totál	70

egészséges kontroll: 0-5
enyhe-mérsékelt AD: 20-25

kognitív funkciók rágcsálómodelljei

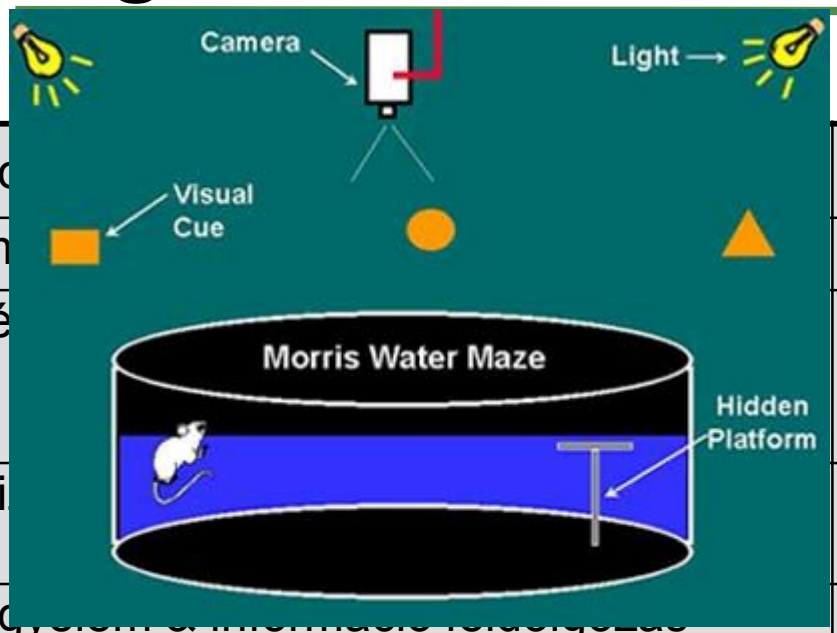
kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	új tárgy felismerés helyfelismerés
figyelem & információ feldolgozás	ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt pre-pulzus gátlás (PPI)
félelem kioltódás	félelmi kondicionálás
társas memória	fajtárs felismerés
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	 figyelmi beállítódás váltása patkány szerencsejáték
procedurális memória	forgó rúd tanulás

