

przywołania nawet po „wygaszeniu” (kojarzeniu kontekstu z podaniami placebo), o tyle u zwierząt z mutacją była ona nietrwała i nawrót preferencji kontekstu nie następował.

Należy jednak zaznaczyć, że jakkolwiek manipulacje genetyczne stanowią potężne narzędzie do badania związku pomiędzy genotypem a specyficznym wzorcem zachowań, każde podejście niesie za sobą pewne ograniczenia. Wyciąganie wniosków w oparciu o badania behawioralne na myszach z mutacjami genów powinno być ostrożne. Za każdym razem konieczna jest dokładna analiza użytego modelu, świadomość jego słabości i wykonywanie właściwych kontroli. Pojawiające się w prasie popularnej doniesienia dosyć często zawierają skrajne interpretacje obserwowanych zachowań.

Konkluzja

W niniejszym opracowaniu przedstawiona została w skrócie historia badań nad mechanizmami kierującymi zachowaniem oraz przykłady badań prowadzonych w modelach zwierzęcych. Opierając się na

wynikach badań na zwierzętach można podsumować, że mechanizmy kierujące zachowaniem wciąż są jedynie częściowo poznane. Trwające próby identyfikacji czynników kierujących procesami motywacyjnymi prowadzą nie tyle do powstawania modeli skutecznie przewidujących zachowania, co do identyfikacji mechanizmów powodujących ich różnorodność. Czy zrozumienie neuronalnych mechanizmów kierujących zachowaniem będzie mieć równie istotny wpływ społeczny, jak stworzenie podstaw psychoanalizy i rozwój behawioryzmu? Trudno przewidzieć czy tak się stanie, badania pokazują, że mechanizmy neuronalne, będące podstawą procesów motywacyjnych, są złożone i czasem niejednoznaczne. Można jednak oczekiwać, że postęp badań znacznie poprawi diagnostykę i leczenie psychopatologii związanych z impulsywnością lub kompulsywnością, czyli uzależnień i zaburzeń w przyjmowanie pokarmu, ale też wszelkich innych psychopatologii wiążących się z niekontrolowaną impulsywnością. Postęp może polegać na wyeliminowaniu efektów ubocznych farmakoterapii i zwiększeniu prawdopodobieństwa jej skuteczności u każdego leczonego.

Dr hab. Jan Rodriguez Parkitna, Pracownia Modeli Transgenicznych, Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Instytut Farmakologii PAN. E-mail: Jan.Rodriguez@if-pan.krakow.pl.

NEUROGENEZA W DOROSŁYM MÓZGU

Aneta Latacz (Kraków)

Nowe komórki w mózgu tworzą się przez całe życie!

Jeszcze niedawno powszechnie panował pogląd, że powstawanie nowych komórek nerwowych nie zachodzi u osób dorosłych. Obecnie wiemy już jednak, że mózg posiada nerwowe komórki macierzyste, z których mogą powstawać nowe, dojrzałe neurony i komórki glejowe.

„Gdy rozwój został zakończony, źródło wzrostu i regeneracji aksonów i dendrytów wyszło nieodwracalnie. W dorosłym układzie nerwowym ścieżki nerwowe są ustalone, zakończone i niezmiennie. Wszystko może zginąć, nic nie może się zregenerować. Zadaniem nauki w przyszłości będzie zmienić, o ile to możliwe, ten nieprzyjazny wyrok”.

Powyższe stwierdzenie Santiago Ramón y Cajal, wybitny hiszpański neuroanatom, histolog i prekursor

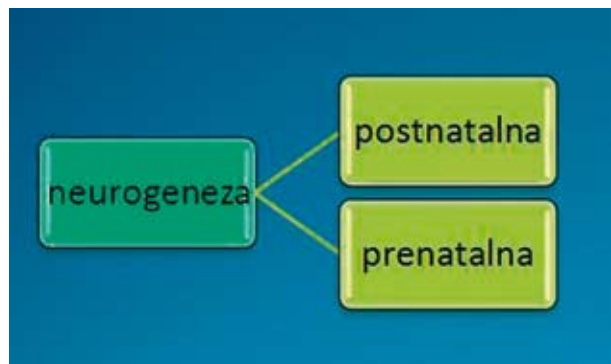
neurobiologii zawarł w swojej pracy z 1913 roku. Od czasu tych pionierskich badań, przez ponad 100 lat w neurobiologii panował pogląd, że mózg dorosłego człowieka pozostaje niezmienny. Nie bez powodu lata 90 ubiegłego wieku nazywane są dekadą mózgu. Odkrycie nowopowstających neuronów w mózgu dorosłego człowieka było przełomem w neurobiologii. Wprowadzenie nowych metod wykrywania dzielących się komórek i rozwój technik biologii molekularnej dał nam niepodważalne argumenty na to, że procesy neurogenezy w dorosłym mózgu rzeczywiście zachodzą.

Termin neurogeneza (ang. *neurogenesis*) oznacza dosłownie „narodziny neuronów”. Definiuje się go jako proces powstawania nowych komórek nerwowych, który obejmuje neurogenezę wieku prenatalnego (wieku embrionalnego) i postnatalnego (wieku dorosłego). Neurogeneza wieku dorosłego, o której mowa w tym artykule jest procesem powstawania,

dojrzewania, migracji i integracji nowych neuronów w mózgu dorosłych ssaków, w tym także człowieka.



