

# ARTÍCULO

## **TÓMESE UN RESPIRO: LAS CÉLULAS GLIALES AYUDAN A LA FUNCIÓN CEREBRAL**

*Adrián Rodríguez Contreras*

*Profesor de neurociencias en el Departamento de Biología de la Universidad de la Ciudad de Nueva York (City University of New York).*



## Tómese un respiro: las células gliales ayudan a la función cerebral

### Resumen:

Por muchos años las células gliales han sido relegadas a un papel secundario en el estudio fisiológico del tejido nervioso. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la glia tiene un papel activo y central, tanto en el desarrollo como en la función normal del sistema nervioso. Desde la formación de contactos sinápticos entre neuronas, hasta la modulación hemodinámica y la función sensorial, el papel de la célula glial ocupa un lugar cada vez más central en el conocimiento de la función del cerebro.

**Palabras clave:** astrocito, glia, gliogénesis, optogenética.

### Abstract:

For a long time glial cells were viewed as a group of passive supporting cells in the nervous system. But our current view of how the brain works is changing with new discoveries about the roles of glial cells in the development and normal function of the nervous system. From regulation of synaptic development to active contributions in neurovascular control and sensation, glial cells continue to make headlines as a class of cells that actively participates in the inner workings of the brain.

**Key words:** astrocyte, glia, gliogenesis, optogenetics.

### Introducción

Por muchos años, los neurocientíficos se han enfocado en las células del cerebro llamadas neuronas. Con respecto a las células gliales, que son mucho más numerosas que las neuronas en el sistema nervioso, ha existido una creencia de que tienen un papel secundario, ayudando a mantener el metabolismo y la comunicación neuronal. Al fin y al cabo las neuronas son consideradas las células centrales en el control de funciones que van desde la respiración hasta el pensamiento.

En el año de 1955 el físico teórico Albert Einstein falleció. Durante los siguientes 30 años se examinaron pequeñas rebanadas de su cerebro, con la esperanza de identificar pistas acerca de la inteligencia humana. Aunque es posible imaginar que el cerebro de Einstein sería más grande que el cerebro promedio, ese no fue el caso. Ni siquiera se encontró que tuviese un número extraordinario de neuronas, o que éstas fuesen de dimensiones poco usuales.

En la década de los ochenta, Marian Diamond descubrió algo distinto en el cerebro de Einstein: una abundancia de células gliales en la corteza de asociación, una área involucrada en la integración de información de diferentes partes del cerebro. El descubrimiento dejó perplejos a muchos, ya que el saber común dictaba que las células gliales tienen un papel meramente de soporte, ayudando a mantener el funcionamiento de las neuronas a través del intercambio

de nutrientes y la limpieza de todo tipo de “basura” celular. Aunque una relación causal entre la abundancia de células gliales y la inteligencia es aún especulativa, actualmente existe un interés creciente por entender las funciones de las células gliales durante el desarrollo del sistema nervioso, así como en entender el papel que la glia tiene en diversas funciones cerebrales, que anteriormente se pensaba eran llevadas a cabo exclusivamente por las neuronas.

## **Participación activa de las células gliales en el desarrollo y la función sináptica**

La sinapsis es un contacto celular especializado que ocurre entre neuronas, entre neuronas y células musculares, o entre neuronas y células glandulares. Los microscópicos contactos sinápticos permiten la coordinación de comandos motrices que nos permiten mover nuestro cuerpo; que estimulan la producción de hormonas y compuestos neuroquímicos que afectan nuestro estado anímico y emocional, y, fundamentalmente, que median la comunicación entre neuronas de diferentes partes del cerebro, un proceso que se cree es fundamental para la función neurológica en general.

Una de las razones por la que los científicos subestimaron el papel de las células gliales en la función cerebral, fue la falta de evidencia de un sistema de comunicación glial. A diferencia de las neuronas, que se comunican a través de señales eléctricas rápidas llamadas potenciales de acción (éstos impulsos eléctricos ejecutan la liberación de neurotransmisores en la sinapsis), las células gliales eran vistas como células no excitables, incapaces de generar señales eléctricas. Avances recientes en la tecnología de imagen han contribuido con métodos para estudiar la comunicación entre las células gliales. Se descubrió que la glia se comunica por medios químicos, usando gliotransmisores, que a su vez generan señales de calcio que se propagan a través de una red de células gliales de manera análoga a la formación de ondas cuando uno deja caer una roca en un contenedor lleno de agua.

Es interesante que los estudios de imagen de señales de calcio también demostraron que las células gliales se comunican con las neuronas. De hecho, pronto se confirmó que las células gliales poseen mecanismos de recepción para compuestos químicos que son usados en la comunicación sináptica. Estos receptores son proteínas de membrana que permiten que las células gliales puedan leer la actividad neuronal y respondan de manera que, incluso, ayuda al fortalecimiento de la comunicación sináptica entre las neuronas.