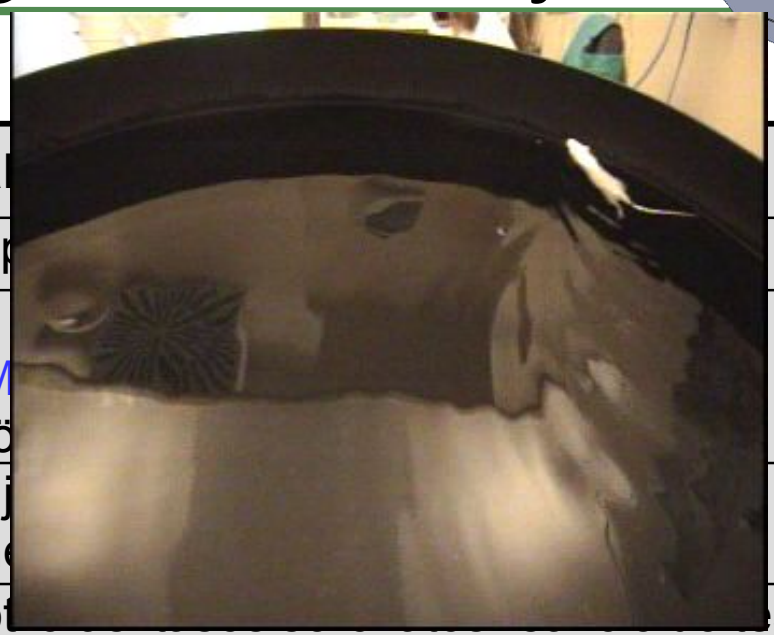
Spontán alternáció

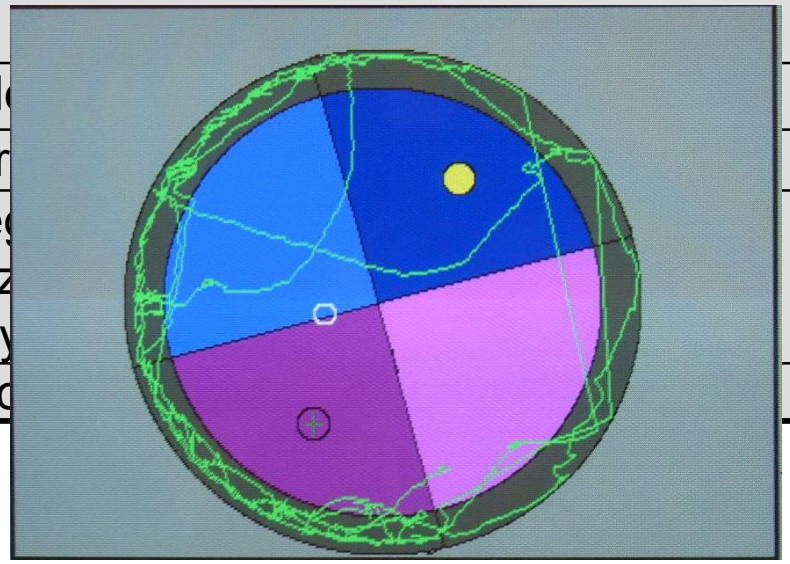
2321313221321213213232 12

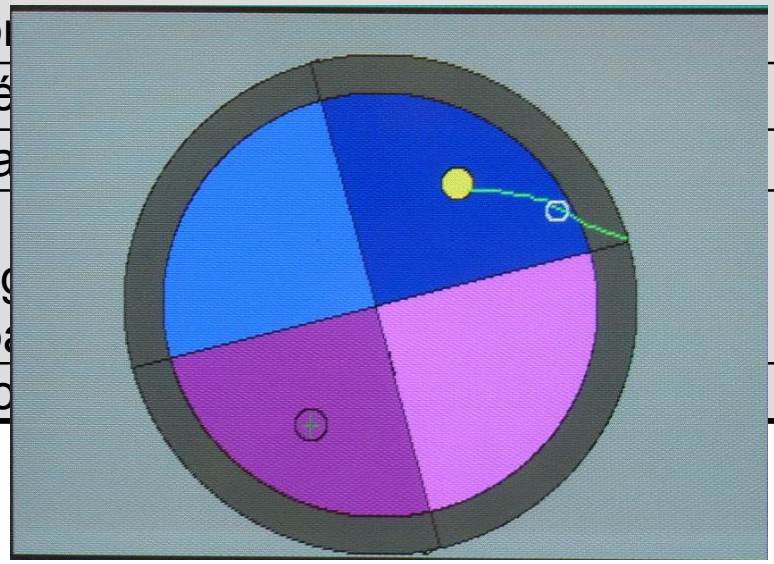
24 bemenet,
13/22, 59.1% SA

kognitív funkciók rágcsálómodelljei



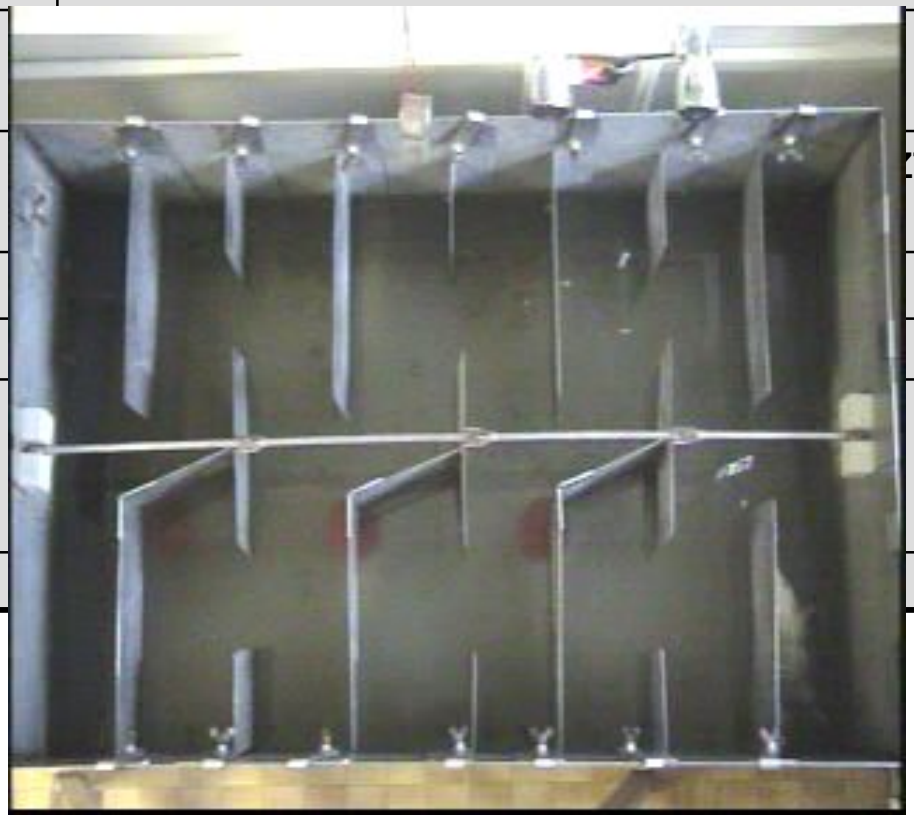






kognitív funkciók rágcsálómodelljei

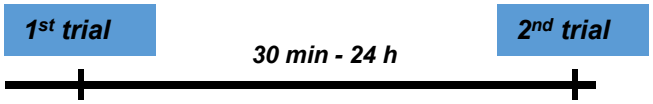
kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	
figyelem & információ feldolgozás	
félelem kioltódás	
társas memória	
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	
procedurális memória	