Ryc. 1. Definicja neurogenezy.



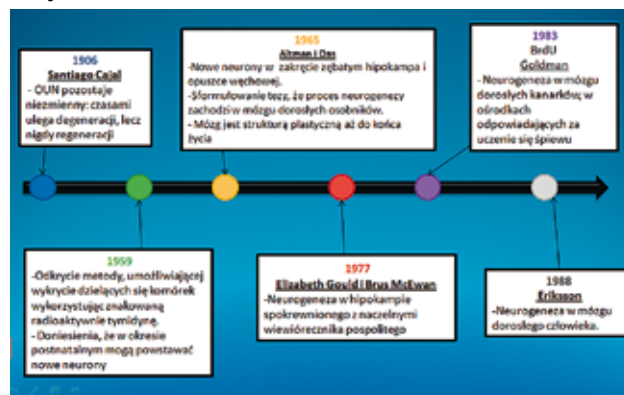
Ryc. 2. Rodzaje neurogenezy.

Perspektywa historyczna

Jedną z największych kontrowersji w neurobiologii dotyczyła odpowiedzi na pytanie, czy w mózgu dorosłych powstają nowe komórki nerwowe. Czy może podziały komórkowe ustają po zakończeniu okresu rozwoju? Do niedawna naukowcy uważali, że ośrodkowy układ nerwowy nie ma regeneracyjnych zdolności. Pogląd Cajala o niezmienności ośrodkowego układu nerwowego w wieku dorosłym stał się dogmatem na kilkadziesiąt lat. Dopiero w latach 60. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o tym, że w okresie postnatalnym mogą jednak powstawać nowe neurony. Przyczyniło się do tego stworzenie w 1959 roku metody, która umożliwia wykrycie

dzielących się komórek, wykorzystując znakowaną radioaktywnie tymidynę.

W 1965 roku Joseph Altman i Gopal Das podczas swoich badań prowadzonych na szczurach zaobserwowali nowopowstające neurony oraz fakt, że zostają one dodawane tylko do dwóch struktur mózgowych. Było to ważne odkrycie, obalające naukowy dogmat. Niestety ich praca nie zyskała wówczas dostatecznego zainteresowania. Główną przyczyną było to, że dostępne wtedy metody nie pozwalały na dokładną ocenę liczby nowopowstających neuronów ani ustalenie, czy powstające komórki to na pewno komórki nerwowe. Nie znano faktu istnienia w mózgu neuronalnych komórek macierzystych. Sądzono, że nowe neurony powstają jedynie poprzez podział w pełni dojrzałych komórek nerwowych. Nieco później dopiero, do badań wprowadzono inne znaczniki dzielących się komórek, takie jak bromodeoksyurydina (BrdU), która będąc analogiem tymidyny wbudowuje się w nią DNA nowopowstających neuronów. Dzięki tej metodzie w 1983 roku Goldman i Nottebohm odkryli neurogenezę w mózgu dorosłych kanarków, w ośrodkach odpowiadających za uczenie się śpiewu. Wywołało to ogromne poruszenie wśród zajmujących się tą dziedziną badaczy oraz zainspirowało naukowców do prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.



Ryc. 3. Neurogeneza – perspektywa historyczna, wykres przedstawiający najważniejsze daty.

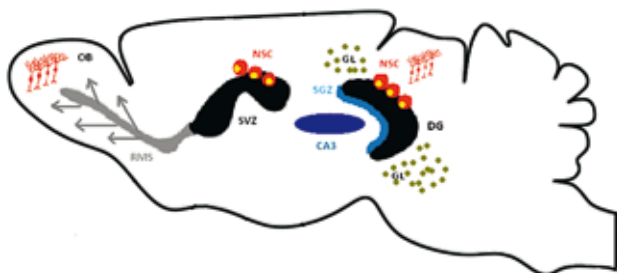
Wreszcie w 1988 roku Eriksson i jego współpracownicy opublikowali pierwsze w historii dane wskazujące na to, że proces neurogenezy zachodzi również w mózgu dorosłego człowieka, w tych samych strukturach, co w mózgu szczura. Badania przeprowadzono pośmiertnie, wykorzystując skrawki mózgów pacjentów chorych na raka, którym wcześniej wstrzykiwano marker Brdu jako znacznik monitorujący proces rozrastania się guza. Po śmierci pacjentów wykryto w ich mózgach nowe neurony i na tej podstawie przyjęto hipotezę o powstawaniu komórek nerwowych przez całe dorosłe życie człowieka. Jednocześnie

pojawił się szereg pytań dotyczących funkcji nowo powstających komórek nerwowych, mechanizmów ich generacji przyczyn, dla których generowane są tylko w dwóch strukturach mózgu oraz czy większa liczba neuronów jest lepsza dla naszego funkcjonowania, czy może jest to fakt bez znaczenia.

Gdzie powstają nowe komórki nerwowe?

