

Srećko Gajović*

Regeneracija mozga: od neuroznanstvene nade do bioetičkog problema

SAŽETAK

Razumijevanje građe mozga zasnivalo se na tradicionalnom stavu da u mozgu nakon rođenja ne nastaju nove živčane stanice, te da je njihov gubitak tijekom života trajan i nenadomjestiv. Nakon spoznaje da u odraslom mozgu nastaju nove živčane stanice, koje se uključuju u djelovanje mozga, otvaraju se novi terapijski pristupi u kojima bi se oštećenje mozga moglo popraviti ugradnjom novih stanica, prvenstveno pripravcima živčanih matičnih stanica. Osim inovativne medicinske primjene, postojanje živčanih matičnih stanica utječe na naše shvaćanje djelovanja mozga, a time i na razumijevanje nas samih. Tradicionalnom stavu o stabilnoj građi mozga koja je posljedica njegove iznimne složenosti, suprotstavljen je novi stav u kojem je građa mozga prilagodljiva novim stanicama, čime bi one mogle ne samo pridonijeti liječenju bolesti mozga, već i utjecati na njegovo sveukupno djelovanje.

Ključne riječi: bolesti mozga, živčane matične stanice, neurogeneza, poboljšanje mozga.

Tradicionalni pogled na građu mozga – živčane stanice se ne obnavljaju

Proučavanja građe i djelovanja mozga dugo su se vremena osnivala na pretpostavci da je broj osnovnih građevnih jedinica mozga – živčanih stanica ili neurona, određen trenutkom rođenja, te da se tijekom života njihov broj samo smanjuje. Ova pretpostavka imala je značajne praktične posljedice, prvenstveno u medicini. Široko je prihvaćeno da bolest ili ozljedu mozga prati nepovratni gubitak živčanih stanica, te da ne postoji mogućnost njihove zamjene novim živčanim stanicama. Nakon gu-

* Adresa za korespondenciju: Srećko Gajović, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 12, HR - 10 000 Zagreb, e-mail: srecko.gajovic@hiim.hr

bitka živčanih stanica oporavak se temelji na sposobnostima preostalih stanica da se reorganiziraju i preuzmu izgublenu funkciju - svojstvu nazvanom plastičnost mozga. Praktično iskustvo u skladu je s ovim shvaćanjima, jer se pokazalo da ozljede živčanog sustava dovode do nepopravljivih oštećenja, dok neurodegenerativne bolesti tijekom kojih dolazi do postepenog gubitka živčanih stanica postepeno dovode do smanjivanja fizičkih i psihičkih funkcija oboljelog, sve do invalidnosti i smrti.

Gubitak živčanih stanica koji nastaje tijekom bolesti mozga prihvaćen je stoga kao nepovratan, kao što su i mogućnosti liječenja ovakvih bolesti mozga vrlo ograničene. Idealno bi bilo spriječiti odumiranje živčanih stanica, no to je u pravilu nemoguće, jer bolest nastaje nakon što se gubitak stanica već dogodio. Primjer za to vidimo u činjenici da se, nakon moždanog udara, samo ako se bolesnik zaprimi u bolnicu u roku od 6 sati, može pokušati terapija lijekom koji bi mogao dovesti do ponovne prohodnosti krvnih žila u mozgu, što bi smanjilo područje odumrlih stanica. Prvi simptomi neurodegenerativnih bolesti pojavljuju se kada je broj izgubljenih živčanih stanica već prevelik za uzročno liječenje. Štoviše, niti uzročno liječenje ovih bolesti uglavnom ne postoji, pa se odumiranje neurona nastavlja i nakon postavljene dijagnoze, praćeno pogoršanjem bolesti. Terapija je stoga većinom ograničena na poticanje plastičnosti mozga kako bi, koliko je god to moguće, zdrave živčane stanice zamijenile djelovanje izgubljenih, te dovele do oporavka oštećenih funkcija. Ovo uključuje važne postupke rehabilitacije dugotrajnim vježbanjem, čiji su dometi značajni, no na žalost ograničeni.

