

Izvirne celice v zdravljenju in delovanju možganov

¹ Glej na primer <http://www.stemcellschina.com/index.php/en/news/optic-nerve-hypoplasia>

Izvirne celice se pogosto omenjajo v medijih kot nova tehnologija še neznanih možnosti, ki zbuja upanje za zdravljenje boleznih, pred katerimi smo danes nemočni. Raziskave, v katerih so

bile uporabljene izvirne celice po poškodbi možganov pri poskusnih živalih, dajejo obetavne rezultate, a uporaba v medicini še ni vzpostavljena. Medtem so bolniki, ki čakajo nove terapevtske možnosti, vsepovsod. Mati bolne deklice je potem, ko so njeno hčer odpustili iz bolnišnice z diagnozo, za katero ni možnosti zdravljenja, izjavila, da je vsak dan preiskovala na svetovnem spletu, da bi izvedela, ali je bil dosežen kakšen napredek. Tako kot nekaj drugih staršev je tudi ona pomoč poiskala na Kitajskem, kjer so bolnemu otroku dali izvirne celice.

Navedeni primer je samo eden mnogih, ki jih je mogoče najti na spletu. Ključne informacije o zdravljenju z izvornimi celicami so njegova visoka cena, zaradi katere oboleli pogosto iščejo finančno pomoč v svoji skupnosti. Izjemno velik odmev so v javnosti doživeli otroci, ki so imeli nezadostno razvit vidni živec, zaradi česar so imeli različne ravni slepote. Izboljšanje vida že med terapijo je v jedru poročil staršev, ki zajemajo tudi posnete videoizseke na spletnih straneh kitajskih ustanov.¹

V kolikšni meri lahko verjamemo takšnim poročilom? Morda bi morali spodbuditi starše, naj zdravilo za svoje otroke poiščejo na Kitajskem? V Veliki Britaniji je eden izmed staršev, ki je prepričan, da je bilo takšno zdravljenje uspešno in da je pomagal svojemu otroku, organiziral javno kampanjo, s katero bi tudi drugim staršem pomagal zbrati denar, potreben za potovanje in zdravljenje z izvornimi celicami na Kitajskem.

Morda je najbolje, da v Sloveniji (in na Hrvaškem) za zdaj čakamo in skrbno opazujemo, kaj se bo zgodilo, ter se nato odločimo, kako ravnati. Žal je problem že med nami. Mati iz Bakra je svojo sedemmesečno deklico odpeljala na zdravljenje na Kitajsko, finančno pomoč pa ji je priskrbelo tudi lokalna skupnost. Staršem dečka iz Zagreba je uspelo zbrati denar, da bi prejel izvirne celice v Nemčiji, kampanja pa je vključevala tudi vse večje hrvaške časopise. V Sloveniji je bil na radiu oglaševan dobrodelni koncert za finančno pomoč, da bi eden izmed

takšnih otrok lahko prejel izvorne celice v tujini. Lahko samo domnevamo, da bosta število takšnih otrok in njihova prisotnost v medijih še naraščala.

Gre za prevaro ali za nujno potrebno pomoč obolelim? Odgovor je jasen, če poznamo določena dejstva. Gotovo je, da trenutno ne obstaja niti eno preskušeno zdravljenje z izvornimi celicami za bolezen možganov in živčnega sistema, s katerim bi se na takšen način lahko zdravili ne le otroci, temveč tudi odrasli. Čeprav je naše znanje o izvornih celicah bogato, je pridobljeno predvsem s poskusi na laboratorijskih živalih, miših in podganah. Prav tako je gotovo, da dajanje izvornih celic, ki ga kažejo ti primeri, ni bilo raziskano na primeren način. Celotni podatki, ki opisujejo, kako so bile uporabljene izvorne celice, so premalo natančni, da bi lahko ugotovili, ali je izvedeni postopek sploh smiseln. Nekatere dostopne informacije so slišati zastrašujoče – primeri izvornih celic, danih otrokom z očesnimi težavami v veno ob kotu očesa. Čeprav ima to močan psihološki učinek na starše, je s stališča medicine to popolnoma nesmiselno, ker vene odvajajo kri proti srcu, zato bodo celice razdeljene po vsem telesu. Zanimivo je, da se takšni nepreverjeni postopki izvajajo na otrocih, čeprav bi morali biti prav ti najbolj zaščiteni, hkrati pa ti postopki zbuja največjo pozornost v družbi prav tedaj, ko se izvajajo na otrocih.

V nasprotju s tem si znanstvena skupnost na vso moč prizadeva pri raziskovanju izvornih celic, da bi pomagala obolelim. Prav v nevroznanosti je spoznanje, da živčne izvorne celice obstajajo tudi v odraslih možganih in da z njihovim delovanjem nastajajo novi nevroni, spremenilo naše razumevanje zgradbe možganov in pokazalo na mogočo dobrodejno uporabo živčnih izvornih celic pri boleznih možganov.

Kaj so izvorne celice?

Pojem izvorne celice pomeni široko skupino celic, ki se nahajajo v našem telesu. Potem ko naše telo izgubi neko celico, jo prek delovanja izvornih celic, iz katerih nastanejo nove potrebne celice, nadomesti nova. Izguba celic je normalen pojav v našem organizmu, saj nenehno izgubljam celice, ki se luščijo s površine naše kože, vranica pa neprekinjeno odstranjuje dotrajane rdeče krvne celice. Tako je osnovna naloga izvornih celic omogočiti obnovo po izgubi dotrajanih celic, a tudi nadomestiti celice, ki se izgubljajo zaradi bolezni ali poškodbe, kar imenujemo celjenje. Delovanje izvornih celic našega telesa je osnovni mehanizem obnavljanja in ozdravitve našega telesa.

