

## Plany na przyszłość

Z perspektywy dostępnych dziś danych nie ulega wątpliwości, że gry komputerowe mają duży potencjał poprawy jakości naszego funkcjonowania. Jak zawsze jednak w historii nauki, jedna uzyskana odpowiedź prowadzi do nieskończonej wręcz ilości kolejnych pytań badawczych. Od czego zależy skuteczność treningu wykorzystującego gry? Czy wszyscy skorzystają z takich treningów w takim samym

stopniu? Czy uzyskane efekty będą trwałe? Jakie elementy gier są kluczowe dla uzyskania znaczącej poprawy i czy można zoptymalizować gry tak, aby efekty korzystania z nich były jeszcze lepsze? Wszystkie te kwestie są obecnie przedmiotem intensywnych prac badawczych. Na konkluzywne odpowiedzi trzeba będzie jeszcze poczekać. Obecny stan badań pozwala jednak z czystym sumieniem przeznaczyć ten czas na coś pożytecznego i przyjemnego... Zagramy?

Dr Maksymilian Bielecki. Katedra Psychofizjologii Procesów Poznawczych, Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej. E-mail: mbielecki@swps.edu.pl.

## MÓZG I SEN

*Tadeusz Marek (Kraków)*



Sen – w kontekście aktywności mózgu – kojarzony jest głównie jako czynnik modulujący ślady pamięciowe, powstające w ciągu dnia w wyniku uczenia się. Na znaczenie snu dla konsolidacji śladów pamięciowych wskazywał już w latach czterdziestych XX wieku wybitny psycholog kanadyjski Donald Hebb. Zgodnie z jego teorią w trakcie snu dochodzi do wzmacniania połączeń synaptycznych pomiędzy neuronami tworzącymi tak zwane systemy rewerberacyjne. Systemy owe stanowią materialny nośnik śladu pamięciowego. Powstają one w ciągu dnia w trakcie procesu uczenia się, a rozbudowywane i wzmacniane są w trakcie snu. W ten sposób dochodzi do utrwalenia wzorców pamięciowych wykorzystywanych przez mózg w przyszłości. Proces ten w literaturze przedmiotu określany jest jako „Hebbian synaptic upscaling”. Jego występowanie potwierdza cały szereg badań prowadzonych na poziomie fizjologicznym, jak i molekularnym. Zasadniczym elementem owego procesu są receptory alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA). Wzmocnienie synaptyczne jest bezpośrednio zależne od ilości AMPA. Ich obecność w synapsie (komórka postsynaptyczna) decyduje o efektywności funkcjonowania układu rewerberacyjnego.

W ostatnim dziesięcioleciu pojawiły się badania wskazujące, iż w trakcie snu dochodzi do procesu będącego przeciwieństwem procesu wzmacniania połączeń synaptycznych. Tononi i Ciarelli przytaczają wyniki badań, z których jednoznacznie wynika, że w trakcie snu dochodzi do osłabiania połączeń synaptycznych w wyniku usuwania AMPA. Jak pokazują badania Liu, Gasperini, Foa i Small z 2010 roku, za usuwanie AMPA odpowiedzialne są beta amyloidy. Proces doprowadzający do osłabiania połączeń

synaptycznych określany jest jako „synaptic downscaling”. Do osłabiania połączeń synaptycznych dochodzi dodatkowo poprzez usuwanie tak zwanych wyrostków kolczystych, na których osadzone są synapsy. Wygląda na to, że w trakcie snu system neuronalny podlega „czyszczeniu”, w wyniku którego usuwane są połączenia synaptyczne nieprzydatne dla efektywnego funkcjonowania. Innymi słowy usuwane są nieefektywne ślady pamięciowe, a pozostawiane te, które dają gwarancję efektywnego funkcjonowania. Proces osłabiania połączeń synaptycznych tworzy w efekcie możliwość budowania nowych połączeń. Oczyszczona ze zbędnych AMPA synapsa jest gotowa na wbudowywanie nowych połączeń, poprzez tworzenie nowych AMPA.

W opinii Sidara Ribeiro przedstawionej w 2012 roku obydwa procesy (wzmacniania i osłabiania połączeń synaptycznych) działają w czasie snu komplementarnie. W fazie snu fal wolnych alfa (w zapisie EEG) zachodzi osłabianie połączeń, natomiast w fazie snu REM (faza marzeń sennych) następuje wzmacnianie. Wzmacniane jest to, co efektywne i przydatne, zaś wymazywane to, co nieefektywne i nieprzydatne.