S obzirom na njihovu težinu, dugotrajnost, ograničene mogućnosti liječenja, te porast njihovog udjela među bolesnicima, bolesti mozga trenutno su jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjeg društva. Smatra se da uzrokuju trećinu ukupnih troškova društva nastalih zbog bolesti. Sve to nametnulo je neuroznanost kao jedan od prioriteta biomedicinskih istraživanja¹.

Nenadomjestivost živčanih stanica imala je i šire implikacije osim onih u medicini. Mogućnosti ljudskog mozga mogle su biti promatrane kao konačan skup stanica organiziranih u određene neuroanatomske strukture. Plastičnost mozga ukazivala je da, iako ne možemo dodavati nove građevne elemente, kao što su nove živčane stanice, postoji mogućnost prilagodbe veza između stanica. Njena važnost dokazana je postepenim ograničenim oporavkom nakon oštećenja mozga, primjerice nakon moždanog udara. Plastičnost je također važno svojstvo koje nam tijekom djetinjstva omogućava svladati niz važnih znanja i vještina. Jednu od najsloženijih vještina predstavlja učenje jezika, tako da se ta sposobnost smatra važnom osobinom svoj-

¹ Andlin-Sobocki, P., Jonsson, B., Wittchen, H. U., Olesen, J. Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology* 2005; 12 (Suppl 1): 1–27.

stvenom isključivo čovjeku. Stoga tijekom djetinjstva, bez obzira na činjenicu da je broj živčanih stanica već određen, plastičnost mozga omogućuje značajan daljnji razvitak mozga i stjecanje niza složenih osobina kojima se služimo tijekom života. Ova snaga plastičnosti ukazuje da bismo mogli imati velika očekivanja u njene mogućnosti, ne samo tijekom oporavka od bolesti, već i u svakodnevnom životu, te da bi aktivnost i vježba mozga i tu mogle imati blagotvoran učinak. Filozofsku paralelu možemo vidjeti u viđenju da je mozak (ili određena osoba) *tabula rasa*, te da odgojem, vježbom i složenim aktivnostima upisujemo pomoću plastičnosti mozga nove osobine i dodajemo nove mogućnosti. S obzirom na veličinu mozga, također je sugerirano da se u svakodnevnom životu koristimo samo malim dijelom mozga, te bismo određenim postupcima, kao što su vježbe ili meditacija, mogli poboljšati naše intelektualne mogućnosti pobuđivanjem drugih, "neaktivnih" dijelova mozga. Zanimljivo je da ova pretpostavljena univerzalna plastičnost mozga, kojom bi mozak stjecao značajne dodatne sposobnosti, nije mogla biti potvrđena u stvarnosti. Pokazalo se da su naše intelektualne sposobnosti i talenti prilično određeni građom mozga zasnovanom na nasljednim osobinama, te da su, iako su vježba i utjecaj okoline nužni i pozitivno djeluju, njihovi dometi ograničeni. Ne samo da se našim nasljeđem odredila građa mozga i raspored živčanih stanica nastalih prije rođenja, već genetski kôd prilično jasno određuje kasniju plastičnost mozga, kroz kontroliranu uspostavu veza između živčanih stanica i daljnji nastanak neuronskih krugova poslije rođenja. Kada bi mozak bio iznimno plastičan, tada bi naše sposobnosti da rješavamo matematičke zadatke, igramo šah, ili sviramo muzički instrument, ovisile samo o našoj volji i upornosti, no na žalost, premda su volja i upornost vrlo važne u životu, njima se neke osobine ne mogu bez ograničenja poboljšavati. Stoga se iznimno složene intelektualne funkcije značajno temelje na talentu, odnosno na nasljednoj, genetskoj sklonosti, koja kontrolira ne samo broj živčanih stanica, građu mozga, već i procese plastičnosti i stjecanja niza osobina tijekom djetinjstva. Najjasniji primjer za to bili su pokusi s testovima inteligencije koji su pokazali da je inteligencija uvelike određena genetskim nasljeđem. To ne isključuje značajan utjecaj, okoline, vježbe, volje i upornosti, koji onda i na istom temelju nasljeđa mogu dovesti do bitno različitih mogućnosti².