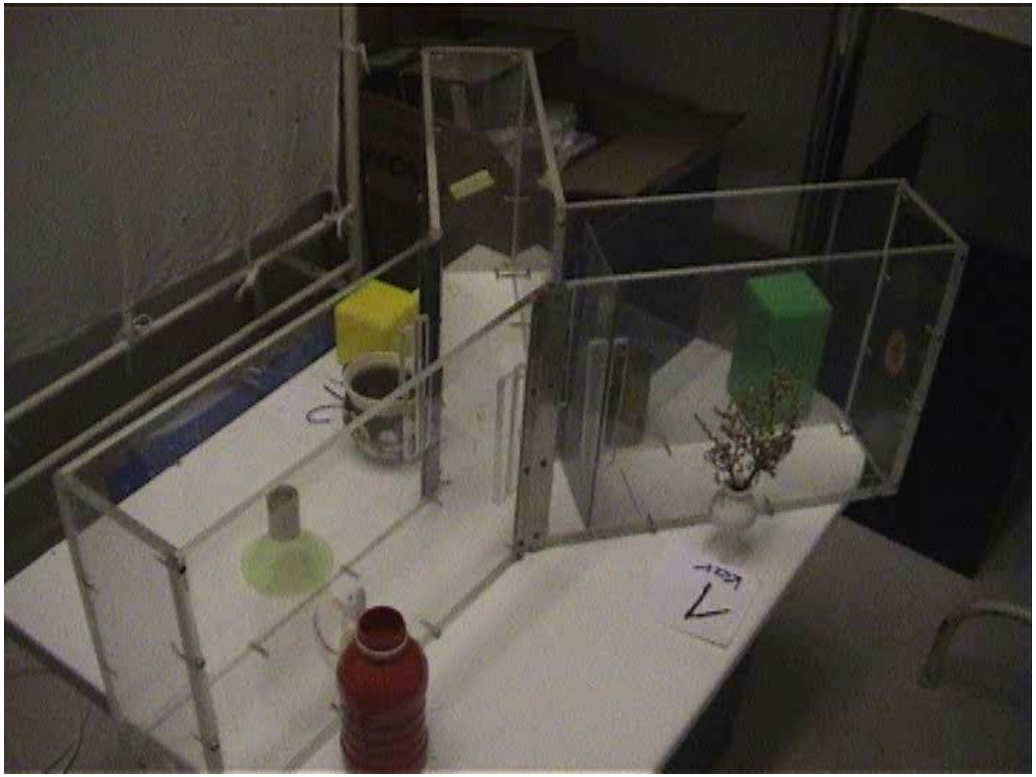


kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	új tárgy felismerés helyfelismerés
figyelem	ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt pre-pulzus gátlás (PPI)
félelem	félelmi kondicionálás
társas m	fajtárs felismerés
végreha szabály nyerő s	 figyelmi beállítódás váltása patkány szerencsejáték
procedu	forgó rúd tanulás

Helyfelismerés (place-recognition)





tartózkodási idő az új (N) és régi (O) karban

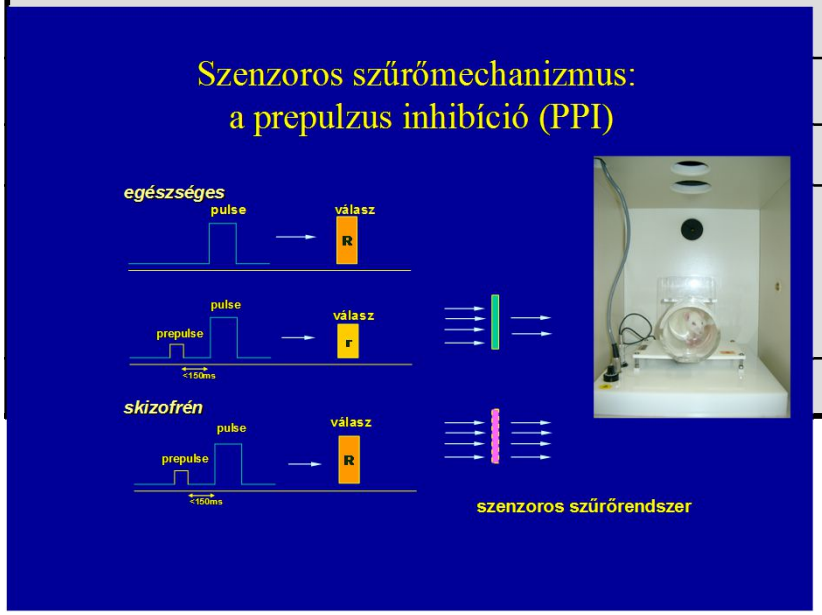
diszkriminációs index (DI): (N-O)/(N+O)