W zupełnie nowym świetle funkcjonowanie mózgu w stanie snu ukazały wyniki badań grupy z Uniwersytetu w Rochester opublikowane w listopadzie 2013 roku w Science. Badacze pokazali, jak w czasie snu otwiera się w mózgu myszy tak zwany system glimfatyczny (nazwa pochodzi od gleju, gdyż system ten zarządzany jest przez komórki glejowe mózgu – astrocyty). Jego funkcja polega na oczyszczaniu mózgu z toksyn, śmieci metabolicznych i innych odpadów białkowych (w tym z amyloidów i resztek

AMPAr). System jest aktywny również w stanie czuwania, lecz jego wydajność dramatycznie rośnie w czasie snu. W stanie czuwania aktywność obejmuje jedynie górne warstwy kory mózgowej. Po wejściu w stan snu aktywność systemu obejmuje cały mózg. Pełne aktywowanie systemu następuje zarówno w śnie naturalnym, jak i farmakologicznym.

Przy deficycie snu efektywność systemu glimfatycznego jest niezadowolająca. W mózgu pozostają nieusunięte substancje toksyczne oraz beta amyloidy. Nadmiar beta amyloidów w mózgu powoduje intensyfikację procesu usuwania z połączeń

synaptycznych AMPAr. Potwierdzają to wyniki badań nad deficytem snu u myszy. W badaniach tych stwierdzono, iż deficyt snu powoduje znaczne obniżenie poziomu AMPAr w hipokampie. Poziom ten wraca do normy, gdy deficyt snu zostaje skompensowany.

Wśród badaczy panuje obecnie zgodny pogląd, iż niska efektywność systemu glimfatycznego związana z deficytem snu przyczynia się do obniżenia sprawności pamięciowej i może stanowić ważny czynnik patogeny w chorobie Alzheimerera.

Prof. dr hab. Tadeusz Marek, Ośrodek Neurobiologii, Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie. E-mail: [tademarek@gmail.com](mailto:tademarek@gmail.com).

## TECHNOLOGIE XXI WIEKU I KOMÓRKI MACIERZYSTE W BADANIACH I TERAPII SCHORZEŃ NEUROLOGICZNYCH

Leonora Bużańska, Marzena Zychowicz, Anna Sarnowska (Warszawa)



Wiarygodne, oparte o najnowsze osiągnięcia nauki systemy hodowli *in vitro* ludzkich komórek macierzystych (KM), są kluczowe w celu ustalenia potencjału terapeutycznego wybranych populacji komórek. Stosowane są również do badań farmakologicznych i toksykologicznych wprowadzanych do terapii lub już stosowanych leków.

Przełom technologiczny ostatnich lat w dziedzinie badań nad komórkami macierzystymi oraz bioinżynierią mikrośrodowiska, w którym komórki hodowane są poza ustrojem człowieka, umożliwił stworzenie systemów „biomimetycznych”, to znaczy takich, które przypominają warunki naturalnie panujące w organizmie. Strategia tworzenia takich systemów badawczych jest dwukierunkowa: 1) prowadzi do otrzymania układu różnych mikrośrodków „biomimetycznych” w mikroskali, umożliwiających wydajne i szybkie badanie komórek ludzkich na mikroplatformach, co znajduje zastosowanie w toksykologii i farmakologii; 2) umożliwia otrzymanie w hodowli *in vitro* układu komórek, które tworzą w makroskali tkanki lub organoidy, a nawet całe narządy, co ma swoje zastosowanie w inżynierii tkankowej i medycynie regeneracyjnej. Mózg człowieka jest szczególnie skomplikowany w swej budowie, dlatego niezwykłym osiągnięciem ostatnich dwóch lat było otrzymanie w hodowli organoidy, która zarówno w budowie, jak i funkcji przypomina korę rozwijającego się mózgu.

W strategiach „mikro” i „makro” stosowana jest personalizacja układu badawczego, tj. wyprowadzenie od pacjenta linii komórek macierzystych, która stanowi model schorzenia o określonym podłożu genetycznym i pozagenetycznym, właściwym tylko dla tego pacjenta. Stało się to możliwe dzięki nowej technologii otrzymywania tzw. indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC, ang. *induced pluripotent stem cells*) z każdej tkanki dorosłego człowieka.

W tym artykule zostaną przedstawione nowe technologie otrzymywania komórek macierzystych i trójwymiarowych systemów hodowli w skali „mikro” i „makro”, które można zastosować do badań i terapii spersonalizowanej schorzeń neurologicznych.

### Rodzaje ludzkich komórek macierzystych

Unikalne właściwości, które charakteryzują komórki macierzyste, to ich potencjał do samoodnawiania swojej populacji i do różnicowania się w różne typy komórek organizmu. Znane systemy klasyfikacji komórek macierzystych dotyczą bądź pochodzenia tych komórek (zarodkowe i tkankowe, określane również jako somatyczne), bądź ich funkcjonalności, w związku z odmienną zdolnością do różnicowania (totipotencjalne, pluripotencjalne, multipotencjalne, unipotencjalne). Komórki totipotencjalne posiadają zdolność do różnicowania się we wszystkie rodzaje