Zbog ograničenih dometa plastičnosti mozga, rehabilitacija poslije oštećenja živčanog sustava važna je i korisna, ali ne i svemoguća. Također su pokazana mala urođena oštećenja intelektualnih sposobnosti, kao na primjer nemogućnost upotrebe određenih gramatičkih oblika, koja nikakvom vježbom nisu mogla biti ispravljena, tzv. specifična lingvistička oštećenja. Ovakve osobe često su imale normalne druge

² Bouchard, T. J., Genetic influence on human psychological traits - A survey". *Current Directions in Psychological Science* 2004; 13: 148–151.

sposobnosti, te završavale i visoke škole, no svoju su inteligenciju koristile kako bi izbjegavale određeni gramatički oblik, a ne kako bi ga uspjele ispravno primjenjivati. Ovaj primjer pokazuje upravo kako, premda plastičnost mozga ima velike mogućnosti, ponekad i mala lokalizirana pogreška u građi mozga može biti funkcionalno nenadomjestiva³.

Nemogućnost stvaranja novih živčanih stanica, te ograničene mogućnosti plastičnosti mozga, posebno se očituju u našoj nemoći da se suprotstavimo neurodegenerativnim bolestima. U ovim bolestima dolazi do postupnog odumiranja živčanih stanica. Prvi simptomi nastaju kada je broj izgubljenih stanica već vrlo velik, štoviše, osnovni patološki proces koji dovodi do gubitka neurona u pravilu je često nepoznat, tako da se gubitak neurona nastavlja, a bolest postaje sve teža i teža. Primjer za to je amiotrofična lateralna skleroza u kojoj odumiru motorički neuroni kojima se pokreću mišići, te osoba nakon početnih motoričkih ispada postepeno postaje oduzeta i konačno umire zbog nemogućnosti disanja u roku od nekoliko godina od postavljanja dijagnoze. Ako pretpostavimo da se ne može dodavati nove stanice, niti neograničeno koristiti plastičnost mozga, preostale mogućnosti terapijske intervencije iznimno su sužene i stoga je osnovni pravac borbe protiv neurodegenerativnih bolesti pronaći njihovu ranu dijagnostiku, te potom spriječiti gubitak živčanih stanica koji bi doveo do simptoma bolesti.

Ako pretpostavimo da je gubitak građevnih jedinica mozga nepovratan i trajan, a obnova funkcije putem plastičnosti ograničena, moguće je pokušati problem oštećenja mozga razriješiti tako da se iskoristi tehnološki napredak i da tehnološki nadomjesci preuzmu izgubljene funkcije. Kako bi se nadoknadilo već izgubljeno, bilo zbog ozljede bilo zbog bolesti, jedna od mogućnosti koje se nude je u povezivanju stroja, kompjutora, s mozgom. Zbog toga se dio istraživanja okrenuo pokušaju ostvarivanja prenosnice između elektroničkog uređaja i živčanog sustava. Zanimljivo je da se prvi napredak ostvaruje praćenjem električne aktivnosti mozga. Matematička obrada snimljenih signala omogućila je da se ispitanik može istrenirati i određenim mislima postići zadani uzorak električne aktivnosti koji onda predstavlja neku uputu stroju, na primjer, pokrenuti invalidska kolica u desno ili lijevo. Ovim postupkom "snagom misli" mogu se ostvariti osnovne naredbe potrebne nepokretnoj osobi kao što su otvaranje vrata ili paljenje svjetla⁴.

³ Newbury, D. F., Fisher, S. E., Monaco, A. P. Recent advances in the genetics of language impairment. *Genome Med.* 2010; 2: 6.

⁴ Cincotti, F., Mattia, D., Aloise, F., Bufalari, S., Schalk, G., Oriolo, G., Cherubini, A., Marciani, M. G., Babiloni F. Non-invasive brain-computer interface system: towards its application as assistive technology. *Brain Res Bull.* 2008; 75:796-803.

U skladu s ovom zamisli koja kreće od konačnih mogućnosti ljudskog mozga, nameće se tehnologija kao jedan od putova u poboljšanju nas samih. Ako se pretpostavi da je osnovna namjena tehnologije poboljšanje kvalitete života, onda bi se ta svrha mogla ostvariti i poboljšavanjem naših mogućnosti.