Vendar nekateri organi zaradi svoje kompleksnosti ali načina delovanja nimajo zmožnosti celjenja, prav tako pa se po poškodbi ne morejo obnoviti. Dva osnovna organa, ki nimata te zmožnosti, sta srce in možgani. Po srčnem infarktu zaradi pomanjkanja oskrbe s krvjo srčne mišične celice nepovratno odmrejo in če srčni infarkt zajame velik del srca, oseba ne bo preživela. Če je poškodba manjša, bo oboleli preživel, vendar pa glede na to, da odmrle srčne mišične celice nadomesti brazgotina, zgrajena iz veznega tkiva, ta del srčne stene ostane nefunkcionalen, kar lahko znatno oteži delovanje srca.

Podobno je v možganih, kjer je izguba živčnih celic, nevronov, nepovratna. Zato so poškodbe, ki nastanejo po možganski kapi ali poškodbi hrbtenjače, trajne in nepopravljive, izguba nevronov med potekom nevrodegenerativne bolezni pa napredujoča in neustavljiva.

Zato bi bil osnovni namen terapije z izvornimi celicami zdravljenje bolezni srca in možganov s tako imenovano nadomestno terapijo s celicami. Določeni vidiki nadomestne terapije s celicami obstajajo že danes. Mednje bi lahko uvrstili presaditve tkiv in organov, terapija z izvornimi celicami pa je v ožjem pomenu vsekakor presaditev kostnega mozga. Vendar so terapije za

bolezni srca in možganov veliko kompleksnejše od presaditve celic, ker so zahteve za pripravo, uporabo in pričakovano delovanje izvornih celic zelo zapletene. Glede na to, da so izvorne celice zelo heterogena skupina, so postopki njihovega izoliranja in priprave zelo različni.² Poleg tega lahko izvorne celice pridobimo iz različnih virov. Če se pridobivajo od odraslega, je njihov vir kostni mozeg. Tu se sicer večinoma nahajajo krvotvorne celice in manjši delež tako imenovanih mezenhimskih izvornih celic. Iz mezenhimskih izvornih celic bi se lahko pridobivale različne vrste celic, vendar pa postopki njihove priprave za različne vrste izvornih celic za zdaj niso zadovoljivi. Druge vrste izvornih celic, ki obstajajo pri odraslih, so razmetane po vsem telesu, zato bi bilo njihovo odkrivanje in izločanje iz telesa skrajno nevhvaležen postopek.

Glede na to, da so izvorne celice zelo pomembne med potekom embrionalnega razvoja, so embrio, fetus in novorojeni otroci pomemben vir izvornih celic. Po porodu velik delež otrokove krvi zastane v placenti, z izločanjem te krvi skozi popkovo pa se pridobivajo izvorne celice popkovine. Kri iz popkovine ne vsebuje le krvnih celic, temveč so z njimi pomešane tudi različne vrste izvornih celic. Krvotvorne celice med njimi se že danes uporabljajo za obnovo kostnega mozga, pri čemer se namesto kostnega mozga presadijo krvotvorne celice iz popkovine. Razen krvotvornih obstajajo tudi mezenhimske celice popkovine, pri katerih je pričakovati, da bi s svojo diferenciacijo lahko proizvedle različne vrste celic. Glede na to, da teh tehnologij danes še ne obvladujemo, svetujejo, da se celice popkovine shranijo ter pozneje po potrebi uporabijo za zdravljenje osebe, ki je svoje celice iz popkovine shranila ob rojstvu.

Celice, ki se pridobivajo iz embria ali fetusa, so povezane s številnimi etičnimi pomisleki, saj je njihova izolacija združena s smrtjo nerojenega človeškega bitja. Če govorimo o fetusu, potem se izvorne celice izolirajo iz fetusov, ki so nepovratno umrli zaradi nesreče in poškodbe noseče matere, medtem ko se embrionalne izvorne celice izločajo iz zarodkov, ki so nastali z umetno oploditvijo in so bili shranjeni brez upanja, da bi se uporabili za novo nosečnost.

Embrionalne izvorne celice se dobivajo od zarodkov, ki so v stadiju blastocite od celic zarodnega vozlička, embrioblasta. Zarodek v tem zgodnjem stadiju še ni začel graditi telesa bodočega otroka, tako da imajo te celice pomembno lastnost totipotentnosti ali omnipotentnosti. To pomeni, da iz njih lahko nastane katera koli celica, tkivo ali organ novega bitja. To je bilo potrjeno s poskusi na miših, kjer je bilo izvedeno in prikazano, da je mogoče dobiti novo miš izključno iz embrionalnih izvornih celic (Nagy et al., 1990: 110).

