

2

Proces poznávání a stárnutí mozku

Imunitní buňky moudrosti

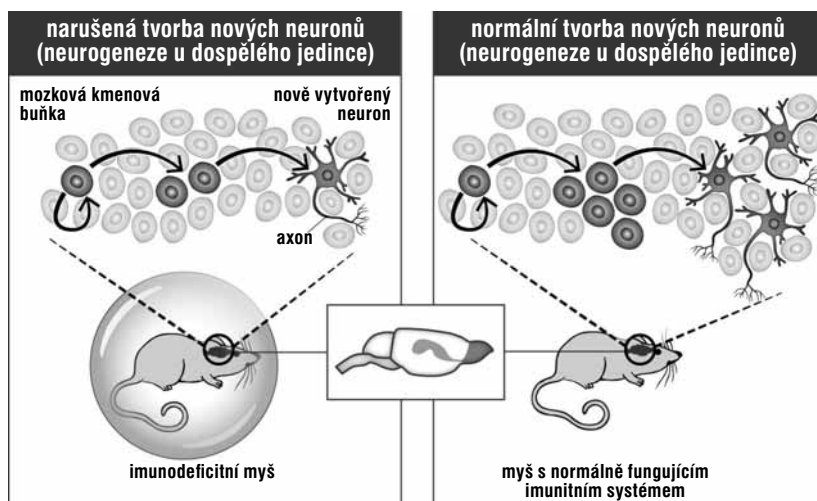
Mimořádné schopnosti lidí učit se, pamatovat si, vymýšlet příběhy, skládat symfonie nebo navrhovat budovy a vesmírná plavidla vždy závisejí na schopnosti jejich mozku přizpůsobit se neustále se měnícímu prostředí. Tato schopnost se nazývá pružnost či plasticita mozku. V posledních desetiletích se zřetelně ukázalo, že tato pružnost závisí na schopnosti mozku vytvářet nové synapse mezi neurony, posilovat stávající synapse mezi těmito buňkami a vytvářet nové neurony v průběhu života člověka. Tento proces se nazývá neurogeneze. V době Ramóna y Cajal, otce moderní neurovědy, který prohlásil, že „v dospělosti se nervové dráhy v mozku nemění, jsou pevně dané a vše může odumřít, ovšem nic se nedá zregenerovat“⁴¹, se však ještě ani neuvažovalo o tom, že by mozek dospělého člověka byl schopen vytvářet nové neurony.

Na počátku 60. let 20. století bylo dogma o neměnnosti mozku v dospělosti poprvé zpochybněno americkým biologem Josephem Altmanem. Ačkoliv

pozoroval vytváření nových neuronů v mozku dospělého člověka a své výsledky zveřejnil v prestižním časopise *Science*, byly jeho objevy opomíjeny po dlouhá desetiletí. Až Elizabeth Gouldové, Fredu H. Gageovi a dalším vědcům se konečně podařilo rozbít stávající teorii tím, že ukázali, jak se v hipokampu, té části mozku, která je zodpovědná za učení a za paměť, nové neurony vytvářejí po celý život. Další výzkumy odhalily, že tvorba nových neuronů je nezbytným předpokladem pro učení a zvládnání stresu, hraje důležitou roli v procesu stárnutí mozku a má vliv na onemocnění mozku, jako jsou Alzheimerova choroba nebo deprese.²

Při hledání faktorů, které ovlivňují tvorbu nových neuronů, byli vědci silně zaujati skutečností, že vyvážená, dobrovolná fyzická aktivita zvyšuje počet nových neuronů, které se v mozku vytvoří.³ Spolu se svým týmem jsem byla překvapena, jakou moc má tělo nad myslí, a začalo nás zajímat, jakým způsobem převádí mozek fyzickou aktivitu na příkaz vytvořit nové neurony. Zeptali jsme se, které faktory, jež se v těle během fyzické aktivity tvoří, by mohly mít na mysl takový vliv. V roce 2006 jsem spolu se svými doktorandy Jonathanem Kipnisem (v současnosti vyučuje na Virginské univerzitě) a Yanivem Zivem (v současnosti působí na Weizmannově institutu věd jako starší vědecký pracovník) přemýšlela nad tím, zda by imunitní systém mohl hrát roli prostředníka mezi tělem a mozkiem během fyzické aktivity.