Do tej pory w dorosłym mózgu wyróżniono dwa obszary, w których obserwuje się ciągły i aktywny proces neurogenезy: zakręt zębaty hipokampa (ang. *dentate gyrus*, DG) oraz opuszki węchowe (ang. *olfactory bulb*, OB). Populacje tych komórek podlegają ciągłej wymianie. Podziały komórkowe obserwuje się w dwóch obszarach, są to: warstwa podkomorowa komory bocznej (ang. *subventricular zone*, SVZ), skąd nowe komórki migrują do opuszki węchowej oraz warstwa podziarnista (ang. *subgranular zone*, SGZ) hipokampa. Powstałe tam nowe komórki wbudowują się w warstwę ziarnistą (ang. *granular zone*) formacji hipokampa.

W ostatnich latach powstało, na razie niestety jedynie przypuszczenie, że nowe neurony mogą powstawać również poza tymi obszarami, w zupełnie innych strukturach dojrzałego mózgu. Ich obecność stwierdzono przykładowo w: podwzgórzu, wzgórzu, ciele migdałowatym, strefach okołokomorowych, w korze czołowej i skroniowej oraz w nerwie wzrokowym. Najnowsze badania przedstawiają coraz więcej dowodów na obecność neuronalnych komórek macierzystych także w rdzeniu kręgowym, w naszym obwodowym układzie nerwowym oraz w układzie nerwowym jelit. Co ważne, jak się okazuje, neurogeniczny potencjał jelitowych komórek macierzystych może zostać aktywowany w taki sposób, aby produkowały one nowe neurony w pobliżu powstałych uszkodzeń nerwów. Mimo braku bezpośrednich dowodów przypuszcza się, że wzrost neurogenезy jelitowej mógłby odgrywać decydującą rolę w regeneracji



Ryc. 4. Lokalizacja procesów neurogenезy z dorosłym mózgu. NSC – neuronalne komórki macierzyste, DG – zakręt zębaty hipokampa, OB – opuszka węchowa, SVZ – strefa podkomorowa, SGZ – strefa podziarnista, GL – warstwa ziarnista, RMS – donosowy strumień migracji.

uszkodzonego obwodowego układu nerwowego. Niestety wciąż nie jest wiadome, czy nowo wyprodukowane tam neurony mogą być włączane do już istniejących obwodów neuronalnych.

Neuronalne komórki macierzyste

Neuronalne komórki macierzyste to komórki, które cechuje: nieograniczona zdolność do samoodnowy, podziałów i różnicowania się w jedną z trzech linii komórek układu nerwowego, tj. w neurony, astrocyty i oligodendrocyty. Okazuje się jednak, że nie istnieje jedna, stała cecha wspólna dla wszystkich komórek macierzystych. To, czy zwykła komórka nabierze cech komórki macierzystej zależy od otaczającego ją mikrośrodowiska. Ponadto pomiędzy NSCs, a komórkami zróżnicowanymi, istnieje stan przejściowy – komórki progenitorowe. Cechują się one ograniczoną zdolnością do samopowieliania i większą tendencją do różnicowania się w jeden typ komórek niż w inny. Wprowadzono więc termin komórek prekursorowych



Ryc. 5. Klasyczny schemat przedstawiający różnicowanie się neuronalnych komórek macierzystych.



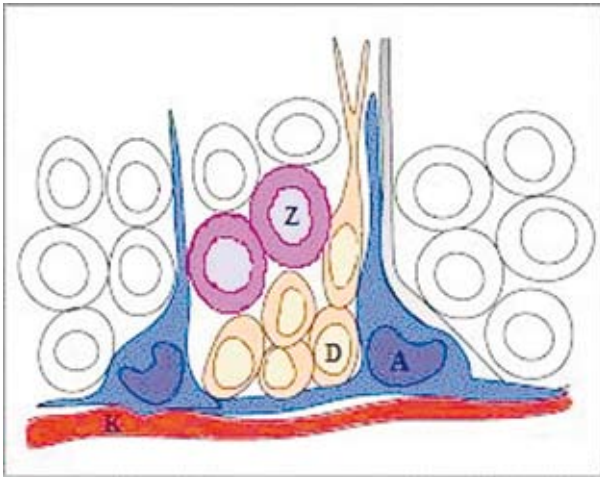
Ryc. 6. Charakterystyka neuronalnych komórek macierzystych.

układu nerwowego dla określenia zarówno NSCs, jak i komórek progenitorowych.

Gdzie znajdują się komórki macierzyste?

Neuronalne komórki macierzyste usytuowane są w specyficznym mikrośrodowisku komórkowym zwanym niszą. Komórki tej niszy wpływają na komórki macierzyste wywołując określone efekty biochemiczne, czego przejawem jest aktywacja lub hamowanie określonych genów.