En otros estudios, se ha demostrado que sin las células gliales las neuronas y las sinapsis no funcionan adecuadamente. Por ejemplo, neuronas aisladas de la retina de animales experimentales, forman pocas sinapsis y mantienen niveles de actividad bajos si se mantienen en la ausencia de células gliales. Sin embargo, la adición de células gliales llamadas astrocitos tiene el efecto de incrementar el número de sinapsis así como la actividad sináptica (figura 1).

En investigaciones adicionales, se descubrió que las células gliales juegan papeles importantes en la formación de la sinapsis. Por ejemplo, investigadores han descubierto que los astrocitos secretan un compuesto químico llamado trombospondina, que promueve la formación de sinapsis entre las neuronas.

La célula glial también contribuye a la eliminación sináptica, un proceso que ocurre durante el

desarrollo normal del sistema nervioso. De manera similar al mantenimiento de un jardín, el cerebro en desarrollo es sujeto a un podaje celular, en el que algunas conexiones sinápticas son eliminadas para simplificar los circuitos neuronales. Estudios recientes sugieren que la glia participa en este proceso con la ayuda del sistema inmunológico. Es posible que la eliminación desequilibrada de contactos sinápticos entre neuronas sea un factor involucrado en enfermedades neurodegenerativas.

Además de participar en la formación y destrucción de sinapsis, es posible que la glia esté involucrada en el aprendizaje. Se sabe desde hace tiempo que variedades particulares de glia se envuelven alrededor de los axones, que son prolongaciones celulares que las neuronas usan para establecer sinapsis a distancia. Estas capas gliales son conocidas por el nombre de mielina. Cuando animales experimentales son mantenidos en condiciones que fomentan el aprendizaje (un método llamado enriquecimiento ambiental), la mielina se incrementa, lo cual sugiere que las células gliales contribuyen al proceso de aprendizaje.

### **Contactos sinápticos entre neuronas y células que producen glia**

Uno de los descubrimientos más enigmáticos en los últimos años, es el de la formación de sinapsis entre los axones de neuronas y ciertas células madre que habitan el tejido nervioso. A diferencia de las células gliales y neuronales que son postmitóticas (es decir, que no se dividen), las células madre son células que tienen la capacidad de dividirse y de generar nuevas células de manera continua. Las células recién generadas son capaces de diferenciarse en células gliales o neuronas, o de continuar en un estadio inmaduro, de proliferación.

Aunque se sabe que la mayoría de las neuronas en el cerebro nacen durante el desarrollo embrionario, es evidente que durante el desarrollo postnatal el cerebro continúa en crecimiento. Uno puede simplemente observar a los niños durante los primeros años de vida hasta la adolescencia. Curiosamente, entre las células que se desarrollan postnatalmente se encuentra la variedad de glia que forma la mielina. Estas células mielinizantes se conocen como células de Schwann y oligodendrocitos, que se encargan de la formación de mielina en los axones periféricos que controlan los músculos, o que forman la mielina de los axones en el sistema nervioso central, incluyendo al cerebro y la médula espinal.

Las observaciones descritas sugieren que las células madres en el cerebro en desarrollo pueden “leer” la actividad neuronal y dan lugar a muchas preguntas acerca del papel funcional que éstos contactos sinápticos tienen en el desarrollo glial. Una posibilidad es que la actividad neuronal controle la actividad de proliferación de las células madres. Es también posible que la actividad neuronal controle el proceso de diferenciación. Esta consideración es prometedora para el desarrollo de terapias o tratamientos que promuevan la regeneración neuronal en condiciones de lesión espinal o de daño por infarto cerebrovascular, ya que las células madres son potencialmente una fuente generadora de células cerebrales, incluidas las neuronas.