Naše spekulativní úvahy týkající se možnosti, že by imunitní systém spojoval fyzickou aktivitu s neurogenézí, byly v té době ještě posíleny jednak skutečností, že tvorba nových neuronů souvisí s mechanismem fungování antidepresiv, a také realitou, kdy lékaři a terapeuti při potížích s depresemi často doporučovali fyzickou aktivitu. Velmi nás proto lákalo to, že bychom mohli odhalit ony tajemné hráče, kteří umějí dát dohromady všechny kousky hádanky. Velice se nám líbila myšlenka, že by to mohl být imunitní systém, který pomáhá převádět fyzickou aktivitu na proces tvorby nových neuronů, které následně zlepšují náladu člověka. A zůstala nám tak otázka: Jak k tomu dochází?



Obr. 3. Imunitní buňky podporují tvorbu nových neuronů v mozku. Myši s nefunkčním imunitním systémem, tj. myši narozené s poruchou imunity, podobně jako děti s vrozenou imunodeficiencí, mají nižší počet nově vytvořených neuronů v oblastech souvisejících s učením a pamětí, jako je např. hipokampus.

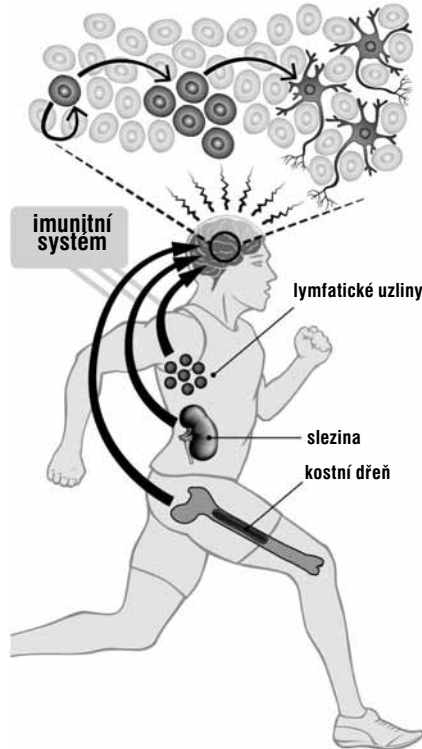
Když jsme ověřovali tuto hypotézu, ptali jsme se, zda normálně fungující imunitní systém podporuje tvorbu nových neuronů. Srovnávali jsme dvě skupiny myši: jednu s imunitou narušenou natolik, že se podobaly „dětem v bublině“ (pacientům s vrozeným deficitem imunity SCID, které je třeba udržovat v izolaci, bez kontaktu s lidmi, kteří by je mohli nakazit bakteriemi či viry), a jednu s normálně fungujícím imunitním systémem. Určili jsme počty nově vytvořených neuronů v mozku těchto dvou skupin myši. Imunodeficitní myši vytvořily podstatně nižší počet nových neuronů, což ukazovalo, jak významně ovlivňují buňky imunitního systému neurogenezi v mozku (obr. 3). Když jsme obnovili imunitní systém první skupiny myši pomocí transplantovaných imunitních buněk metodou značně podobnou té, která se používá u pacientů s leukemií, kteří musejí podstoupit transplantaci kostní dřeně, dokázali jsme zvýšit počet nově vytvořených nervových buněk, přičemž jejich počet byl podobný počtu získanému ve skupině myši s původně zdravým imunitním systémem.

Naše výsledky poprvé naznačily, že zachází-li se s imunitním systémem vhodným způsobem, mohou z toho mít prospěch procesy probíhající v mozku, které jsou zodpovědné za poznávací procesy.