Uważa się, że w dorosłym mózgu strukturę niszy tworzą komórki śródbłonka, komórki wyściółki, astrocyty, komórki mikrogleju, neuronalne komórki



Ryc. 7. Nisza neuronalnych komórek macierzystych. K – naczynie krwionośne, A – astrocyty, D – dzielące się komórki macierzyste, Z – komórki warstwy ziarnistej (zmienione z Doetsch F. 2003. "A niche for adult neural stem cells." *Current Opinion in Genetics & Development*. 13: 543-550).

macierzyste i dojrzałe neurony. Komórki śródbłonka uwalniają czynniki stymulujące samoodnowę NSCs jednocześnie hamując proces ich różnicowania się oraz zwiększając produkcję neuronów. Komórki astrocytarne wspomagają procesy samoodnowy komórek i ich wbudowywanie w sieć neuronalną. Komórki wyściółki indukują samoodnowę komórek, utrzymując tym samym ich pulę na stałym poziomie. Ważny składnik niszy stanowią także naczynia krwionośne, dzięki którym poszczególne jej elementy mają ze sobą stały kontakt oraz macierz międzykomórkowa. Wzajemne oddziaływania wszystkich elementów niszy zapewniają odpowiedni poziom czynników odpowiedzialnych za prawidłową neurogenezę.

Podziały nowych komórek nerwowych

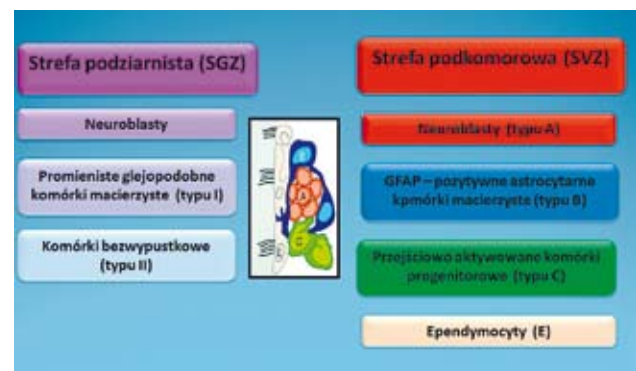
W strukturze strefy podziarnistej (SGZ) wyróżnia się trzy typy komórek, które wykazują aktywność proliferacyjną. Są to: neuroblasty, promieniste

glejopodobne komórki macierzyste (typu I) oraz komórki bezwypustkowe (typu II). Natomiast w strukturze strefy podkomorowej (SVZ) wymieniwać można cztery takie typy: neuroblasty (komórki typu A), GFAP – pozytywne astrocytarne komórki macierzyste (komórki typu B1), przejściowo aktywowane komórki progenitorowe (komórki typu C) oraz ependymocyty.

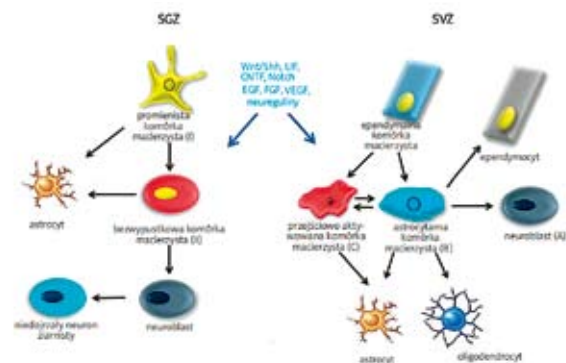
Neuronalne komórki macierzyste w trakcie procesów neurogenezy przechodzą różne stadia rozwojowe. I tak w SGZ promieniste komórki macierzyste podążają jedną z dróg. W pierwszej z nich przekształcają się w bezwypustkowe komórki macierzyste oraz prekursor neuroblastów (czyli komórki macierzyste neuronów oraz gleju). Druga droga polega na różnicowaniu się komórek do dojrzałych astrocytów.

Natomiast w niszy SVZ ependymalne komórki macierzyste różnicują się do przejściowo aktywowanych komórek macierzystych oraz do astrocytarnych komórek macierzystych. Z tych drugich powstają neuroblasty, astrocyty, oligodendrocyty albo astrocytarne komórki macierzyste.

Ważną rolę w molekularnych mechanizmach regulowania rozwoju komórek macierzystych niszy SGZ i SVZ odgrywają czynniki wzrostowe: fibroblastyczny (FGF), naskórkowy (EGF), śródbłonkowy (VEGF)



Ryc. 8. Schemat przedstawiający typy dzielących się komórek w warstwie podziarnistej i podkomorowej.



Ryc. 9. Szlaki różnicowania się komórek macierzystych strefy podziarnistej zakrętu zębatego (SGZ) oraz strefy podkomorowej (SVZ) (zmienione z Pałasz A, Bogus K, Bryzek A, Kamiński M. 2010. Nisze komórek macierzystych i neurogeneza w mózgu dojrzałym. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 5: 49-63).

oraz neureguliny, a także niektóre neurotransmitery. Sygnały generowane wewnątrz niszy mają również wpływ na to czy nerwowa komórka macierzysta różnicuje się w neuron czy komórkę glejową.

Stymulatory i hamulce

Proces neurogenezy modulowany jest przez wiele czynników, zarówno stymulujących, jak i hamujących, przez czynniki środowiskowe, czynniki wzrostu, neurotransmitery, hormony czy też substancje farmakologiczne.

Udowodniono, że zwierząt żyjących w wzbogaconym środowisku, zarówno w warunkach naturalnych, jak i eksperymentalnych, gdzie mają one kontakt z wieloma różnymi bodźcami węchowymi, wzrokowymi i smakowymi, szansa powstania i przeżycia nowych neuronów rośnie.