Projekcije za budućnost čovječanstva zamišljaju nastanak bića u kojima će čovjek biti udružen sa strojem, tzv. kiborga, ili strojeva koji će svojim mogućnostima nadmašiti ljudske (npr. superkompjutori). No, bez obzira hoće li se ovakva zamišljanja budućnosti ostvariti, tehnologija je već ušla u naš svakodnevni život i njena primjena poboljšava naše mogućnosti. Umjetni zglobovi primjenjuju se kao nadomjestak slomljenih, a elektronički uređaji upravljaju ritmom ljudskog srca. Na sličan način naše mogućnosti pokretanja poboljšavaju vozila, slušanja i govora telekomunikacijski uređaji, a određene intelektualne funkcije, poput računanja, obavljaju kompjutori. Stoga možemo smatrati da već danas strojevi nadopunjavaju djelovanje našeg mozga.

Nove živčane stanice nastaju u mozgu čovjeka

Tradicionalan pogled na građu mozga, u kojem se živčane stanice ne obnavljaju, odnedavno je napušten, te je priznata činjenica da u mozgu mogu nastajati nove živčane stanice⁵.

Premda su prvi dokazi o nastanku novih živčanih stanica u mozgu sisavaca, u pokusima na mišu i štakoru, bili objavljeni već prije više od desetak godina, ova činjenica naišla je na vrlo jak otpor tradicionalnih shvaćanja znanstvene zajednice. Tek odnedavno se pred velikom količinom znanstvenih rezultata ovaj otpor slomio i nastanak novih živčanih stanica u mozgu čovjeka prihvaćen je kao znanstvena činjenica.

Zanimljivo je napomenuti da je nastajanje novih živčanih stanica čovjek prihvaćao oduvijek, ali samo na jednom mjestu u ljudskom tijelu. U sluznici nosne šupljine postoji poseban dio namijenjen osjetu mirisa. Osjetne stanice koje primaju osjet mirisa zapravo su živčane stanice. One pružaju svoje nastavke, dendrite, po površini sluznice, i tako dolaze u dodir s mirisnim tvarima, dok njihov odlazni nastavak, akson, kroz kosti lubanje prolazi sve do mozga. Ove stanice imaju dvije osobine koje ih izdvajaju od drugih živčanih stanica. Prva je da su to jedine živčane stanice čovjeka u neposrednom dodiru s okolnim svijetom, u ovom primjeru sa zrakom u nosnici, a druga je da se tijekom cijelog života dijele i obnavljaju. Ova druga činjenica odmah potvrđuje da se nove živčane stanice mogu uklopiti u već postojeće neuronske krugove, te da nastanak novih neurona ne narušava građu mozga. Nastajanje

⁵ Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., Gage, F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998; 4:1313-1317.