Upoštevajoč, da lahko iz njih nastanejo vsi gradniki, so embrionalne izvorne celice idealen vir celic za kateri koli terapevtski namen. Vendar pa je ta njihova prednost, da lahko ustvarijo katero koli vrsto celic, obenem tudi njihova največja pomanjkljivost. Za terapevtsko uporabo ne potrebujemo vseh vrst celic, temveč le eno določeno, embrionalne izvorne celice pa je zelo težko usmeriti tako, da naredijo samo eno vrsto celic, in sicer prav tisto, ki je potrebna za določeno terapevtsko uporabo. Zato so postopki priprave embrionalnih izvornih celic in njihove diferenciacije v določen tip celic zelo zapleteni in zahtevni.

Fetalne celice so že usmerjene v določena tkiva, tako da je izolacija živčnih izvornih celic iz fetalnega tkiva lažja kot izvajanje postopka diferenciacije od embrionalnih izvornih celic do živčnih izvornih celic. Vendar se v nasprotju z embrionalnimi izvornimi celicami fetalne izvorne celice teže množijo in bi jih bilo treba praviloma takoj uporabiti za terapijo. Takšne celice so se konec preteklega stoletja uporabljale za terapijo Parkinsonove bolezni na Švedskem, toda zdravljenih bolnikov je bilo zelo malo, stranski učinki pa zelo močni. Zato so to uporabo preki-

nili. Pred kratkim so nastale komercialno dostopne linije živčnih izvornih celic človeka, pridobljenih iz fetusov. S temi celicami se izvajajo številni poskusi na živalih, začeli pa so se tudi klinični poskusi za uporabo teh celic pri zdravljenju možganske kapi.³

Upoštevajoč raznolikost poreklo, diferenciacijo in pripravo, je očitno, da pojem izvornih celic pravzaprav vključuje velik spekter celic z zelo različnimi lastnostmi. Glede na te parametre lahko predvidevamo, da bodo možnosti izvornih celic po uporabi v veliki meri odvisne od tega, katere celice se uporabljajo. Zato potekajo obsežne raziskave načinov izolacije in diferenciacije. Ena izmed smeri raziskovanja, ki ji sledimo v naši raziskovalni ekipi in ki ustreza sodobnim trendom proučevanja izvornih celic, je gensko predrugačenje živčnih izvornih celic, s katero bi izboljšali njihove lastnosti in jim omogočili dodatno dejavnost v tkivu.

Presaditev izvornih celic je mogoča z neposrednim vbrižgavanjem v obolelo območje ali z uporabo v krvi prek ožilja. Neposredno vbrižgavanje pripelje celice prav tja, kjer so potrebne, vendar bolezen pogosto prizadene različne dele organizma, kar bi zahtevalo večkratno vbrižgavanje na različna mesta. Uporaba v krvi bi omogočila, da izvorne celice dospejo tja, kjer so potrebne. A glede na to, da se celice vbrižgavajo v venski krvni obtok, je takšna uporaba veljala za popolnoma neuspešno, saj so celice zastajale v kapilarnem spletu v pljučih in sploh niso prispеле do drugih delov telesa. Naše raziskave na podganah so pokazale, da je izvorne celice mogoče uporabiti prek krvnega obtoka s sočasno uporabo močnih vazodilatatorjev, zdravil, ki širijo krvne žile (Mitrečić et al., 2010: 19). Trenutni klinični poskusi na ljudeh temeljijo na neposrednem vbrižgavanju celic v poškodovano območje, vendar se zdi, da bi bila uporaba prek krvi vseeno lahko mogoča.

Po presaditvi morajo izvorne celice preživeti zdravljenje, prispeti do obbolelega območja in se tam diferencirati v delujoče celice. Treba je pripomniti, da same izvorne celice nimajo nikakršne funkcije, temveč zgolj sposobnost, da se v tkivu spremenijo v nove delujoče celice. S to pretvorbo bi se morale z okoliškimi celicami povezati v smiselno celoto ter se vključiti v normalno delovanje poškodovanih možganov. Če opazujemo možgane, so zahteve, ki jih imamo do živčnih izvornih celic, zelo zapletene. Živčne izvorne celice bi se morale v možganih diferencirati prav v tisto vrsto živčnih celic, ki so poškodovane, morale bi postati delujoče s povezovanjem s sosednjimi celicami ter oblikovati delujoče sinapse. Končno bi se morale na novo vzpostavljene povezave med nevroni vključiti v obstoječe povezave in biti koristne tako, da bi popravile pomanjkljivosti, zaradi katerih so sploh bile uporabljene. Poskusi na živalih so pokazali, da se po uporabi živčnih izvornih celic te diferencirajo v živčne celice, vzpostavijo povezave z drugimi nevroni in oblikujejo delujoče sinapse. Vendar pa je funkcionalno okrevanje, če obstaja, le delno, možnosti stranskih učinkov vzpostavitve napačnih nevronskega sklopov pa resne. Zdi se, da pri uporabi na ljudeh trenutno ne moremo pričakovati, da bodo vgrajeni nevroni zamenjali odmrle, temveč da bodo presajene izvorne celice z različnimi kemičnimi dejavniki delovale na svojo okolico in tako pomagale že obstoječim živčnim celicam, da ne odmrejo, ter s svojim delovanjem zmanjšale ali popravile nastalo škodo.