Byli jsme nadšení, jak silný vliv má imunitní systém na mysl, a začali jsme se ptát, zda by zvířata, která trpí defektním imunitním systémem, mohla mít prospěch z fyzické aktivity, stejně jako je tomu u normálních myši. Myši jsme umístili do klecí, které nabýzely obohacené prostředí – klece obsahovaly celou řadu předmětů: hraček, tunelů, běhacích koleček apod., které myši motivovaly podávat vyšší fyzický výkon. Následně jsme sledovali úroveň neurogeneze v jejich mozcích. Myši s narušenou imunitou nevykázaly téměř žádný prospěch z fyzické aktivity, zatímco myši se zdravým imunitním systémem vykázaly, jak jsme očekávali, zvýšení hladiny nových neuronů. Tyto výsledky naznačovaly, že fyzická aktivita přenáší prostřednictvím imunitního systému do mozku zprávy. Pokud nefunguje imunitní systém, pak nemůže fungovat ani tento komunikační kanál.⁴ Není divu, že se běhání, jóga a jiné druhy atletické přípravy staly tolik oblíbenou výplní volného času. Dnes už víme, že se díky nim můžeme stát chytřejšími – posilují náš imunitní systém, který mysl člověka potřebuje, aby se udržela v kondici (obr. 4).

Naše testování na zvířatech odhalilo ještě nápadnější zjištění: bez ohledu na zdravotní stav mozku daného jedince závisí jeho schopnost učit se, pamatovat si a udržet pozornost na kondici imunitního systému. Při hodnocení poznávací kapacity jsme posuzovali úroveň splnění úkolu, kdy se každá myš měla naučit a zapamatovat si svou pozici v prostoru. Při testu nazývaném Morrisovo vodní bludiště je zvíře umístěno do kulaté nádrže s vodou, v níž se pod povrchem vody nachází plošina, kterou myš nevidí, když je do vody vložena. Myši nemají rády vodu, a jakmile se myš ocitne na plošině, začne se kolem sebe rozhlížet a snaží se zapamatovat si její rozměry i způsob, jak uniknout z vody. Po několika dnech je myš umístěna do stejné nádrže a testuje se čas, který stráví v blízkosti plošiny, i to, jak dlouho jí trvá dostat se na ni a jakou cestu zvolí (zdali plave přímo k plošině, nebo na ni narazí náhodně).

Opět jsme porovnávali testovací skupinu myši s vrozeným defektním imunitním systémem, podobných „dětem v bublině“, s druhou skupinou myši s normálně fungujícím imunitním systémem. Testy probíhaly v režimu tzv.

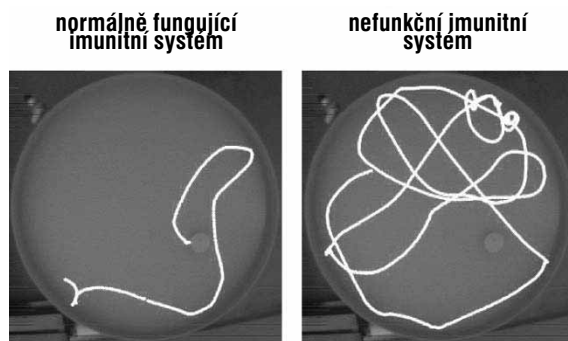


Obr. 4. Trénink posiluje imunitní systém, který zase podporuje tvorbu nových neuronů v mozku (neurogenезi).

„slepého“ experimentu, což znamená, že naši badatelé nevěděli, zda je imunitní systém testovaných myši v pořádku, či ne. V jednu chvíli mi pak laboranti volali, že jedna skupina myši je extrémně hloupá. A ukázalo se, že to jsou myši z první skupiny – s defektním imunitním systémem! Myši, jejichž imunitní systém nebyl poškozený, se snáze naučily a zapamatovaly si umístění plošiny, ovšem imunodeficitní myši nedokázaly tento kognitivní úkol do-