novih živčanih stanica bilo je poznato i u nižih kralješnjaka, pogotovo u vodozemaca. Za daždevnjake je poznato da imaju veliku mogućnost regeneracije; u slučaju gubitka noge, izrasta im nova, a mogu nadoknaditi i gubitak oka, kao izuzetno složene strukture. Mogućnost obnavljanja dijelova tijela postepeno je izgubljena tijekom evolucije, a, smatrano je, i kao način nastanka novih živčanih stanica. U oba slučaja pretpostavlja se da zbog porasta složenosti organizma tijekom evolucije, nužno bivaju dokinute određene mogućnosti prilagodbe tjelesne građe, kao što su obnova dijelova tijela i dijeljenje živčanih stanica. Time se zapravo složene strukture stabiliziraju, njihovo djelovanje je osigurano tijekom života, pa ne mogu nastati eventualne pogreške koje bi se mogle očekivati tijekom "preslagivanja" ovih struktura zbog regeneracije ili nastanka novih neurona. Stabilizacija struktura ukidanjem mogućnosti koje su bile prisutne tijekom embrionalnog razvoja važan je mehanizam za smanjivanje mogućnosti nastanka tumora u odrasle jedinke. Tumorskim stanicama svojstveno je da sliče embrionalnim, brzo se dijele, sele se po organizmu, ostaju nezrele bez konačne funkcije i oblikuju nakupine bez čvrstog ustroja, tumore. Možemo, stoga, pretpostaviti da stabilizacija građe i dokidanje mogućnosti regeneracije ima antitumorsko djelovanje. Ovaj argument, kojim govori o tome da se s povećanjem složenosti nužno odreći mogućnosti obnavljanja, još uvijek je vrlo jak u procjeni uloge koje imaju nove živčane stanice u ljudskom mozgu. Tradicionalni otpor koji je negirao nastanak novih živčanih stanica u odraslom mozgu preselio se samo jednu barijeru dalje, te s istim argumentom složenosti poriče da u ljudskom mozgu, koji je iznimno složen, stvaranje novih živčanih stanica ima neku značajnu ulogu. Upravo na ovaj argument trenutno ne znamo odgovor i, premda je nastajanje novih živčanih stanica potvrđeno u čovjeka, uloga ove prirodne pojave nije jasna. Deduktivna zaključivanja, međutim, koja su tradicionalnim viđenjima i argumentom složenosti negirala nastajanje novih živčanih stanica u ljudskom mozgu, upravo su u ovom području istraživanja bila uzrok blokiranja znanstvenih istraživanja koja su to pitanje željela razjasniti, stoga se opravdana sumnja u ulogu novih živčanih stanica u mozgu čovjeka može riješiti samo daljnjim znanstvenim istraživanjima. Danas možemo iz ove situacije izvući važnu pouku, ne samo u neuroznanosti, već i u širem shvaćanju znanosti i znanstvenog pristupa. Posve je jasno da je intelektualno promišljanje i povezivanje činjenica koje znamo o svijetu koji nas okružuje vrlo važno, te da su logički sustavi naše misli temelj razumijevanja čovjeka i njegove okoline. Primjer teškoća na koje je eksperimentalno potvrđena činjenica da postoje nove živčane stanice naišla u svome prihvaćanju, potvrđuje da svaki logični sustav mora naći svoj oslonac u realnosti, a ne joj se opirati, te je, štoviše, i negirati. Razmatrali položaj zemlje u svemiru ili ustrojstvo ljudskog mozga, važno je prihvatiti da je u produbljivanju naše spoznaje svijeta izuzetno važno daljnje spoznavanje znanstvenih činjenica, koje onda uklapamo u nove složenije sustave naše misli.

Nove živčane stanice nastaju tijekom cijelog našeg života, pretežno u dva područja mozga: subventrikularnoj zoni, koja oblaže moždane komore, te u hipokampusu, u tzv. subgranularnoj zoni dentatnog girusa. U ovim područjima smještene su živčane matične stanice iz kojih se oblikuju, diferenciraju živčane stanice. Premda se pretpostavlja da i u drugim dijelovima mozga može doći do nastanka novih živčanih stanica, ova pretpostavka nije sa sigurnošću potvrđena. Mnoge novonastale živčane stanice odumiru nakon svog nastanka, no velik dio ih se uklopi u okolno tkivo i postaju dje-latne živčane stanice. Stanice koje nastaju u subventrikularnoj zoni putuju s tog mjesta tzv. rostralnim migratornim putem u relativno udaljeni dio mozga, olfaktorne bulbu-se, gdje postaju interneuroni. Za razliku od njih, stanice nastale u hipokampusu uključuju se u svoju neposrednu okolinu u blizini mjesta gdje su nastale. Premda uloga novonastalih živčanih stanica nije jasna, postoji niz pretpostavki čemu bi one mogle služiti tijekom života⁶. S obzirom na to da je hipokampus područje mozga zaduženo za pamćenje i učenje, nove živčane stanice mogle bi se uključivati u novonastale neuronske krugove povezane s učenjem. Time bi novi sadržaji u mozgu bili reprezentirani ne samo novim vezama između već postojećih živčanih stanica, već bi se dodavanjem novih stanica mogle stvarati odgovarajuće nove strukture. Osobito je istraživana dinamika nastajanja novih živčanih stanica, te je pokazano da je ona povezana sa stresom i hormonalnom reakcijom na stres, zbog čega je pretpostavljeno da nove živčane stanice poboljšavaju sposobnost mozga da se suprotstavi stresu. Na nove neurone utječe i spavanje, pa je pokazano da je njegovo sprječavanje zaustavilo nastanak novih neurona, sve dok jedinka nije ponovno počela spavati. Fizička aktivnost i vježbanje također pojačavaju nastanak novih neurona, što je, naravno, vrlo privlačna teorija koja potiče redovitu fizičku aktivnost u svakodnevnom životu. U slučaju ozljede mozga, kao što je to moždani udar, epileptički napad ili meningitis, broj novih živčanih stanica povećava se. Nakon eksperimentalnog moždanog udara u miševa, nove živčane stanice koje nastaju u subventrikularnoj zoni mozga skreću s rostralnog migratornog puta i odlaze prema oštećenom području. Upravo ovo svojstvo novih živčanih stanica ukazuje da bi mogle imati važnu ulogu u oporavku oštećenja mozga nakon ozljede ili bolesti.

