

La glía, las otras células del sistema nervioso

Rocío Talaverón
Camilo J. Morado-Díaz

Gracias al despertar de la divulgación científica la sociedad se ha familiarizado con muchos términos básicos relacionados con distintas disciplinas. Sin embargo, en el campo de la neurociencia, mientras que es común oír hablar de las neuronas, las células nerviosas por excelencia, se ha relegado injustamente a un lugar secundario a las células gliales, fundamentales para que las neuronas puedan realizar sus asombrosas funciones.

La primera vez que se empezó a hablar de las células gliales fue en 1858. El médico alemán Rudolf Virchow describió unos elementos que se encontraban localizados en medio del tejido nervioso y que funcionaban como un “pegamento” entre las neuronas. Definió este tejido glial o neuroglia (del griego *glia*, pegamento) como “una sustancia conectiva, que se forma en el cerebro, en la médula espinal y en los nervios sensoriales superiores, en la que están incrustados los elementos del sistema nervioso” (Verkhatsky y Butt, 2007). Para Virchow, en definitiva, la glía no era más que tejido conectivo.

Hoy en día, gracias al camino iniciado por Santiago Ramón y Cajal en 1891 al determinar que se trataba de células claramente diferenciadas de las neuronas, sabemos que las células gliales no solo son el soporte de la estructura neuronal, sino que además intervienen de forma activa en tareas relacionadas con el procesamiento de

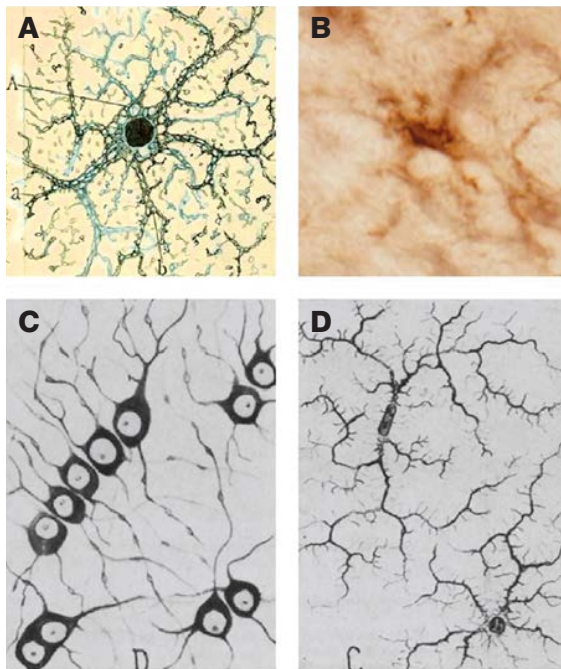


Figura 1. Células gliales del sistema nervioso central. A, C y D, Ilustraciones realizadas por Pío del Río Hortega de un astrocito protoplásmico de la sustancia gris (A), oligodendrocitos de la sustancia blanca (C) y células microgliales (D). En B se muestra una imagen de microscopía óptica de una célula glial positiva a NG2 del sistema nervioso central de rata tras una tinción inmunohistoquímica contra NG2. Los dibujos (A, C y D) se han modificado de Tremblay y col., 2015.