### **Participación de las células gliales en la función sensorial**

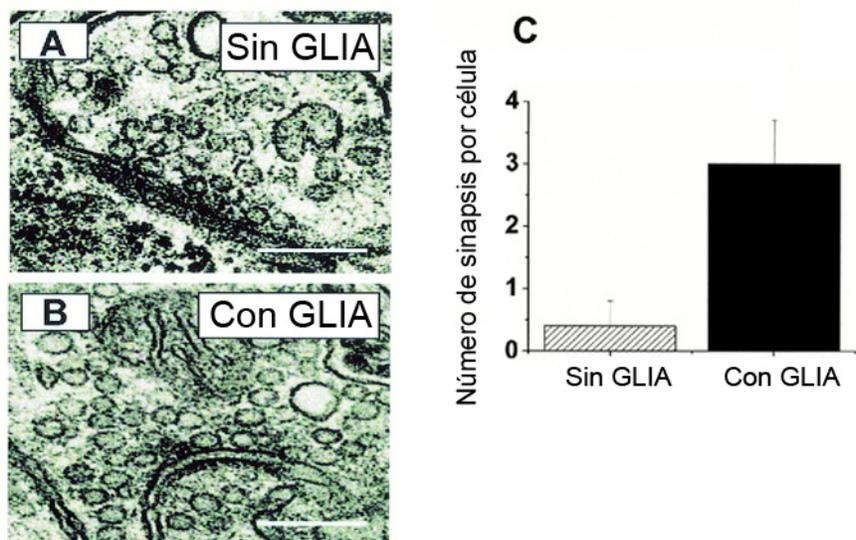
El lector crítico se preguntará si existe evidencia más directa de que las células gliales participan en la función neurológica. En 1974 Kelly y Van Essen usaron la técnica de registro intracelular, que les permitió comparar la morfología y fisiología de células en la corteza visual

primaria del gato. En esos experimentos observaron un grupo de células no excitables con morfoloía glial que respondían lentamente a la presentación de barras luminosas en el campo visual del animal. Al presentar estímulos visuales de manera sistemática pudieron demostrar que el potencial de membrana de algunas células gliales estaba sintonizado con la orientación del estímulo visual.

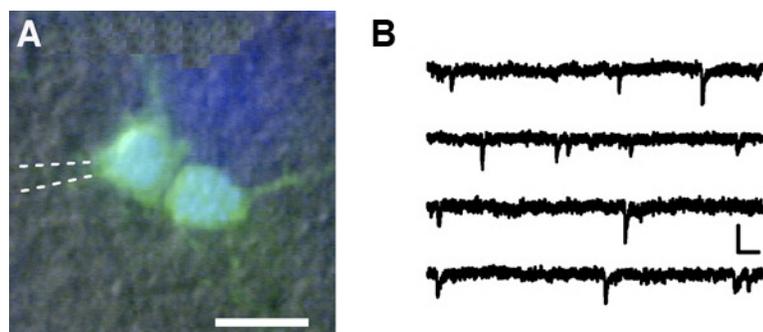
Un experimento similar fue hecho recientemente en el laboratorio de Migranka Sur, en la ciudad de Boston. En esta ocasión, los científicos pudieron medir simultáneamente la actividad neuronal y glial, en respuesta a la estimulación visual en la corteza cerebral del hurón, otro carnívoro usado comunmente en el laboratorio. El grupo de investigación descubrió que la actividad astrocítica está ligada a la actividad neuronal, y que durante éste proceso coordinado hay cambios en la circulación sanguínea. Ya que los cambios hemodinámicos forman la base de mediciones de actividad cerebral no invasivas como la imagen por resonancia magnética, usada ampliamente en humanos, una implicación de éstos experimentos hechos en animales, es que las respuestas del cerebro en humanos podrían reflejar la actividad coordinada de células neuronales y de tipo glial.

El concepto que emerge de los estudios descritos, es el de un papel prominente de las células gliales (astrocitos) como mediadores de la función neuronal-vascular. Al parecer los astrocitos están perfectamente equipados para actuar como sensores intracerebrales, midiendo cambios en los niveles de gases en el sistema vascular, que es una de las funciones sensoriales mas elementales en los vertebrados. Pero, ¿cómo ocurre éste proceso?

En el laboratorio de Sergei Kasparov en Londres se llevaron a cabo experimentos que demuestran que los astrocitos pueden modular el ritmo respiratorio a través de la liberación de gliotransmisores. Como se ilustra en la figura 4, los investigadores usaron un virus para infectar los astrocitos localizados en el centro respiratorio del tallo cerebral de ratas de laboratorio. El virus en este caso es simplemente usado como instrumento para expresar una secuencia de ADN denominada Katushka 2, que corresponde a una combinación de secuencias reguladoras y de codificación de una proteína que ha sido modificada por selección natural e ingeniería genética para responder, selectivamente, a la iluminación con luz azul. En otras palabras, los investigadores usaron un truco genético para controlar remotamente la liberación de gliotransmisores en astrocitos (el método es conocido bajo el nombre de optogenética). De esta manera se puede demostrar que la activación de astrocitos con un pulso de luz resulta en la liberación del gliotransmisor ATP, que actúa a través de receptores localizados en neuronas y por ende en la actividad del nervio frénico (que regula el ritmo respiratorio). Ya que la liberación de ATP es sensible a cambios de pH (que es un indicador de cambios en la composición de gases en la sangre), estos resultados sugieren que los astrocitos juegan un papel importante en el control del ritmo respiratorio, una de las conductas más elementales y esenciales. Pero relájese, tome un respiro, y reflexione acerca de las maravillas que ocurren en el cerebro, con la ayuda de las células gliales.