Mogućnosti primjene živčanih matičnih stanica u budućnosti

Nova spoznaja da u mozgu nastaju nove živčane stanice, koje su sposobne uključiti se u postojeće ili čak uspostavljati nove neuronske krugove, temeljito je promijenila shvaćanje o mogućnostima liječenja bolesti mozga nastalih zbog gubitka živčanih

⁶ Deng, W., Aimone, J. B., Gage, F. H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11: 339-350.

stanica. Prvi put možemo zamišljati da bi se gubitak živčanih stanica mogao nadomjestiti novima i time izliječiti bolesti mozga. To bi se moglo postići aktivacijom živčanih matičnih stanica već prisutnih u mozgu, koje bi onda putovale do mjesta gdje su potrebne i obnavljale mozak. Na žalost, klinička iskustva pokazala su da su sposobnosti obnove oštećenja mozga vrlo male i da je vrlo upitno sudjeluju li u tome, pogotovo u čovjeka, nove živčane stanice. Posebnim postupcima moglo bi se potaknuti živčane matične stanice, ali njihov mali broj i relativna udaljenost od mjesta oštećenja mogu značajno ograničavati njihove mogućnosti.

Alternativni pristup bio bi da se oboljelom dade pripravak živčanih matičnih stanica direktno u oštećeno područje. Idealno bi bilo upotrijebiti vlastite živčane matične stanice, no s obzirom na to da je njihov broj mali, te da bi se morale izolirati iz mozga same oboljele osobe, bilo bi to vrlo složeno i predstavljalo bi dodatni rizik za takvog bolesnika, stoga se pokušava primijeniti stanice iz nekog drugog izvora. Osnovni izvori iz kojih se može očekivati dobivanje živčanih matičnih stanica su embrionalne matične stanice, fetalni mozak, krv iz pupkovine, te odrasla koštana srž. Ovi postupci su za sada još u pokusnoj fazi, no određeni stanični pripravci prolaze kroz početna klinička ispitivanja za odabrane namjene⁷.

Veliki bioetički problem u ovom području predstavlja neprovjerena terapija pripravcima matičnih stanica koja se odvija u zemljama s neodgovarajućom zakonskom regulativom. Ovi neetični i nelegalni postupci s oboljelima predstavljaju zapravo neželjeni odgovor na teške zdravstvene probleme koji muče bolesnike i njihove obitelji. Na žalost, ovakva nekritična primjena neprovjerenih pripravaka, onima koji su to voljni platiti, može imati negativne posljedice na javni stav o istraživanjima i primjeni matičnih stanica, te odgoditi ispravnu i opravdanu primjenu matičnih stanica u budućnosti.

Nova spoznaja da u mozgu mogu nastajati nove živčane stanice, te mogućnost da bi se u budućnosti mogle primijeniti u terapijske svrhe, neminovno utječe i na naše stavove o ustrojstvu i djelovanju ljudskog mozga. Osim što bismo od ovakve terapije mogli očekivati poboljšanje motoričkih i osjetnih funkcija živčanog sustava, tj. pokretnosti i osjeta bolesnika, također bi bilo vrlo važno kod njih obnoviti i izgubljene intelektualne sposobnosti.