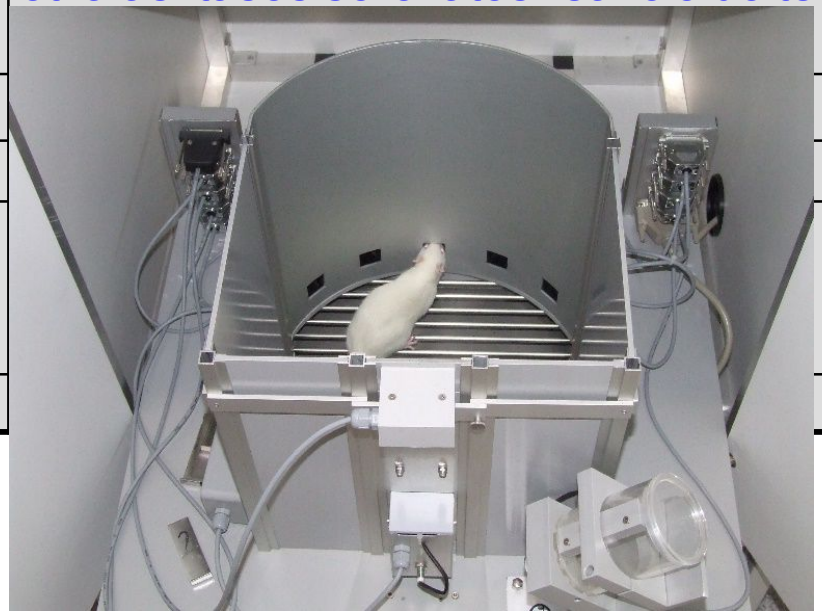
0: nincs preferencia

1: kizárólag az új karban van

kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	új tárgy felismerés helyfelismerés
figyelem & információ feldolgozás	ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt



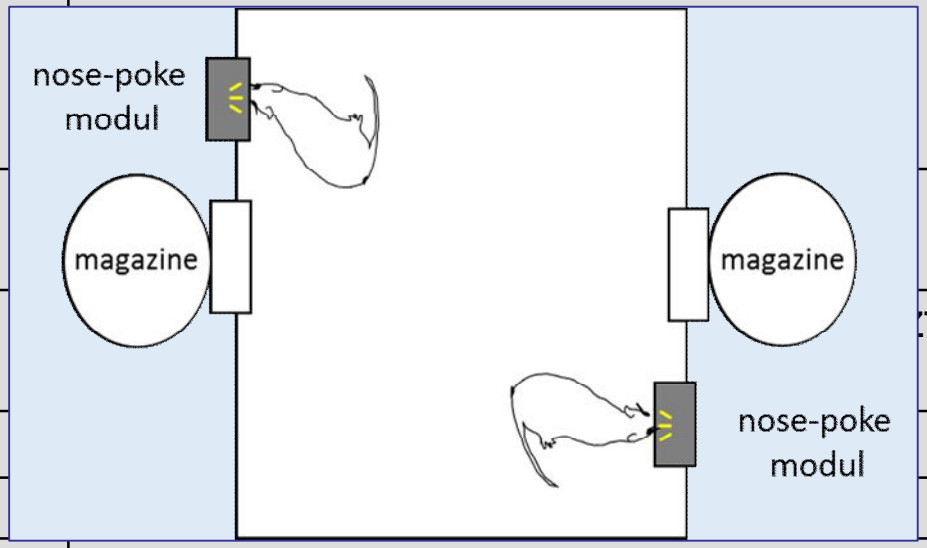


kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	új tárgy felismerés helyfelismerés
figyelem & információ feldolgozás	ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt pre-pulzus gátlás (PPI)
félelem kioltódás	félelmi kondicionálás
társas memória	fajtárs felismerés
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	 figyelmi beállítódás váltása patkány szerencsejáték
procedurális memória	forgó rúd tanulás

kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	
vizuális tanulás & memória	
figyelem & információ feldolgozás	
félelem kioltódás	
társas memória	
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	 figyelmi beállítódás váltása patkány szerencsejáték
procedurális memória	forgó rúd tanulás