Umiarkowana i regularna aktywność fizyczna również wpływa pozytywnie na procesy neurogenezy. Neurolodzy wykazali, że bieganie stymuluje mózg do wytwarzania istoty szarej, co zwiększa zdolności poznawcze. Za ledwie parę dni joggingu skutkowało pojawieniem się setek tysięcy nowych neuronów. Wszystko wskazuje na to, że nie tylko bieganie, ale również inne ćwiczenia dotleniające pozwalają spowolnić związane z wiekiem pogorszenie funkcjonowania poznawczego. Przypuszcza się, że ćwiczenia mają związek ze zwiększonym dopływem krwi do mózgu lub wyższym stężeniem hormonów wydzielanych na skutek aktywności fizycznej. Ruch redukuje również stres, hamujący neurogenezę za pośrednictwem kortyzolu. Aktywność fizyczna wpływa na wzrost tempa podziałów komórkowych, zwiększa liczbę komórek powstałych w hipokampie oraz ich czas przeżycia.

Kolejny czynnik stanowi dieta, jej kaloryczność, częstość spożywania posiłków, struktura jedzenia oraz skład posiłków. Badania z ostatnich kilku lat dowiodły, że dieta może znacząco wpływać na nasze zdolności poznawcze oraz nastrój.

Ograniczenie ilości spożywanego kalorii przedłuża żywotność komórek. Redukcja kalorii o 30–40% znacznie stymuluje procesy neurogenezy. Taki sam wpływ ma wydłużanie czasu pomiędzy kolejnymi posiłkami. Co interesujące struktura jedzenia również ma wpływ na procesy powstawania nowych komórek nerwowych. Z badań prowadzonych na szczurach wynika, że zwierzęta karmione jedzeniem miękkim i delikatnym wykazują, w przeciwieństwie do osobników karmionych jedzeniem o twardej strukturze, obniżenie podziałów komórek progenitorowych hipokampa. Autorzy tych badań wysunuli hipotezę, że

zucie stymuluje proliferację komórek i jest związane z poziomem kortykosteroidów.

Skład spożywanego posiłków to czynnik, który w największym stopniu wpływa na procesy neurogenezy. Zwiększona podaż kwasów omega-3 w diecie zapobiega otępieniu starczemu, a także ma pozytywny wpływ w terapii depresji. Flawonoidy wykazują dodatni wpływ na funkcje poznawcze i nastrój, stymulują neurogenezę, zmniejszają objawy depresji i poprawiają pamięć przestrzenną. Natomiast niedobór cynku w diecie hamuje neurogenezę i indukuje powstawanie depresji.

Okazuje się również, że istnieje zależność pomiędzy ilością spożytych w jedzeniu substancji, a ich działaniem na procesy tworzenia się nowych neuronów. Niektóre z nich, pobierane w małych ilościach działają jak stymulanty, natomiast wysokie dawki hamują ten proces. Tak jest w przypadku kofeiny, która spożywana chronicznie hamuje neurogenezę w hipokampie, co osłabia pamięć długotrwałą i utrudnia tworzenie szlaków pamięciowych. Jednak podczas spożywania jej w dawkach fizjologicznych obserwuje się wzrost namnażania się neuronalnych komórek prekursorowych. Istnieje również wiele doniesień na temat działania kurkuminy, przeciwutleniacza polifenolowego, który jest składnikiem przyprawy curry. Substancja ta zwiększa neurogenezę na obszarze hipokampa. Badania epidemiologiczne wykazały również lepsze zdolności poznawcze wśród spożywających ją osób w populacjach starzejących się. Kurkumina wykazuje dwufazowe działanie na komórki progenitorowe. Mała koncentracja tej substancji stymuluje podziały komórkowe, natomiast wysoka jest cytotoksyczna.

W przyszłości badania powinny nie tylko szczegółowo poznać molekularne mechanizmy poprzez które jedzenie wpływa na neurogenezę, ale także wykazać, jak dieta moduluje neurogenezę poprzez zmiany epigenetyczne. Epigenetyka jest nauką zajmująca się m.in. wpływem środowiska na ekspresję genów i w konsekwencji na nasze zdrowie czy zachowanie.

Pozytywny wpływ na proces neurogenezy wywierają także niektóre związki endogenne, takie jak czynniki wzrostu: nerwowy czynnik wzrostu (ang. *Nerve Growth Factor*, NGF), neurotroficzny czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) oraz neurotrofina 4/5 (NT-4/5), z których każdy posiada odmienne cechy i działa inaczej na specyficzne komórki nerwowe, czy niektóre neurotransmitery, które stymulują podziały komórkowe w mózgu.

Hormony płciowe również wpływają na częstotliwość podziałów komórek nerwowych. Badania

potwierdzają pozytywny wpływ estrogenów na neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa, co ma znaczenie dla procesów uczenia się i pamięci. Najprawdopodobniej jednak efekt ten jest przejściowy, ponieważ zależy on od stężenia tych hormonów. A od nich z kolei uzależnione są fazy cyklu płciowego. Hormony mają także wpływ na przeżycie komórek. W eksperymentach wykazano, że pod wpływem estradiolu całkowita liczba nowopowstałych komórek zwiększa się, natomiast pod wpływem testosteronu zmniejsza.