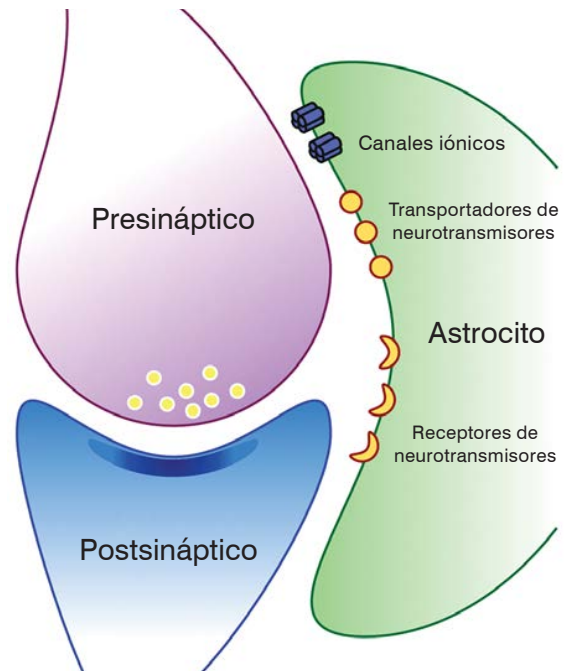


Figura 2. Sinapsis tripartita. Ilustración esquemática de lo que Araque y cols., denominaron *sinapsis tripartita*, en la que un **elemento presináptico** de una neurona se comunica a través de la liberación de neurotransmisores con un **elemento postsináptico** de otra neurona. La presencia de un tercer elemento, el **astrocito**, permite modular la actividad de la sinapsis gracias a la presencia de canales iónicos, receptores y transportadores de neurotransmisores.

señales del tejido nervioso. De hecho, cada vez son más los estudios que demuestran que en la mayoría de enfermedades neurodegenerativas está implicada la glía, siendo su disfunción determinante para el desarrollo de muchas de ellas, como ocurre por ejemplo, con en el acúmulo de β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer (Ransohoff, 2016).

A lo largo de la escala filogenética el porcentaje de células gliales va en aumento. Si comparamos las neuronas de distintas especies, no observamos apenas diferencias en cuanto a complejidad y tamaño. Sin embargo, los astrocitos de distintos seres vivos presentan disparidades importantes tanto de tamaño, como de complejidad (Verkhratsky y Butt, 2007), lo que denota la importancia de las células gliales en las peculiaridades de los sistemas nerviosos de diferentes especies.

Las células gliales han sido clasificadas en diferentes tipos, pero no de forma sencilla y carente de discusión. A continuación, resumiremos las

principales características de las distintas células gliales (Figura 1).

ASTROCITOS

Los astrocitos fueron descritos por primera vez por Santiago Ramón y Cajal, en 1913. Don Santiago se percató de la presencia en sus preparaciones de unos tipos celulares de mayor tamaño que las neuronas (Cajal, 1913). No obstante, el nombre otorgado proviene de un trabajo previo de Michael von Lenhossek, que en 1893 propuso el término “astrocito” para describir a un tipo celular de forma estrellada (Verkhratsky y Butt, 2007).

La creación de contactos sinápticos, su maduración, su mantenimiento y su eliminación dependen en gran medida de la presencia de células gliales. Por lo tanto, la comunicación neuronal depende de la glía. En el trabajo de Pyka y cols., se aislaron neuronas de roedores y observaron que estas neuronas a duras penas eran capaces de formar sinapsis por sí solas. Es más, las pocas

que formaban tenían una actividad muy baja. Sin embargo, al introducir astrocitos en estos cultivos celulares, el número de sinapsis y su actividad aumentaba del orden de 10 veces (Pyka y cols., 2011).

Esto es debido, entre otros motivos, a la capacidad de los astrocitos de fabricar y liberar neurotransmisores, conocidos como *gliotransmisores* (Newman, 2003). Además, también poseen receptores para otros neurotransmisores, lo que les permite evaluar las necesidades de las neuronas para proporcionar una rápida respuesta, siendo la presencia del terminal astrocítico de vital importancia en la modulación de la actividad de la sinapsis. A esto es a lo que se conoce como *sinapsis tripartita*, dada la presencia de un elemento presináptico, uno postsináptico y un tercero astrocítico (Araque y cols., 1999) (Figura 2). Pero, como ya se ha mencionado, los astrocitos son también los encargados de eliminar las sinapsis que dejan de ser funcionales. Esto es un factor muy relevante en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (Acosta y cols., 2017).