končit. Vypadalo to, že plavaly náhodně, protože v oblasti, kde byla původně umístěna plošina, strávily méně času a více času strávily hledáním samotné plošiny (obr. 5). Jakmile byla pomocí transplantace imunitních buněk obnovena funkce imunitního systému těchto myší, jejich provádění úkolu se značně zlepšilo. Poprvé tak někdo prokázal, že výkon v kognitivní oblasti závisí na buňkách *vně* mozku a mozek není tak autonomní, jak se dříve myslelo. Samozřejmě, že tyto buňky imunitního systému netvoří součást propojeného systému mozku a nejsou přímo zapojeny do elektrické aktivity mozku, ke které dochází při kognitivních procesech, ale vypadá to, že bez podpory těchto imunitních buněk nedokáže mozek řádně fungovat. Tyto závěry nás překvapily. Proč by měl náš intelektuální výkon záviset i na jiných než mozkových buňkách?

Také jsme vypožorovali, že zvířata s vrozenou imunodeficiencí vykazovala deficienci i v oblasti pozornosti, a tedy nejen v oblasti učení a paměti. Nejvíce



Obr. 5. Imunitní buňky podporují kognitivní funkce. Při ověřování schopnosti učít se a zapamatovat si (Morrisovo vodní bludiště) se myši vložily do nádrže s vodou a jsou cvičeny, aby dokázaly najít plošinu, která je skryta pod vodou a umožní jim vylézt z vody. Imunodeficitní myši (vpravo) si nedokážou zapamatovat umístění plošiny a v nádrži plavou náhodným směrem. Myši s fungujícím imunitním systémem (vlevo) si pamatují umístění plošiny a plavou přímo k ní.

nás překvapilo, že ačkoliv se zvířata narodila s narušenou imunitou, ke zhoršení jejich chování (zhoršení pozornosti) došlo až při dosažení pohlavní dospělosti. Tyto výsledky byly o to nápadnější, protože nám okamžitě připomněly to, co jsme věděli o nervových vývojových vadách, jako je schizofrenie, nemoc často spojovaná s abnormálním vývojem plodu v těhotenství, která se projeví na začátku pohlavní dospělosti.

Psychotické symptomy pozorované u myši s vrozenou imunodeficiencí se podobaly symptomům u schizofrenních pacientů. Bylo nesmírně zajímavé odhalit, že vady imunitního systému způsobují i deficit pozornosti! O to zajímavější pak bylo zjištění, že transplantací imunitních buněk bychom mohli tyto stavy zvrátit. Pokud jsme se v minulosti domnívali, že „děti v bublině“ trpí pouze s ohledem na svou neschopnost bojovat s viry a bakteriemi, nyní k tomu musíme přidat i možnost, že trpí zhoršením kognitivních a behaviorálních vlastností. Zhoršení behaviorálních procesů je ale možné zvrátit: domníváme se, že podobně jako u těchto dětí pomáhá transplantace kostní dřeně vytvořit jejich vlastní imunitní systém a zlepšit jejich odolnost vůči infekcím, tato metoda by mohla rovněž obnovit jejich kognitivní schopnosti, zmírnit deficit pozornosti a vybudovat odolnost vůči stresu, o čemž se blíže pobavíme ve třetí kapitole. Ačkoliv jsme věděli, že imunitní buňky neurčují inteligenci člověka (jeho IQ) ani jeho emocionální inteligenci (EQ), bylo pro nás velmi vzrušující zjistit, že bychom posílením imunitního systému mohli lépe využít potenciál lidského mozku, případně se preventivně bránit zhoršování jeho stavu. Tato skutečnost ještě zvýšila nutnost nalézt vysvětlení, jak to imunitní systém vlastně dělá.⁵

Vliv imunitních buněk na poznávací schopnosti nás přivedl k tomu, že jsme si začali myslet, že musí jít o unikátní buňky, které dokážou tak sofistikované úkoly provádět. Zjistili jsme také, že tyto buňky umějí rozeznat jednotlivé části mozku. V tomto výzkumu jsme používali myši upravené geneticky tak, že téměř všechny jejich lymfocyty (T-lymfocyty) byly schopny rozeznat pouze mozkové