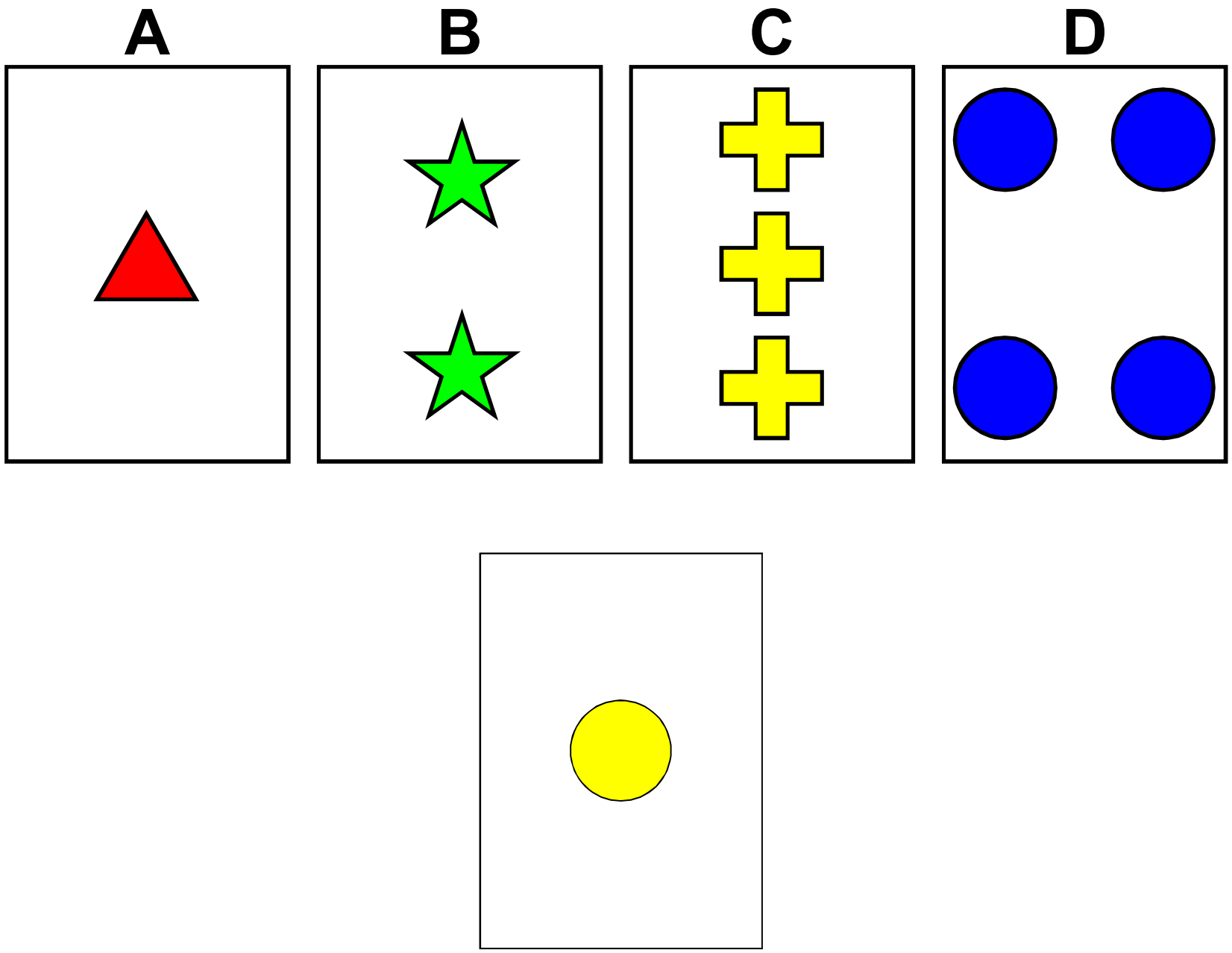


kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	új tárgy felismerés helyfelismerés
figyelem & információ feldolgozás	ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt pre-pulzus gátlás (PPI)
félelem kioltódás	félelmi kondicionálás
társas memória	fajtárs felismerés
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	 figyelmi beállítódás váltása patkány szerencsejáték
procedurális memória	forgó rúd tanulás

Wisconsin card sorting test (WCST)

következtetés, probléma megoldás


A
B
C
D

Attentional set-shifting in rodents

Feladat	Dimenzió			
	releváns (szabály)		irreleváns	
	+	-		
egyszerű diszkrimináció	drótrács	gumi		
összetett diszkrimináció	**drótrács**	**gumi**	barack	mandula
megfordítás	**gumi**	**drótrács**	barack	mandula
intradimenzionális váltás	**műanyag**	**dörzsi**	citrom	kókusz
megfordítás	**dörzsi**	**műanyag**	citrom	kókusz
extradimenzionális váltás	**vanilia**	**kamilla**	karton	szivacs
megfordítás	**kamilla**	**vanilia**	karton	szivacs

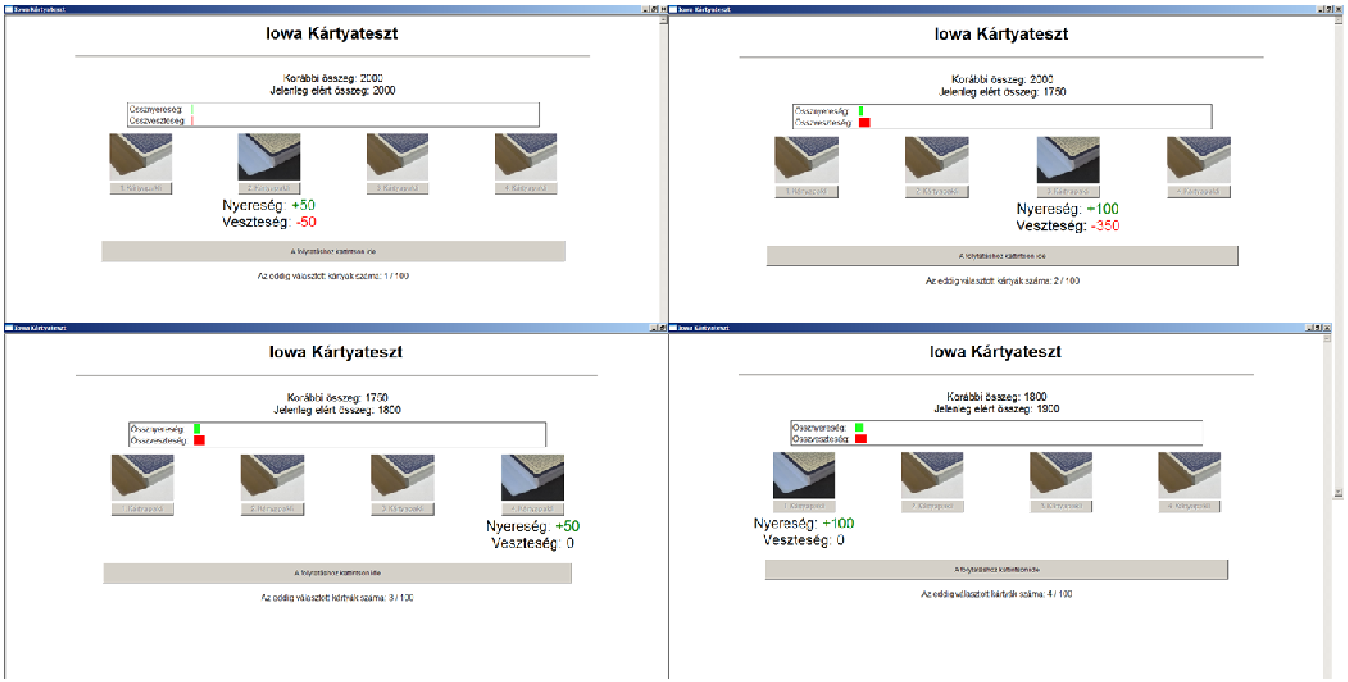
kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	spontán alternáció Y-útvesztőben
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	 Morris-féle vizi útvesztő többszörös T-labirintus
vizuális tanulás & memória	új tárgy felismerés helyfelismerés
figyelem & információ feldolgozás	ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt pre-pulzus gátlás (PPI)
félelem kioltódás	félelmi kondicionálás
társas memória	fajtárs felismerés
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	 figyelmi beállítódás váltása patkány szerencsejáték
procedurális memória	forgó rúd tanulás