Tradicionalni pogled na zgradbo možganov – živčne celice se ne obnavljajo

Proučevanje zgradbe in delovanja možganov je dolgo temeljilo na domnevi, da je število

osnovnih gradbenih enot možganov – živčnih celic ali nevronov določeno ob rojstvu in da se njihovo število med potekom življenja le še zmanjšuje. Ta domneva je imela pomembne praktične posledice, predvsem v medicini. Bilo je namreč splošno sprejeto, da bolezen ali poškodbo možganov spremlja nepovratna izguba živčnih celic in da ni nikakršne možnosti za zamenjavo izgubljenih z novimi živčnimi celicami. Po izgubi živčnih celic se okrevanje opira na sposobnost preostalih celic, da se reorganizirajo in prevzamejo izgubljeno funkcijo, lastnost, ki se imenuje plastičnost možganov. Praktične izkušnje so skladne s takšnim razumevanjem, saj se je izkazalo, da poškodbe živčnega sistema vodijo do nepopravljive škode, medtem ko neurodegenerativne bolezni, med katerimi prihaja do postopne izgube živčnih celic, sčasoma povzročijo zmanjšanje fizičnih in psihičnih funkcij obolelega, vse do invalidnosti in smrti.

Zato se izguba živčnih celic, ki nastaja med potekom bolezni, sprejema kot nepovratna, ker so tudi možnosti za zdravljenje takšnih bolezni možganov močno omejene. Idealna rešitev bi bila preprečitev izgube živčnih celic, vendar je to praviloma nemogoče. Na primer, po možganski kapi se lahko izvede terapija z zdravilom, ki bi lahko povzročilo ponovno prehodnost krvnih žil v možganih, kar bi zmanjšalo področje odmiranja celic, a le če bolnik prispe v bolnišnico v šestih urah. Prvi simptomi neurodegenerativnih bolezni nastanejo, ko je izgubljenih živčnih celic že preveč, da bi lahko zdravili vzrok. Poleg tega načinov za zdravljenje vzroka bolezni večinoma ni, zato se odmiranje nevronov nadaljuje tudi po postavitvi diagnoze, spremlja pa ga poslabšanje bolezni. Terapija je zato večinoma omejena na spodbujanje plastičnosti možganov, da bi, če je le mogoče, zdrave živčne celice nadomestile delovanje izgubljenih ter sprožile okrevanje poškodovanih funkcij. To zajema pomembne postopke rehabilitacije z dolgotrajno vadbo, ki ima znatne, a žal omejene vplive.

Nenadomestljivost živčnih celic je imela tudi širše implikacije, ne zgolj v medicini. Zmožnosti človeških možganov je bilo mogoče razumeti kot končni skupek elementov – celic, organiziranih v določene nevroatomske strukture. Plastičnost možganov je nakazovala, da ne moremo dodajati novih gradbenih elementov, kot so nove živčne celice, temveč da obstaja zgolj zmožnost prilagajanja povezav med celicami. Pomen teh prilagoditev (plastičnosti možganov) je dokazan z zmožnostjo postopnega okrevanja po poškodbi možganov, na primer po možganski kapi. Plastičnost je tudi pomembna lastnost, ki nam med otroštvom omogoča obvladati vrsto pomembnih znanj in veščin. Ena najkompleksnejših veščin je učenje jezika, tako da ta sposobnost velja za pomembno lastnost, ki je lastna izključno človeku. Zato plastičnost možganov v otroštvu, čeprav je število živčnih celic že določeno, omogoča pomemben nadaljnji razvoj možganov in pridobivanje vrste kompleksnih lastnosti, ki jih uporabljamo v življenju. Ta odlika plastičnosti kaže, da bi lahko imeli velika pričakovanja o njenih možnostih ne samo med okrevanjem od bolezni, temveč tudi v vsakdanjem življenju, ter da bi aktivnost in vadba možganov tudi tu lahko imeli dobrodejen učinek. Filozofsko vzporednico lahko vidimo v nazoru, da so možgani (ali določena oseba) »tabula rasa« (nepopisan list) ter da s pomočjo plastičnosti možganov z vzgojo, vadbo in kompleksnimi dejavnostmi vpisujemo nove lastnosti in dodajamo nove zmožnosti. Glede na velikost možganov je bilo tudi sugerirano, da v vsakdanjem življenju uporabljamo le manjši del možganov in da bi z določenimi postopki, kot je vadba ali meditacija, lahko izboljšali naše intelektualne zmožnosti s spodbujanjem drugih, »neaktivnih« delov možganov.

Zanimivo je, da te predpostavljene univerzalne plastičnosti možganov, s katero bi možgani pridobivali pomembne dodatne sposobnosti, v realnosti ni bilo mogoče potrditi. Izkazalo se je, da so naše intelektualne sposobnosti in talenti v precejšnji meri določeni z zgradbo možganov, ki je zasnovana na podedovanih lastnostih, in čeprav sta vadba in učinek okolja nujna in

učinkujeta pozitivno, so njuni vplivi omejeni. Ne le, da je bila z našo dedno zasnovno določena zgradba naših možganov in razpored živčnih celic, nastalih pred rojstvom, temveč genski zapis dokaj jasno določa poznejšo plastičnost možganov, z nadzorovano vzpostavitvijo povezav med živčnimi celicami in nadaljnjim nastankom nevronskega sklopa po rojstvu. Če bi bili možgani izredno plastični, bi bile naše sposobnosti za reševanje matematičnih nalog, igranje šaha ali igranje glasbenih instrumentov odvisne samo od naše volje in vztrajnosti, vendar pa žal, čeprav sta volja in vztrajnost v življenju zelo pomembni, določenih lastnosti z njuno rabo ne moremo izboljševati brez omejitev. Zato izjemno kompleksne intelektualne funkcije v znatni meri temeljijo na talentu oziroma na dednem, genskem nagnjenju, ki ne nadzoruje le števila živčnih celic, zgradbe možganov, temveč tudi procese plastičnosti in pridobivanja vrste različnih lastnosti v otroštvu. Najjasnejši primer za to so bili preizkusi inteligentnosti, ki so pokazali, da je inteligentnost v veliki meri določena z gensko dednostjo. To ne izključuje znatnega vpliva okolja, vadbe, volje in vztrajnosti, ki lahko nato na podlagi iste dednosti privedejo do bistveno različnih zmožnosti.