Jak powszechnie wiadomo, nieleczona niedoczynność tarczycy może doprowadzać do zaburzeń w rozwoju intelektualnym oraz spowodować wystąpienie objawów neurologicznych u dzieci chorujących kobiet. Zaburzenia te wynikają ze złożonego działania hormonów tarczycy na rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Hormony tarczycy wpływają bowiem na neurogenezę, migrację neuronów, wytwarzanie dendrytów, procesy synaptogenezy oraz regulują uwalnianie i funkcjonowanie neuroprzekazników. Hormony steroidowe wpływają hamująco na proces neurogenezy. Ich wzrost powoduje spadek liczby proliferujących komórek.

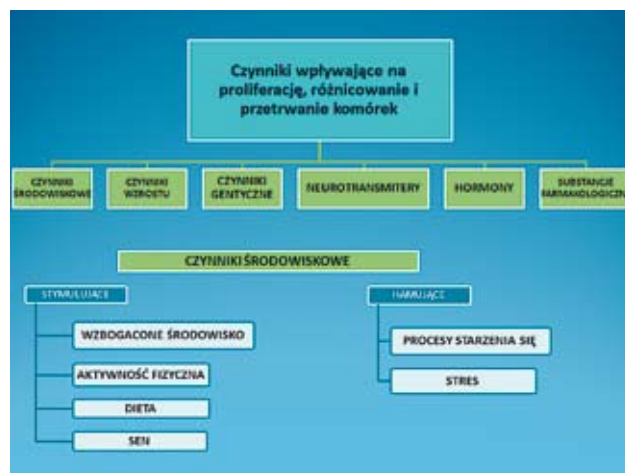
Do czynników obniżających tempo neurogenezy zalicza się długotrwałe niedobory snu oraz wysoki poziom hormonów steroidowych, spowodowany najczęściej stresem. Stres niszczy neurony ludzkiego mózgu, zwłaszcza te zgromadzone w częściach odpowiedzialnych za emocje i pamięć. Ekspozycja na stres, niemożliwe do uniknięcia stresujące sytuacje, a jak się okazuje nawet oczekiwanie na stres powodują spadek neurogenezy w hipokampie. Natomiast przewlekły stres powoduje zmiany w morfologii dendrytów w neuronach hipokampa, przez co zmniejsza on swoją objętość.

Z wiekiem neurogenezę drastycznie spada w sposób naturalny. Powstające komórki szybciej umierają zanim przekształcą się w dojrzałe neurony. Starzenie się powoduje bowiem ograniczenie lub zahamowanie migracji nowopowstałych komórek.

Wiele leków oraz ksenobiotyków, które przekraczają barierę krew-mózg i docierają do neurogenicznych nisz, wywiera istotny wpływ na procesy neurogenezy. Substancje te wpływają pośrednio lub też bezpośrednio na neuronalne komórki macierzyste, ale też na inne komórki tworzące mikrośrodowisko ich nisz. Naukowcy przyznają, że czas jaki upływa między podaniem leków przeciwdepresyjnych, a ustąpieniem objawów depresji, odpowiada okresowi potrzebnemu na dojrzewanie nowopowstałych neuronów oraz wbudowanie ich w istniejącą sieć neuronalną. Leki zawierające inhibitory selektywnego wychwytu

serotoniny czy enzymu rozkładającego serotoninę (monoaminooksydazy) silnie stymulują neurogenezę oraz mogą zwiększać liczbę powstających komórek nawet o 20–40%. Działanie pobudzające na procesy tworzenia się nowych komórek mają także leki nasenne, związki litu oraz lek z grupy stabilizatorów nastroju – kwas walproinowy. Z kolei leki stosowane przy nadciśnieniu tętniczym hamują podziały komórek. Inne inhibitory neurogenezy to niesteroidowe leki przeciwzapalne z grupy inhibitorów COX-2. Także leki z grupy anestetyków wziewnych powodują pewne nieprawidłowości w procesach neurogenezy.

Pomimo zgromadzenia dużej ilości danych dotyczących wpływu różnych grup leków na procesy neurogenezy, wciąż niewiele wiadomo na temat mechanizmów ich działania. Brakuje również dobrze opracowanych modeli, które pozwalałyby na badanie wpływu leków na konkretne elementy niszy. Z tego powodu nie do końca wiadomo czy celem ich działania są neuronalne komórki macierzyste czy też komórki z nimi sąsiadujące.



Ryc. 10. Podział czynników wpływających na podziały, różnicowanie się i przetrwanie komórek.

Za co odpowiadają nowo powstałe neurony?

Pomimo intensywnych badań nad rolą procesów neurogenezy w dojrzałym mózgu, wiedza na ten temat wciąż pozostaje bardzo ograniczona. Tworzenie nowych neuronów w hipokampie jak i przebudowa drzewek dendrytycznych leżą prawdopodobnie u podłoża zapamiętywania i uczenia się. Udowodniona została również rola nowo powstających komórek w optymalnym funkcjonowaniu układu węchowego. Naukowcy nie są do końca pewni, jakie zadania pełnią nowe neurony.

Nie uczysz się? Zabijasz neurony!