Iowa gambling test (IGT)

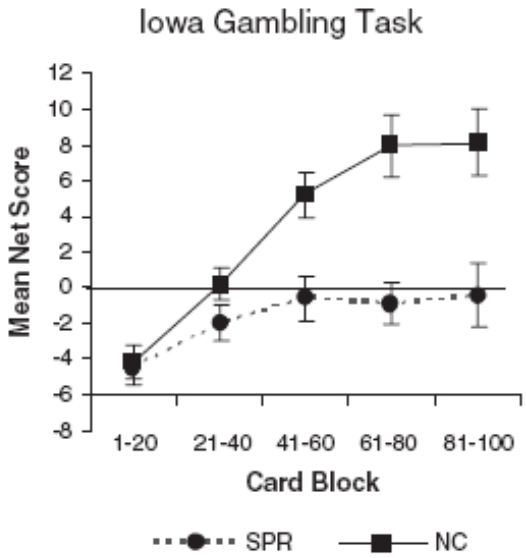
döntéshozás (valószínűségi alapon)

IowaGamblingTask\IowaGamblingTask.hta

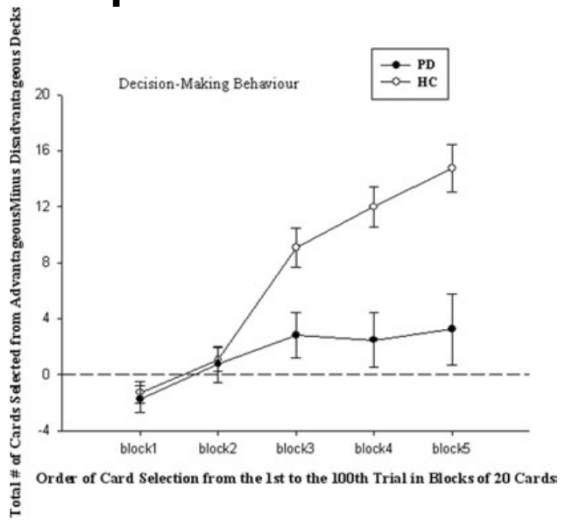


Iowa Gambling Test

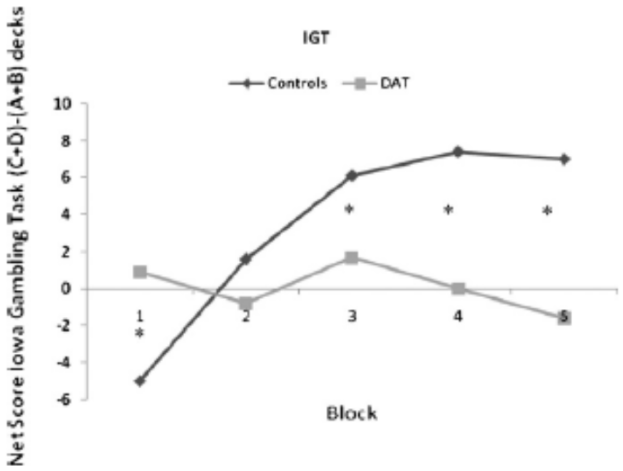
skizofrének



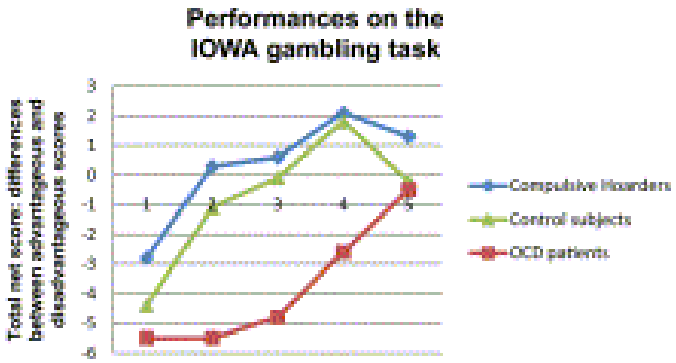
parkinsonosok



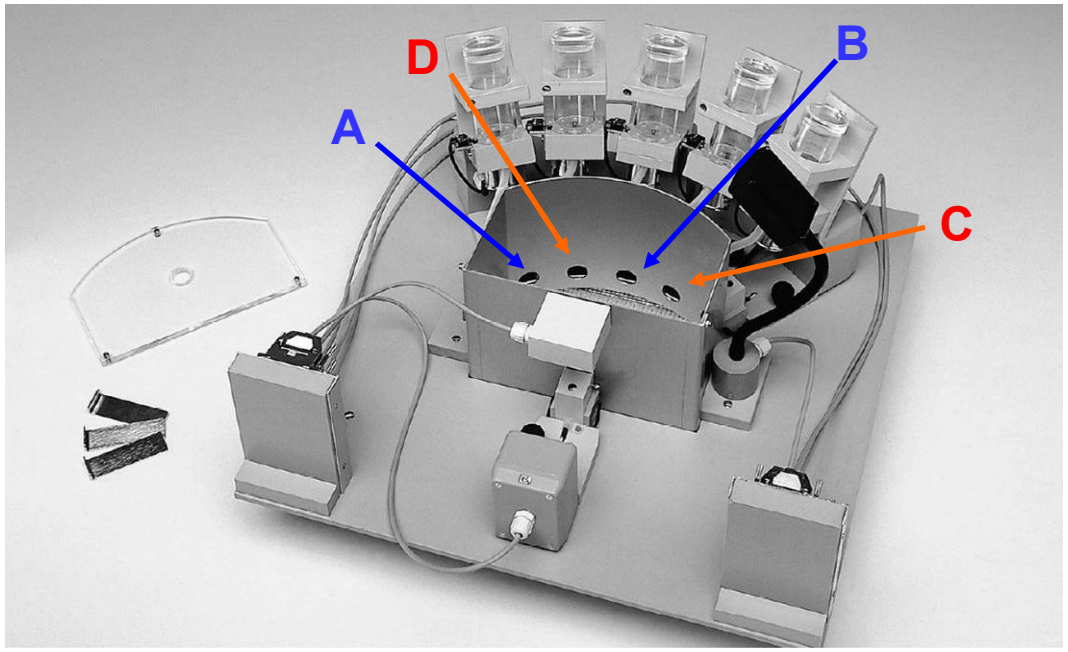
korai alzheimeresek

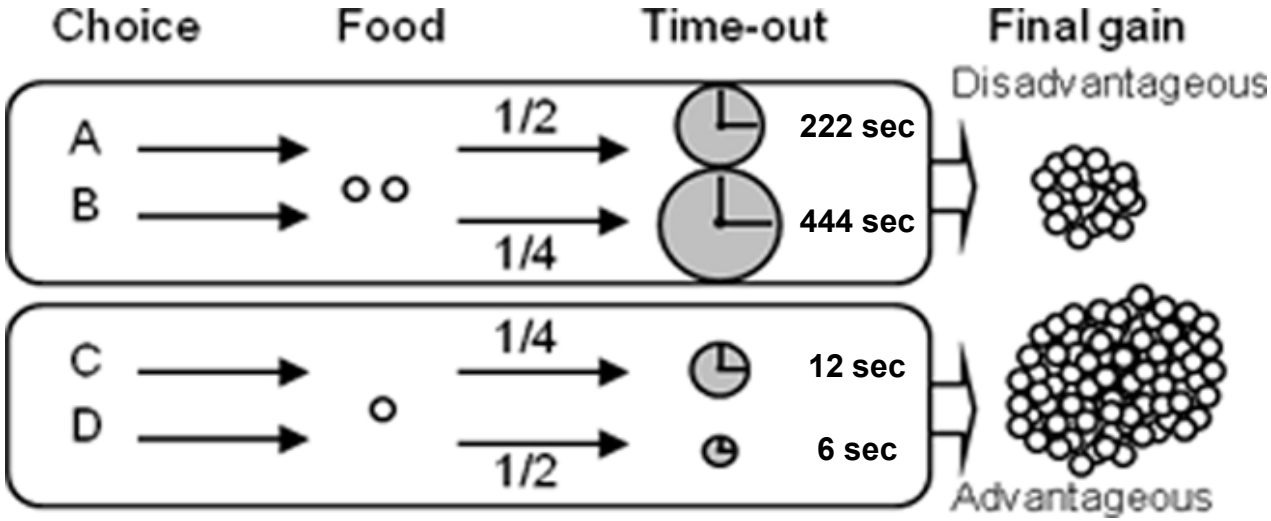


OCD betegek



Rat Gambling Test





kognitív funkciók rágcsálómodelljei

kognitív funkció	állatkísérleti modell
munkamemória	
térbeli tanulás & memória allocentrikus (szemantikus memória?) egocentrikus (epizódikus memória?)	
vizuális tanulás & memória	
figyelem & információ feldolgozás	ó teszt
félelem kioltódás	
társas memória	
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	
procedurális memória	forgó rúd tanulás