Zaradi omejenosti razpona plastičnosti možganov je rehabilitacija po poškodbi živčnega sistema pomembna in koristna, vendar ni vsemogočna. Pomemben kazalec so tudi majhne prirojene poškodbe intelektualnih sposobnosti, kot je na primer nezmožnost uporabe določenih gramatičnih oblik, ki jih ni bilo mogoče popraviti z nobeno vadbo, tako imenovane specifične lingvistične poškodbe. Takšne osebe na primer ne morejo pravilno oblikovati vprašalnih stavkov ali izraziti zapletene negacije. Njihove druge sposobnosti so lahko v celoti normalne, takšne osebe so končale tudi visoke šole, a so svojo inteligentnost vseeno uporabljale le za izogibanje določenim gramatičnim oblikam, in ne za to, da bi jo zmogle ustrezno uporabljati. Ta primer kaže, da je lahko kljub temu, da ima plastičnost možganov velike zmožnosti, včasih tudi majhna lokalizirana napaka v zgradbi možganov funkcionalno nenadomestljiva (Newbury et al., 2010: 2).

Nezmožnost oblikovanja novih živčnih celic in omejene zmožnosti plastičnosti možganov so še posebej očitne v naši nemoči spopadanja z neurodegenerativnimi boleznimi. Pri teh boleznih prihaja do postopnega odmiranja živčnih celic. Prvi simptomi se pokažejo, ko je izgubljenih že zelo veliko celic, poleg tega pa je osnovni patološki proces, ki privede do izgube nevronov, praviloma pogosto neznan, tako da se izguba nevronov nadaljuje, bolezen pa postaja čedalje hujša.

V človeških možganih nastajajo nove živčne celice

Tradicionalni pogled na zgradbo možganov, pri katerem se živčne celice ne obnavljajo, je bil pred kratkim opuščen, priznано pa je bilo dejstvo, da v možganih lahko nastajajo nove živčne celice (Eriksson et al., 1998: 4).

Čeprav so bili dokazi o nastanku novih živčnih celic v možganih sesalcev, pri poskusih na miših in podganah, objavljeni že pred več kot desetimi leti, je to dejstvo naletelo na zelo močan odpor zagovornikov s strani tradicionalnega razumevanja v znanstveni skupnosti. Ta odpor se je zlomil šele pred kratkim, ko je bil soočen s številnimi znanstvenimi spoznanji, nastanek novih živčnih celic v človeških možganih pa je bil sprejet za znanstveno dejstvo.

Zanimivo je morda pripomniti, da je bilo nastajanje novih živčnih celic v človeku sprejeto že pred leti, vendar le za eno mesto v človeškem telesu. V sluznici nosne votline obstaja poseben del, namenjen čutu vonja. Čutne celice, ki sprejemajo občutek vonja, so pravzaprav

živčne celice. Svoje nastavke, dendrite, imajo razvejene po površini sluznice in tako prihajajo v stik z vonjalnimi snovmi, medtem ko njihov izhodni nastavek, akson, skozi kosti lobanje vodi vse do možganov. Te celice imajo dve lastnosti, ki jih ločujeta od drugih živčnih celic. Prva je, da so to edine živčne celice človeka v neposrednem stiku z zunanjim svetom, v tem primeru z zrakom v nosnicah, druga pa je, da se vse življenje delijo in obnavljajo. Drugo dejstvo potrjuje, da se nove živčne celice lahko vklopijo v že obstoječe nevronske sklope in da nastanek novih nevronov ne podira zgradbe možganov.

Nastajanje novih živčnih celic je bilo znano tudi pri nižjih vretenčarjih, predvsem pri dvoživkah. Za močerade je znano, da imajo sposobnost obsežne regeneracije, če izgubijo nogo jim zraste nova, nadomestijo pa lahko tudi izgubo očesa kot zelo kompleksne strukture. Zmožnost obnavljanja delov telesa je bila med evolucijo postopoma izgubljena, enako pa se je domnevalo tudi za nastanek novih živčnih celic. Tako za eno kot za drugo se je domnevalo, da so se zaradi naraščanja kompleksnosti organizma med evolucijo izgubile določene zmožnosti prilagajanja telesne zgradbe, kot sta obnova delov telesa in delitev živčnih celic. S tem se kompleksne strukture dejansko stabilizirajo, njihovo delovanje je v življenju zagotovljeno, ne morejo pa nastati napake, ki bi jih bilo mogoče pričakovati med »prelaganjem« te struktur zaradi regeneracije ali nastanka novih nevronov. Stabilizacija struktur z odpravo zmožnosti, ki so bile prisotne med potekom embrionalnega razvoja, je pomemben mehanizem za zmanjševanje možnosti nastanka raka pri odraslem človeku. Lastnost rakavih celic je, da so podobne embrionalnim, se hitro delijo, selijo po organizmu, ostajajo nezrele brez končne funkcije in da oblikujejo skupke brez trdne zgradbe, tumorje. Zato lahko domnevamo, da imata stabilizacija zgradbe in odstranitev zmožnosti regeneracije protirakavo delovanje.