Hipokamp stanowi niezwykle ważną strukturę w mózgu, która bierze udział w procesach uczenia się i zapamiętywania, szczególnie w powstawaniu śladów pamięciowych. Jest on również zaangażowany w różnego rodzaju funkcje poznawcze, takie jak na przykład: umiejscawianie nowych informacji w pamięci roboczej i krótkotrwałej, obróbka i konsolidacja nowych informacji. Dzięki tej strukturze posiadamy pamięć przestrzenną, czyli zdolność do zapamiętywania różnych miejsc na podstawie charakterystycznych dla nich elementów. Badania wykazały, że hipokamp w wyniku neurogenety powiększa się, gdy zwierzę wykazuje zachowania wymagające użycia tego rodzaju pamięci np.: podczas poszukiwania pokarmu. Takie same różnice w wielkości hipokampa opisano u ludzi, jak wykazały to badania na londyńskich taksówkarzach, u których po intensywnych treningach stwierdzono większy rozmiar hipokampa niż u przeciętnego człowieka.

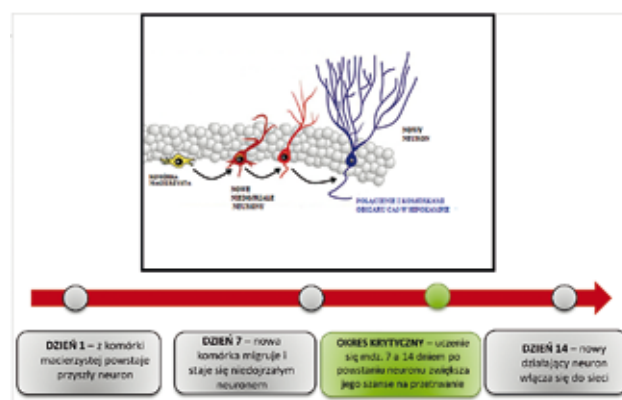
Uważa się, że włączanie nowych neuronów do hipokampa wiąże się ściśle ze zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi. Wymiana komórek, przekształcanie drzewek dendrytycznych i tworzenie nowych połączeń ma znaczenie dla zdolności uczenia się i zapamiętywania.

Dzięki ćwiczeniom pamięciowym można pobudzić powstawanie dodatkowych komórek w mózgu, jednak nie każdy rodzaj uczenia się zwiększa przeżywalność komórek nerwowych. Najprawdopodobniej najwięcej neuronów przeżywa podczas wykonywania zadań, które są bardzo trudne do wyuczenia i wymagają większego wysiłku umysłowego. Można więc zadać pytanie dlaczego wysiłek włożony w naukę ma tak ogromne znaczenie? Prawdopodobnie zadania, które wymagają długiego i intensywnego myślenia pobudzają bardziej te sieci neuronalne, gdzie nowych neuronów jest najwięcej i to pobudzenie jest dla nich kluczowe.

Ocalenie nowych neuronów przez trening umysłowy możliwe jest tylko w określonym przedziale czasu. Jak wykazano w badaniach na gryzoniach, jest to drugi tydzień życia neuronów. Trening przeprowadzony później nie daje efektów, ponieważ neurony już obumierają, a rozpoczęcie go przed tym okresem jest przedwczesne. Granice te to okres, w którym powstałe komórki nie są jeszcze wyspecjalizowane i dopiero zaczynają różnicować się w neurony. Wniosek jest więc taki, że nowy neuron powinien być w miarę dojrzały oraz powiązany z siecią neuronalną, aby odpowiedzieć na trening. Gdy nauka jest skomplikowana, wymagająca intensywnego wysiłku umysłowego,

nowe neurony hipokampa są w pełni pobudzone i wtedy przeżywają. Gdy brak zadań, które zmuszałyby do takiego wysiłku, neuronom brakuje stymulacji, która jest niezbędna do ich przeżycia, wskutek czego obumierają.

Z kolei w opuszcze węchowej nieustanne wytwarzanie neuronów pozwala układowi węchowemu na przystosowanie się do zmian otoczenia, co stanowi mechanizm adaptacyjny. Zamknięcie nozdrzy skutkuje obniżeniem liczby nowo powstałych komórek, natomiast pojawienie się nowych i różnorodnych zapachów podwyższa liczbę migrujących komórek.



Rys. 11. Proces powstawania nowych neuronów oraz przedziały czasowe związane z odpowiedzią nowych komórek nerwowych na uczenie się.

Szansa na regenerację uszkodzeń mózgu

Wiele badań podkreśla terapeutyczną rolę neurogenety. Coraz bardziej zdajemy sobie sprawę z faktu jak kolosalne znacznie mają embrionalne i dorosłe komórki macierzyste dla medycyny regeneracyjnej. Istnieją strategie, które przewidują możliwość izolowania neuronalnych komórek macierzystych z dorosłego mózgu, namnażania ich, co następnie dawałoby możliwość komórkowych transplantacji w celu zastąpienia komórek, które uległy zniszczeniu w wyniku urazu lub choroby. Możliwe, że już w najbliższej przyszłości będziemy mogli zwiększać liczbę komórek, wyznaczać miejsce ich migracji i ostatecznie zarządzać ich organizacją, a także wpływać na ich zdolności do samoodnowy. Hodowane w warunkach *in vitro* pomagają też w zrozumieniu mechanizmów powstawania wielu chorób układu nerwowego oraz służą testowaniu nowych leków. Leczenie chorób układu nerwowego z udziałem neuronalnych komórek macierzystych wymaga jeszcze wielu dalszych badań. Możemy mieć jednak nadzieję, że dzięki precyzyjnym i kontrolowanym manipulacjom, komórki macierzyste zastąpią w przyszłości uszkodzone neurony, zatrzymają rozwój chorób neurodegeneracyjnych,

a ostatecznie pomogą naprawić utracone funkcje w uszkodzonych obszarach mózgu.