Tijekom Alzheimerove bolesti osnovni simptomi gubitka živčanih stanica su zaboravljanje i gubitak snalaženja u svakodnevnim situacijama. Ako bi se pretpostavila terapija ove bolesti živčanim matičnim stanicama, od novih stanica koje bi se ugradile u mozak oboljeloga, očekivalo bi se poboljšanje upravo intelektualnih sposob-

⁷ Mitrečić, D., Gajović, S., Pochet, R. Toward the treatments with neural stem cells: experiences from amyotrophic lateral sclerosis. *Anat Rec.* 2009; 292: 1962-1967.

nosti⁸. Ova je mogućnost u prethodnom konceptu stabilne građe mozga koji se prilagođava plastičnošću veza između neurona zapravo bila nemoguća. Nadomjesci koji su se mogli zamišljati upotrebom novih tehnologija, te pomoć oboljelima povezivanjem sa strojem (npr. kompjutorom), mogli bi poboljšati motoričke i osjetne funkcije, ali ne bi mogli djelovati na intelektualne. Najviše što bi mogli zamisliti je izmještanje intelektualnih funkcija u stroj koji ih obavlja umjesto čovjeka, npr. pamti i podsjeća nas na zaboravljeno. Nasuprot tome, ugradnjom novih živčanih stanica umjesto onih izgubljenih, sam mozak postaje "bolji" i poboljšanje je rezultat realne obnove izgubljenih intelektualnih sposobnosti oboljeloga.

Naša današnja znanja još uvijek nam ne mogu odgovoriti hoće li nove živčane stanice imati ovakvo djelovanje i izazvati poboljšanje stanja bolesnika. Na pokusima na životinjama potvrđeno je da, kada se živčane matične stanice daju pokusnoj životinji, stanice preživljavaju, u mozgu od njih nastaju nove živčane stanice, koje uspostavljaju kontakte s okolnim stanicama. Još je uvijek, međutim, nejasno, djeluju li nove neuronske veze blagotvorno, ili su bez učinka, pa čak i štetne. U pokušaju terapije Parkinsonove bolesti fetalnim živčanim stanicama, koji je bio proveden krajem devedesetih u Švedskoj, koristan učinak bio je dvojben, a ozbiljna nuspojava jaki bolovi. Upravo odgovor na pitanje bi li nove živčane stanice spontano uspostavile ispravne veze, te ako ne, bismo li ih mogli usmjeriti da to učine, predmet je intenzivnih znanstvenih istraživanja u ovom području⁹.

Moguće blagotvorno djelovanje novih živčanih stanica, pogotovo onih koje bi primijenili u obliku staničnih pripravaka, otvorilo bi cijeli niz mogućnosti, ne samo u terapiji bolesti mozga, gdje bi nadomještale izgubljene stanice, već možda i u drugim primjenama. One danas predstavljaju puku spekulaciju, no zanimljivu, pa ih je i važno pokušati razmotriti.

Ako pretpostavimo da bi primjena živčanih matičnih stanica mogla dovesti do poboljšanja intelektualnih sposobnosti bolesnika s Alzheimerovom bolesti, otvara se pitanje kakvo bi djelovanje mogla imati primjena ovih stanica u zdravih osoba. Bitno je naglasiti da u zdravih osoba nije došlo do gubitka stanica, te da mozak nije zahvaćen nekom bolešću, stoga je vrlo upitno bi li primjena ovih stanica imala neki učinak u zdravih osoba. Štoviše, mišji mutanti s više živčanih stanica imali su lošije rezultate testova ponašanja u odnosu na zdrave kontrole. Svejedno, pozitivni rezul-

⁸ Blurton-Jones, M., Kitazawa, M., Martinez-Coria, H., Castello, N. A., Müller, F. J., Loring, J. F., Yamasaki, T. R., Poon, W. W., Green, K. N., LaFerla, F. M. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 13594-13599.