Argument, da povečanje kompleksnosti nujno pomeni odpravo zmožnosti obnavljanja, je še vedno zelo močan pri oceni vloge, ki jo imajo nove živčne celice v človeških možganih. Tradicionalni odpor, ki je zanimal nastanek novih živčnih celic v odraslih možganih, se je preselil le eno pregrado naprej ter z enakim argumentom kompleksnosti zanika, da ima oblikovanje novih živčnih celic v človeških možganih, ki so izjemno kompleksni, sploh kakšno pomembnejšo funkcijo.

Ugovora proti temu argumentu trenutno še nimamo in čeprav je nastajanje novih živčnih celic pri ljudeh potrjeno, vloga tega naravnega pojava še ni jasna. Vendar pa so bila deduktivna sklepanja, ki so s tradicionalnimi pogledi in argumentom kompleksnosti zanimala nastajanje novih živčnih celic v človeških možganih, prav na tem področju raziskovanja vzrok za blokiranje znanstvenih raziskav, ki naj bi razjasnile to vprašanje. Zato je mogoče upravičen dvom o vlogi novih živčnih celic v človeških možganih rešiti samo z nadaljnjimi znanstvenimi raziskavami. Danes lahko iz te situacije povzamemo pomemben nauk ne samo za nevroznanost, temveč tudi za širše razumevanje znanosti in znanstvenega pristopa. Povsem jasno je, da je intelektualno preudarjanje in povezovanje dejstev, znanih o svetu, ki nas obdaja, zelo pomembno, ter da so logični sistemi našega mišljenja temelj razumevanja človeka in njegovega okolja. Primer težav, na katere je med svojim sprejemanjem naletelo s poskusi potrjeno dejstvo, da nastajajo nove živčne celice, potrjuje, da mora vsak logični sistem najti svojo oporo v realnosti, ne pa se ji upirati ali je celo zanikati. Naj opazujemo položaj Zemlje v vesolju ali zgradbo človeških možganov, pomembno je sprejeti, da je pri poglobljanju naših spoznanj o svetu izjemno pomembno nadaljnje spoznavanje znanstvenih dejstev, ki jih nato vključujemo v nove, kompleksnejše sisteme naših misli.

Nove živčne celice med celotnim življenjem nastajajo pretežno na dveh področjih možganov: v subventrikularnem predelu, ki obdaja možganske komore, in v hipokampusu, v tako

imenovanem subgranularnem predelu dentatnega girusa. V teh predelih so nameščene živčne izvorne celice, iz katerih se oblikujejo, diferencirajo živčne celice. Čeprav se predvideva, da tudi v drugih delih možganov lahko nastajajo nove živčne celice, ta domneva ni potrjena z gotovostjo. Številne nove živčne celice po nastanku odmrejo, vendar pa se jih kljub temu velik del vključi v okoliško tkivo, kjer postanejo delujoče živčne celice. Celice, ki nastajajo v subventrikularnem predelu, potujejo v dokaj oddaljen del možganov, v olfaktorne bulbuse, kjer postanejo internevroni. V nasprotju z njimi se celice, nastale v hipokampusu, vključujejo v svojo neposredno okolico v bližini mesta, kjer so nastale.

Čeprav vloga na novo nastalih živčnih celic ni jasna, obstaja vrsta domnev, čemu bi med potekom življenja lahko služile (Deng et al., 2010: 110). Večino informacij o morebitni vlogi novih živčnih celic smo pridobili s poskusi na živalih, laboratorijskih miših in podganah. Upoštevajoč, da je hipokampus predel možganov, katerega naloga je pomnjenje in učenje, se nove živčne celice povezujejo z učenjem. Nastajanje novih živčnih celic je povezano s stresom. Na nove nevrone vpliva tudi spanje, saj je bilo ugotovljeno, da je preprečevanje spanja zaustavilo nastanek novih nevronov, vse dokler posameznik ni znova začel spati. Tudi fizična dejavnost in vadba krepi nastanek novih nevronov, kar je zelo privlačna teorija, ki spodbuja redno fizično dejavnost v vsakdanjem življenju.

Pri poškodbi možganov, kakršna je možganska kap, epileptični napad ali meningitis, se število novih živčnih celic poveča. Po sprožitvi možganske kapi pri poskusu na miših so se nove živčne celice, ki nastajajo v subventrikularnem predelu možganov, napotile k poškodovanemu območju. Prav ta lastnost novih živčnih celic pa kaže, da bi lahko imele pomembno vlogo pri okrevanju po možganskih poškodbah zaradi poškodbe ali bolezni.