Otra de las funciones fundamentales desarrolladas por los astrocitos es la regulación del paso de sustancias al interior del encéfalo. En el SNC, la sangre no desemboca directamente en el cerebro. Está protegido por la barrera hematoencefálica (BHE), una membrana permeable muy selectiva al paso de sustancias. Los astrocitos son las células encargadas de filtrar y decidir las sustancias que pasan y las que no. Principalmente, permiten la entrada de oxígeno y glucosa, recursos básicos para el metabolismo de las neuronas.

En caso de rotura o daño de la barrera hematoencefálica, los astrocitos acuden a la zona lesionada y forman una barrera provisional para detener la hemorragia. Esto es gracias a que los astrocitos sintetizan una proteína llamada GFAP que incrementa su robustez e impermeabilidad. Además, sintetizan y secretan factores neurotróficos para estimular la regeneración del área dañada (Verkhatsky y Butt, 2007).

Los astrocitos también juegan un papel clave en la *neurogénesis*, el proceso de formación de nuevas neuronas. Hasta los años 60, se pensaba

que la neurogénesis solo se daba durante el desarrollo embrionario y neonatal, pero en la segunda mitad del siglo XX, Joseph Altman describió que había dos zonas en el cerebro adulto con capacidad neurogénica: la zona subventricular y el giro dentado del hipocampo (Altman y Das, 1965). Las células madre de estos dos nichos neurogénicos son en realidad astrocitos con propiedades de células madre, capaces de dar lugar a nuevos astrocitos, a neuronas y a oligodendrocitos (Doetsch y cols., 1999).

Por último, los astrocitos han sido relacionados con la inteligencia de un individuo. Cuando Albert Einstein falleció, conservaron su cerebro en formaldehído. Durante los siguientes 30 años, los científicos examinaron pequeñas secciones de su cerebro esperando encontrar algunas pistas del motivo de su genialidad. Estos infructuosos trabajos se centraron en la búsqueda de peculiaridades en sus neuronas. Fue a finales de los 80, cuando se advirtió que el cerebro de Albert Einstein tenía un número mayor de astrocitos y con una citoarquitectura más compleja (Diamond y cols., 1985).

Este estudio abrió la puerta a la investigación sobre el aprendizaje y las células gliales. Un grupo de la Universidad de Rochester publicó un trabajo en el que implantaban astrocitos humanos a ratones. Estos ratones fueron sometidos a pruebas de aprendizaje y observaron que las resolvían mucho más rápido que ratones normales. Al analizar sus cerebros, observaron que los astrocitos humanos habían sustituido a los astrocitos de ratón (Han y cols., 2013).

CÉLULAS DE SCHWANN

El nombre de esta célula glial rinde homenaje a su descubridor, Theodore Schwann, conocido como uno de los padres de la *Teoría Celular*. Schwann estaba estudiando la anatomía de las fibras nerviosas periféricas cuando se percató de que había unas células unidas al axón similares a pequeñas perlas (Verkhatsky y Butt, 2007). Este tipo de

célula glial, el único que se encuentra en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), es el encargado de constituir las vainas de mielina en torno a los nervios que recorren todo el cuerpo. La mielina es una lipoproteína cuya función es aislar al axón del impulso nervioso, de manera que el impulso eléctrico avanza de forma saltatoria y más rápidamente.

Además, las células de Schwann tienen la capacidad de liberar varios componentes neurotróficos, como el factor de crecimiento nervioso. Esta molécula estimula el crecimiento de las neuronas durante el desarrollo, y también en el SNP adulto. Esto permite la regeneración de nervios periféricos tras sufrir una rotura, lo que explica el proceso por el que desaparecen las parálisis temporales musculares tras ciertos traumatismos (Revisado de Frostick y col., 1998)

OLIGODENDROCITOS

El brillante discípulo de Ramón y Cajal, Pío del Río Hortega, desarrolló una serie de técnicas de tinción selectiva que le permitieron estudiar el entramado glial a gran profundidad. Hasta entonces, solo se conocían dos tipos de neuroglia, protoplásmica y fibrosa, pero Pío del Río Hortega logró diferenciar dos nuevos tipos a partir de un tercero ya intuido anteriormente por Ramón y Cajal. Se trataba de la microglía y la oligodendroglía. La neurociencia ya tenía por aquel entonces la descripción completa de los principales tipos de células gliales, por lo que su hallazgo le dio a don Pío un reconocimiento a nivel mundial. No solo era requerido por centros de toda Europa y América, sino que llegaban a España médicos de medio mundo para aprender del maestro.