Wykorzystanie neuronalnych komórek macierzystych wciąż budzi jednak wiele zastrzeżeń i wątpliwości. Naukowcy nie są do końca pewni wydajności wyizolowanych komórek macierzystych z tkanki mózgowej. Istnieje również ryzyko niekontrolowanego wzrostu komórek macierzystych oraz powstawania guzów i procesów nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wykorzystanie neuronalnych komórek macierzystych w leczeniu chorób układu nerwowego może odbywać się na dwa sposoby:

1. Przeszczep egzogennych NSCs – ma to na celu ich różnicowanie się w dojrzałe neurony, a także pomoc w procesach regeneracyjnych przez wydzielanie czynników neurotroficznych. Takie działanie pozwala w pewnym stopniu na łagodzenie skutków uszkodzenia.
2. Stymulacja endogennych NSCs – czyli sposób kontrolowania neurogenezy poprzez wpływanie na sygnalizację komórkową w obrębie neurogenicznej niszy.

Wyróżnia się kilka mechanizmów, poprzez które oddziałuje terapia z udziałem komórek macierzystych:

1. Przejściowy efekt humoralny, kiedy to przeszczepione komórki wydzielają neuroprzekazniki i czynniki wzrostu, ulepszając tym samym działanie obwodów neuronalnych. Jest to jednak proces zachodzący jedynie przez krótki czas, dlatego też zaobserwowane korzyści kliniczne również są krótkotrwałe.
2. Migracja do miejsca uszkodzenia, gdzie komórki różnicują się w glie lub neurony. W tym przypadku mają one znaczenie głównie regulatorowe i anatomiczne.
3. Osiągnięcie integracji funkcjonalnej. Aby osiągnąć ten efekt, migrujące komórki muszą dotrzeć do konkretnego, uszkodzonego miejsca. Nie ma jednak gwarancji, że będzie to najlepsze miejsce dla ich rozwoju, ponieważ nie jest wiadome, czy mikrośrodowisko niszy pozwoli na ich wzrost, różnicowanie się i integrację. Dojrzewając neurony muszą wytworzyć taką liczbę połączeń synaptycznych w obrębie obwodów, w których się znajdują, aby móc w efekcie osiągnąć pełną funkcjonalność i rozpocząć swoje działanie w przerwanych procesach na tym obszarze. Wyzwaniem każdej terapii jest więc to, aby wszystkie te procesy, po przeszczepie zachodziły samoistnie.

Wiele danych wskazuje na to, że na neurogenezę w dorosłym mózgu może wywierać wpływ wiele różnych chorób, takich jak na przykład: depresja, schizofrenia, choroba dwubiegunowa, epilepsja, udar mózgu, różnego rodzaju infekcje i stany zapalne, uzależnienia od leków, choroby neurodegeneracyjne i demielinizacyjne, nowotwory i inne.

Wyzwanie dla naukowców stanowi w tej chwili lepsze poznanie czynników wzrostu, które odpowiadają za poszczególne etapy tego procesu oraz ustalenie, jakie czynniki je blokują. Przykładowo w epilepsji, mimo, że obserwuje się produkcję nowych komórek, wędrują one w nieodpowiednie miejsca. Rozwiązaniem tego problemu byłoby skierowanie ich do prawidłowych struktur. W depresji mamy do czynienia ze zmniejszającą się liczbą proliferujących komórek, cel stanowi więc wyprodukowanie leków stymulujących ich podziały. W chorobie Parkinsona giną jedynie specyficzne typy komórek, a więc celem będzie tutaj bardzo wyspecjalizowana terapia odnosząca się tylko do konkretnych struktur w mózgu. W badaniach tych przydatna może okazać się terapia genowa, która dawałaby możliwość wprowadzenie do określonych obszarów mózgu komórek zmienionych genetycznie tak, aby produkowały czynniki wzrostu lub też podawanie genów bezpośrednio do komórek za pomocą wektorów jakimi są wirusy.



Ryc. 12. Choroby, na które wpływ wywiera neurogeneza.

Podsumowując, można powiedzieć, że w chwili obecnej o procesie tworzenia się nowych komórek nerwowych wiemy jednocześnie wiele i zbyt mało. Chociaż w ciągu ostatnich kilkunastu lat w dziedzinie neurobiologii dokonał się ogromny postęp, wiele pytań wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Proces neurogenezy stanowi jednak przedmiot bardzo intensywnych i ekscytujących badań, co miejmy nadzieję już w niedalekiej przyszłości przybliży nas do rozwiązania jej zagadki w dorosłym mózgu.