Možnosti uporabe živčnih izvornih celic v prihodnosti

Novo spoznanje, da v možganih nastajajo nove živčne celice, ki so se sposobne vključiti v obstoječe ali celo vzpostaviti nove nevronske sklope, je temeljito spremenilo razmišljanje o možnostih zdravljenja bolezni možganov, ki nastanejo zaradi izgube živčnih celic. Prvič si lahko zamislimo, da bi izgubo živčnih celic lahko nadomestili z novimi ter tako ozdravili bolezni možganov. To bi bilo mogoče doseči z aktiviranjem živčnih izvornih celic, ki so že prisotne v možganih, nato pa bi potovale do mesta, kjer so potrebne, in obnovile možgane. Nasprotno temu optimističnemu stališču pa so klinične izkušnje pred kratkim pokazale, da so sposobnosti obnove poškodb možganov zelo majhne in da je zelo negotovo, ali pri tem, še posebej v človeku, sodelujejo nove živčne celice. Lahko domnevamo, da bi bilo mogoče s posebnimi postopki spodbuditi živčne izvorne celice, da pripomorejo k obnovi možganov, vendar pa lahko njihovo majhno število in dokajšnja oddaljenost od mesta poškodbe znatno omejita njihove možnosti.

Alternativni pristop bi bil obolelemu odmeriti pripravek živčnih izvornih celic neposredno v poškodovani predel. Idealno bi bilo uporabiti lastne živčne izvorne celice, a upoštevajoč, da jih je malo in da bi jih bilo treba izolirati iz mozga same obolele osebe, bi bilo to zelo zapleteno in bi pomenilo dodatno tveganje za bolnika. Zato se poskušajo uporabiti celice iz drugega vira. Osnovni viri, iz katerih se lahko pričakuje pridobivanje živčnih izvornih celic, so embrionalne izvorne celice, fetalni mozeg, kri iz popkovine ter odrasli kostni mozeg. Ti postopki so za zdaj še v poskusni fazi, vendar pa se določeni pripravki celic že nahajajo v začetnih kliničnih preizkusih za izbrane namene.

Novo spoznanje, da v možganih lahko nastajajo nove živčne celice, ter možnost, da bi se v prihodnosti lahko uporabile za terapevtske namene, neizogibno vpliva na naša stališča o organizaciji in delovanju človeških možganov. Poleg tega, da bi od takšne terapije lahko pričakovali izboljšanje motoričnih in čutilnih funkcij živčnega sistema, torej gibljivosti in čutov pacientov, bi bila pri njih zelo pomembna tudi obnova izgubljenih intelektualnih sposobnosti.

Med potekom Alzheimerjeve bolezni sta osnovna simptoma izgube živčnih celic pozabljivost in nezmožnost ustreznega odzivanja v vsakdanjih situacijah. Če predpostavimo možnost terapije te bolezni z živčnimi izvornimi celicami, z novimi celicami, ki bi se vgradile v možgane obolelega, bi dejansko lahko pričakovali izboljšanje intelektualnih sposobnosti. Ta možnost je bila v dozdajšnjem konceptu stabilne zgradbe možganov, ki se prilagaja s plastičnostjo povezav med nevroni, tako rekoč nemogoča. Vprašanje je seveda, v kolikšni meri v vgrajevanjem novih živčnih celic, ki nadomestijo izgubljene, sami možgani postanejo »boljši« in ali je sploh realno pričakovati obnovo izgubljenih intelektualnih sposobnosti obolelega.

Naše zdajšnje znanje nam še vedno ne more odgovoriti na vprašanje, kako bodo delovale nove živčne celice in ali bodo povzročile poslabšanje stanja bolnika. S poskusi na živalih je bilo potrjeno, da živčne izvorne celice, ki se odmerijo poskusni živali, preživijo in v možganih iz njih nastanejo nove živčne celice, ki vzpostavljajo stike z okoliškimi celicami. Še vedno pa ni jasno, ali nove nevronske povezave delujejo dobrodejno, so brez učinka, ali pa so celo škodljive. Pri poskusu terapije za Parkinsonovo bolezen s fetalnimi živčnimi celicami, ki je bil izveden konec devetdesetih let na Švedskem, so bili koristni učinki dvomljivi, resni stranski učinek pa je bila močna bolečina. Prav odgovor na vprašanje o tem, ali bi nove živčne celice spontano vzpostavile pravilne povezave in ali bi jih lahko usmerili, da to storijo, je predmet intenzivnega znanstvenega raziskovanja na tem področju (Mitrečić et al., 2009: 292).

Uporaba živčnih izvornih celic v možganih zdravih ljudi?

Morebitno dobrodejno delovanje živčnih celic, še zlasti tistih, ki bi se uporabile v obliki celičnih pripravkov, bi odprlo možnosti ne zgolj za terapije bolezni možganov, temveč tudi za njihovo uporabo na zdravih ljudeh. Uporaba na zdravih ljudeh je danes sicer čista špekulacija, vendar je zanimiva in pomembna je, da jo poskusimo preudariti.