Los oligodendrocitos, descritos en 1921, recibieron su nombre del griego *ὀλίγο δένδρο*, que podría traducirse como “pequeño árbol lindo”. Son las células encargadas de sintetizar la vaina de mielina en el SNC. A diferencia de las células de Schwann, los oligodendrocitos no envuelven al axón con su cuerpo, sino que lo hacen con sus

largas prolongaciones, a modo de tentáculos de un pulpo, y es por estas prolongaciones por las que secretan la mielina. En SNC, la mielina no solo actúa como un aislante de las terminaciones de las neuronas. En 1988, Martin Schwab observó que la deposición de mielina sobre el axón de neuronas en cultivo dificultaba su crecimiento. Buscando una explicación, Schwab y su equipo consiguieron purificar varias proteínas componentes de la mielina que provocan esta inhibición: Nogo, MAG y OMgp. Lo curioso es que en las etapas tempranas del desarrollo del cerebro, la proteína MAG de la mielina estimula el crecimiento de la neurona, cumpliendo una función inversa a la que realiza sobre neuronas adultas. El motivo de esta inhibición es un misterio aún hoy en día, pero los científicos esperamos que pronto se conozca su papel.

En la mielina también se encuentra otra proteína encontrada en los años 90, esta vez por Stanley B. Prusiner: la proteína Prión (PrP). Su función en estado normal se desconoce, pero en un estado mutado se convierte en una proteína patogénica con capacidad infecciosa (prión), que genera una variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob, comúnmente conocida como el mal de las vacas locas. El prión es una proteína que gana autonomía, infectando a todas las células de la glía, lo que produce una neurodegeneración progresiva.

MICROGLÍA

Otra de las aportaciones de Pío del Río Hortega fue su descripción, en 1920, de las células de microglía. Observó que, mientras que el resto de células del SNC tienen un origen embrionario ectodérmico, las células de microglía proceden del mesodermo, al igual que las células del sistema inmune. Y es que, en efecto, la microglía constituye el sistema inmune del cerebro. Ocupan entre el 5 y el 20 % de la población glial del SNC. Al contar con la protección de la barrera hematoencefálica, no se permite el paso libre de células al interior del encéfalo, incluyendo a las del sistema inmune. Por ello, el cerebro necesita su propio sistema de defensa, integrado por este tipo de glía que trabaja

escaneando el tejido cerebral constantemente para detectar y reparar células dañadas, manteniendo así el cerebro en orden, libre de patógenos y restos celulares que pueden resultar tóxicos para las neuronas sanas.

En ciertas enfermedades como la epilepsia, uno de los factores determinantes es el funcionamiento incorrecto de la microglía. En estos casos, la microglía es incapaz de encontrar a las neuronas muertas, y por tanto, se dispara una respuesta inflamatoria que agrava el daño cerebral (Díaz-Aparicio y cols., 2016). Este descubrimiento ha abierto la puerta a nuevas terapias que puedan aliviar los efectos de las enfermedades cerebrales que impliquen muerte celular, desde la epilepsia, hasta el Alzheimer, el Parkinson o el infarto cerebral.

GLÍA POSITIVA A NG-2

El tipo de célula glial más reciente fue identificado en 1980 por William Stallcup. Estas células se consideran precursores de oligodendrocitos, siendo capaces de dar lugar a oligodendrocitos maduros con capacidad de mielinizar axones (Butt y col., 1999). Además, se ha descrito que en determinadas condiciones son capaces de generar astrocitos y neuronas. Por otro lado, son las únicas células gliales capaces de recibir contactos sinápticos, y por ello se les conoce como *sinaptocitos* (Bergles y col., 2000). Por último, también tienen un papel clave en la cicatriz glial que se forma ante una lesión en el SNC y que impide que el daño se extienda a otras zonas.