⁹ Mitrečić, D., Nicaise, C., Gajović, S., Pochet, R. Distribution, differentiation and survival of intravenously administered neural stem cells in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Transplant*. 2010; doi: 10.3727/096368910X498269

tati u bolesnika s neurodegenerativnim bolestima ukazivali bi na mogućnost poboljšanja kognitivnih sposobnosti i u zdravih. Budući da je kod djece mozak prilagodljiviji u odnosu na odrasle, možda bi u njih primjena novih živčanih stanica imala još jače djelovanje. Pomičući dobnu granicu prema mlađima, primjena živčanih matičnih stanica u još nerođenih fetusa u trenutku kada se mozak još razvija mogla bi dovesti do značajne promjene sveukupne građe mozga. Ove futurističke spekulacije određuju matične stanice kao jedan od alata koje bi čovječanstvo moglo upotrijebiti u pretpostavljenom poboljšanju ljudske vrste i stvaranju novog čovjeka.

Primjenom živčanih matičnih stanica moglo bi se postići i poboljšanje intelektualnih sposobnosti u starijih osoba, kod kojih dolazi do smanjenja intelektualnih sposobnosti povezanih sa starenjem, tzv. staračke demencije. Time bi tretman matičnim stanicama bio neka vrsta plastične operacije mozga, koja nas ne bi pomladila u izgledu, već u razmišljanju, što je već dobilo odgovarajući naziv – kozmetička neurologija¹⁰. Iz ovoga proizlazi spekulacija da bi primjena ne samo živčanih, već i drugih vrsta matičnih stanica bila "eliksir mladosti", jer bi se stare, dotrajale stanice, kako mozga, tako i cijeloga tijela, mogle postupno zamjenjivati novim stanicama, nastalim od matičnih stanica. Ova spekulacija nalazi svoj ekstremni oblik u paradigmi Frankensteina, odnosno oživljavanja mrtvih. Osoba koja je zbog nekog razloga doživjela moždanu smrt, ima velik broj neurona koji su preživjeli, izgubljene bi nadomjestile živčane matične stanice, te bi potom uz neki poticaj umrla osoba bila vraćena u svjesno stanje i time oživjela.

Ove posljednje spekulacije imaju malo osnova u našem sadašnjem znanju i tehnološkim mogućnostima. One samo pokazuju koliko velik odmak u našim razmišljanjima može učiniti samo mala promjena razumijevanja građe mozga, gdje su nedavna znanstvena istraživanja pokazala stvaranje novih živčanih stanica u mozgu. Ova moć znanosti koja daje uvid u djelovanje mozga važan je primjer kako znanost mijenja naše poglede, razumijevanje svijeta i nas samih. Kao što naša promišljanja stvarnosti koja nas okružuje nisu završena i konačna, tako i znanost traga za novim spoznajama koje će i dalje mijenjati i samo shvaćanje stvarnosti. Bez pretenzija o svemoći znanstvene metode i bez namjere da se ustvrdi da će znanost razriješiti sve probleme ili dokučiti sve odgovore, ipak smatram da je ovo jasan primjer da doba znanosti nipošto još nije prošlo, već je u svom najboljem i najproduktivnijem razdoblju, pogotovo u znanosti u mozgu, razdoblju u kojem na osnovi ogromnog do sada sakupljenog znanja napredujemo u razrješavanju najveće i najzanimljivije zagonetke – čovjeka.

¹⁰ Chatterjee, A. Cosmetic neurology: the controversy over enhancing movement, mentation, and mood. *Neurology*. 2004; 63: 968-974.

Srećko Gajović

Regeneration of the brain: from neuroscientific hope to bioethical problem

ABSTRACT

The understanding of brain organization was based on the traditional view that after birth no production of new neurons occurs. Neuron loss occurring during life course is permanent and irreparable. After discovery of neurogenesis in the adult brain, where new neurons integrate in the brain tissue, the new approaches to brain therapy were envisaged. Brain damage could be recovered by new neurons, derived by therapeutic introduction of neural stem cells. Beside this innovative medical approach, our awareness of neural stem cell abilities modify the understanding of brain function, and subsequently of ourselves. Traditional view that brain structures are stable due to their high complexity is counteracted with a new view in which brain adapts to integrate new neurons. The consequences of this could result not only in brain repair, but as well neural stem cells could influence overall brain activities.

Key words: brain diseases, neural stem cells, neurogenesis, brain enhancement