Če predpostavimo, da bi uporaba živčnih izvornih celic lahko privedla do izboljšanja intelektualnih sposobnosti bolnikov (na primer tistih z Alzheimerjevo boleznijo), se odpira vprašanje, kakšno delovanje bi lahko imela uporaba teh celic na zdravih ljudeh. Ključno je poudariti, da pri zdravih osebah ni prišlo do izgube celic in da možganov ni zajela nikakršna bolezen, zato je resno vprašanje, ali bi uporaba teh celic na zdravih ljudeh imela kakšen učinek. Prav tako so imeli mišji mutanti z večjim številom živčnih celic slabše rezultate pri preizkusih vedenja glede na zdrave kontrole. Vseeno pa pozitivni rezultati pri bolnikih z nevrodegenerativnimi boleznimi kažejo na možnost izboljšanja kognitivnih sposobnosti pri zdravih. Na primer, izguba nevronov se odvija med staranjem in je popolnoma normalen pojav. Lahko si predstavljamo, da bi pripravki izvornih celic zmanjšali izgubo nevronov in bi tako delovali proti staranju možganov. Z uporabo živčnih izvornih celic bi tako lahko dosegli izboljšanje intelektualnih sposobnosti, povezanih s starostno slabitvijo, ter delovali proti tako imenovani starostni demenci. Tako bi bilo zdravljenje z izvornimi celicami nekakšna plastična operacija možganov, ki ne bi pomladila našega videza, temveč naše razmišljanje, kar je že dobilo ustrezno ime – kozmetična nevrologija (Hamilton et al., 2011: 76).

Iz tega izhaja špekulacija, da bi lahko bila uporaba ne le živčnih, temveč tudi drugih vrst izvornih celic pravi »eliksir mladosti«, ker bi bilo mogoče stare, dotrajane celice tako možganov kot tudi preostalega telesa postopno zamenjati z novimi celicami, nastalimi iz izvornih. Ta špekulacija ima svojo ekstremno obliko v paradigmi Frankensteina oziroma oživljanja mrtvih. Nekdo, ki je zaradi določenega razloga doživel možgansko smrt, ima še vedno veliko nevronov, ki so preživeli, izgubljene nevrone pa bi lahko nadomestile živčne izvorne celice, nato pa bi z določenim dražljajem umrlo osebo vrnil v zavestno stanje in jo s tem oživili.

Naši poskusi na podganah so pokazali, da pri zdravih živalih živčne izvorne celice ne vstopajo, niti se ne zadržujejo v možganih, ter da le bolno stanje privlači izvorne celice, da prispejo do obolelega predela možganov. Zato bi predpostavko o dodajanju živčnih celic zdravim ljudem lahko imeli za nerearno, ker se izvorne celice preprosto ne bi vgrajevale v zdrave in stabilne gradbene enote možganov. Če pa predpostavimo, da so pri otrocih možgani v primerjavi z odraslimi prilagodljivejši, bi uporaba novih živčnih celic morda pri njih delovala. S pomikanjem starostne meje k mlajšim bi uporaba živčnih izvornih celic na še nerojenih fetusih v obdobju, ko se možgani še razvijajo, lahko privedla do znatne spremembe celotne zgradbe možganov. Te futuristične špekulacije obravnavajo izvorne celice kot eno od orodij, ki bi jih človeštvo lahko uporabilo za predpostavljeno izboljšanje človeške vrste in stvaritev novega človeka.

Omenjene špekulacije nimajo tehtnejše podlage v obstoječem znanju in tehnoloških zmogljivostih. Zgolj kažejo, kako velik odmik v našem razmišljanju lahko povzroči že majhna sprememba v našem razumevanju zgradbe možganov, kjer so nedavne znanstvene raziskave pokazale, da se v možganih oblikujejo nove živčne celice. Ta moč znanosti, ki daje uvid v delovanje možganov, je pomemben primer, kako znanost spreminja naše poglede, razumevanje sveta in nas samih. Kakor naša razmišljanja o realnosti, ki nas obdaja, niso končana in dokončna, tako tudi znanost še naprej išče nova spoznanja, ki bodo še naprej spreminjala tudi samo dožemanje realnosti. Brez pretenzij o vsemogočnosti znanstvene metode in brez namena trditi, da bo znanost razrešila vse probleme ali dognala vse odgovore, vseeno menim, da je to jasen dokaz, da doba znanosti še zdaleč ni minila, temveč je v svojem najboljšem in najplodnejšem obdobju, še zlasti na področju znanosti o možganih, v obdobju, v katerem na podlagi velikanskega do zdaj zbranega znanja napredujemo pri nadaljnjem razreševanju največje in najzanimivejše uganke – človeka.

Prevedel Toni Pustovrh

Literatura

- DENG, W., AIMONE, J. B. IN GAGE, F. H. (2010): New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?. *Nat Rev Neurosci* 11: 339–350.
- ERIKSSON, P. S., PERFILIEVA, E., BJÖRK-ERIKSSON, T., ALBORN, A. M., NORDBORG, C., PETERSON, D. A. IN GAGE, F. H. (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4: 1313–1317.
- HAMILTON, R., MESSING, S. IN CHATTERJEE, A. (2011): Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology* 76: 187–193.
- MITREČIĆ, D., POCHET, R. IN GAJOVIĆ, S. (2009): »Toward the treatments with neural stem cells: experiences from ALS«. *Anat Rec* 292: 1962–1967.

- MITREČIĆ, D., NICAISE, C., GAJOVIĆ, S. IN POCHE, R. (2010): Distribution, differentiation and survival of intravenously administered neural stem cells in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Transplantation* 19: 537–548.
- NAGY, A., GÓCZA, E., DIAZ, E. M., PRIDEAUX, V. R., IVÁNYI, E., MARKKULA, M. IN ROSSANT, J. (1990): Embryonic stem cells alone are able to support fetal development in the mouse. *Development* 110: 815–821.
- NEWBURY, D. F., FISHER, S. E. IN MONACO, A. P. (2010): Recent advances in the genetics of language impairment. *Genome Med* 2: 6.