La glía es, en definitiva, el conjunto de células que mantiene unas condiciones óptimas para el correcto desarrollo de la función neuronal, interviniendo activamente en la nutrición, la defensa, la reparación y la modulación de la actividad de las neuronas. Debido a su gran importancia, cualquier alteración de su actividad conlleva el desarrollo de graves enfermedades neurodegenerativas, y es por ello que hoy en día, las células gliales son el tema de estudio de muchos estudios científicos. La glía debe ser rescatada de la sombra

de las neuronas y puesta a la luz del conocimiento de todos, pues, como dijo Santiago Ramón y Cajal, “*todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro*”.

B I B L I O G R A F Í A

- Acosta C, Anderson HD, Anderson CM (2017). Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease. *J Neurosci Res.* 95(12):2430-2447. DOI: 10.1002/jnr.24075.
- Altman J, Das GD (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.* 24:319-335.
- Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG (1999). Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* 22(5):208-15.
- Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE (2000) Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 405(6783):187-91.
- Butt AM, Duncan A, Hornby MF, Kirvell SL, Hunter A, Levine JM, Berry M (1999). Cells expressing the NG2 antigen contact nodes of Ranvier in adult CNS white matter. *Glia* 26(1):84-91.
- Diamond MC, Scheibel AB, Murphy GM Jr, Harvey T (1985). On the brain of a scientist: Albert Einstein. *Exp Neurol* 88(1):198-204.
- Díaz-Aparicio I, Beccari S, Abiega O, Sierra A (2016). Clearing the corpses: regulatory mechanisms, novel tools, and therapeutic potential of harnessing microglial phagocytosis in the diseased brain. *Neural Regen Res* 11(10):1533-1539. DOI: 10.4103/1673-5374.193220.
- Doetsch F, Caillé I, Lim D a, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A (1999). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 97:703-16.
- Frostick SP¹, Yin Q, Kemp GJ (1998) Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 18(7):397-405.
- Han X, Chen M, Wang F, Windrem M, Wang S, Shanz S, Xu Q, Oberheim NA, Bekar L, Betstadt S, Silva AJ, Takano T, Goldman SA, Nedergaard M (2013). Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice. *Cell Stem Cell* 7, 12(3):342-53. DOI: 10.1016/j.stem.2012.12.015.
- Iglesias-Rozas JR and Garrosa M (2013) Río-Hortega's Third Contribution to the Morphological Knowledge and Functional Interpretation of the Oligodendroglia. *Elsevier*. ISBN: 978-0-12-411617-7.
- Newman EA (2003). New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci* 26(10):536-42.
- Pyka M, Wetzel C, Aguado A, Geissler M, Hatt H, Faissner A (2011). Chondroitin sulfate proteoglycans regulate astrocyte-dependent synaptogenesis and modulate synaptic activity in primary embryonic

hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 33(12):2187-202. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07690.x.

Ramón y Cajal S (1913). Contribución al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano. *Bibl. Cajaliana* 3291(11):255-315.

Ransohoff RM (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 353(6301):777-83. DOI: 10.1126/science.aag2590.

Tremblay M-È, Lecours C, Samson L, Sánchez-Zafra V, Sierra A (2015). From the Cajal alumni Achúcarro and Río-Hortega to the

rediscovery of never-resting microglia. *Front Neuroanat* 9:45. DOI: 10.3389/fnana.2015.00045.

Verkhatsky A and Butt A (2007). *Glial Neurobiology. A Textbook*. John Wiley & Sons Ltd. England: Chichester.

Rocío Talaverón

Camilo J. Morado-Díaz

Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL)

Universidad de Salamanca, Salamanca, España

rtalaveron@usal.es



MADELA