két eltérő stratégia

- disease modifying (a patomechanizmust befolyásoljuk – ha ismerjük)
  - pl. Alzheimer kór (AD): a β-amyloid halmozódást vesszük célba
- ➢ betegségmodell kell
  - ❖ pl. AD: transzgenikus állat, kolinerg lézió, β-amyloid adagolás

- tüneti (nem sérült, kompenzáló kognitív mechanizmusok aktiválása)
- ➢ tünet-(funkció) modell kell
  - ➢ mivel rontunk?
    - ➢ farmakológiai ágens
    - ➢ léziók
    - ➢ gén expresszió módosítás
    - ➢ környezeti stressz
    - ➢ idős kor
    - ➢ feladat nehezítése
    - ➢ populáció felosztása
  - ➢ több modell kell (funkció x rontás)
  - ➢ többszörös hatékonyság → esély↑ a humán hatásra

a tesztrendszer

		a kognitív deficit kiváltása					
kognitív funkció	**állatkísérleti modell**	**farmakon**	**lézió**	**gén expresszió módosítása**	**idős kor**	**feladat nehezítése**	**a populáció felosztása**
munkamemória	**spontán alternáció Y-útvesztőben**	X		X			
térbeli tanulás & memória allocentrikus	**Morris-féle vizi útvesztő**	X			X	X	X
egocentrikus	**többszörös T-labirintus**	X		X			X
vizuális tanulás & memória	**új tárgy felismerés**		X		X		X
	helyfelismerés			X		X	
figyelem & információ feldolgozás	**ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt**	X				X	
	pre-pulzus gátlás (PPI)						
félelem kioltódás	**félelmi kondicionálás**		X	X			
társas memória	**fajtárs felismerés**	X		X			
végrehajtó szabálytanulás (WCST)	**figyelmi beállítódás váltása**	X				X	X
nyerő stratégia (Iowa gambling)	**patkány szerencsejáték**					X	
procedurális memória	**forgó rúd tanulás**	X	X		X		

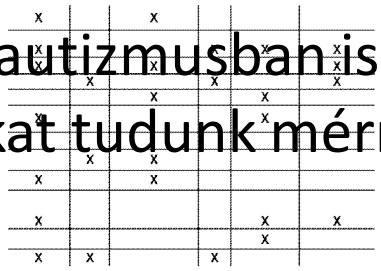
a tesztrendszer

		a kognitív deficit kiváltása					
kognitív funkció	**állatkísérleti modell**	**farmakon**	**lézió**	**gén expresszió módosítása**	**idős kor**	**feladat nehezítése**	**a populáció felosztása**
munkamemória	**spontán alternáció Y-útvesztőben**						
térbeli tanulás & memória allocentrikus egocentrikus	**Morris-féle vizi útvesztő** **többszörös T-labirintus**						
vizuális tanulás & memória	**új tárgy felismerés** **helyfelismerés**						
figyelem & információ feldolgozás	**ötválasztásos sorozatos reakcióidő teszt** **pre-pulzus gátlás (PPI)**						
félelem kioltódás	**félelmi kondicionálás**						
társas memória	**fajtárs felismerés**						
végrehajtó szabálytanulás (WCST) nyerő stratégia (Iowa gambling)	**figyelmi beállítódás váltása** **patkány szerencsejáték**						
procedurális memória	**forgó rúd tanulás**						

- **terápiás szempontból relevánsabb tesztek**
- **‘kognitív funkció’ x ‘rontási módszer’ mátrix tesztrendszer (az egy szem „gold standard” paradigma helyett)**
- **minél több modellben hatékony, annál nagyobb az esély, hogy a klinikán is hatékony lesz a szer**
- **a kognitív javító mintázatot illeszteni kell a betegségek kognitív zavar mintázataihoz**
  ⇒ a legjobb illeszkedés adja ki a választandó indikációt

„kognitív omika”

a módszer vsz autizmusban is működik (jobb híján):
társas funkciókat tudunk mérni, többféleképpen ronthatjuk



konklúziók

- égetően szükség van hatékony gyógyszerekre az agyi betegségekben
- a patomechanizmusok (agyműködés) mélyebb megismerése kritikus az előrelépéshez
- az állatmodelleket nem kell kidobni, de átgondoltabban kell használni őket
- a tüneti kezelés jelenleg járhatóbb fejlesztési útnak tűnik, de a „gold-standard” modellek helyett a mintázat-alapú jellemzésre van szükség
- a célpont validálás egy igazi transzlációs tevékenység az alapkutatás és a gyógyszerfejlesztés között, melyet ugyancsak támogatni szükséges, különben
- 3 x 10 év mire jutunk valamire