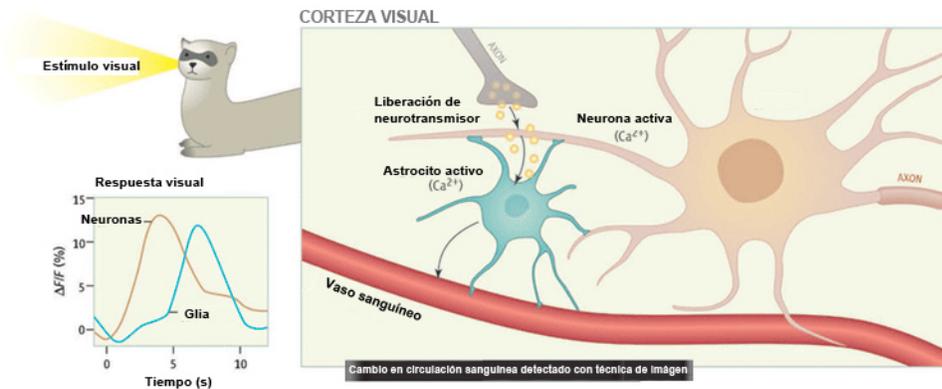


**Figura 1.** La presencia de glia fomenta la producción de sinapsis. En los paneles A y B se muestran micrografías de microscopía electrónica de sinapsis en cultivos de neuronas en la presencia o ausencia de astrocitos. No se observan diferencias estructurales entre estas condiciones. Sin embargo, en el panel C se demuestra que el número de sinapsis por célula es aproximadamente 5 veces mayor en presencia de células gliales. Figura modificada de Ullian y colaboradores (2001).

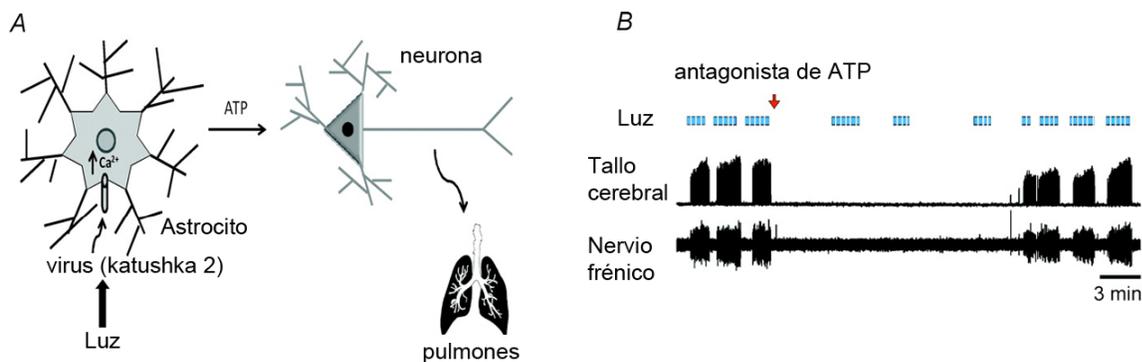


**Figura 2.** Células generadoras de glia nacen con sinapsis. A, ejemplo de una célula progenitora de células gliales en el proceso de división. B, registro electrofisiológico en el que se miden corrientes rápidas de tipo entrante, características de la comunicación sináptica. La posición del electrodo es indicada con líneas discontinuas en A. Figura modificada de Kukley y colaboradores (2008).

(2008).



**Figura 3.** Respuesta celular coordinada durante la estimulación visual en la corteza cerebral del hurón. En respuesta a un estímulo visual (medido en el cambio de la concentración intracelular de calcio,  $Ca^{2+}$ ) la actividad neuronal es transmitida a los astrocitos por medio de la liberación de neurotransmisores. La señal de calcio en astrocitos es muy parecida a la correspondiente señal de calcio en las neuronas, pero ocurre desfasada en el tiempo. La actividad astrocítica afecta el flujo sanguíneo, que es usado en técnicas no invasivas de medición de la actividad cerebral como la imagen por resonancia magnética. Figura modificada de Wolf y Kirchhoff (2008)



**Figura 4.** Control de la respiración por los astrocitos. A, esquema del experimento. Un virus es usado para expresar Katushka 2 en astrocitos del tallo cerebral. Al aplicar un pulso de luz azul, los astrocitos liberan ATP, que actúa en receptores neuronales, y por lo tanto, en el control del ritmo respiratorio. B, resultados de un experimento en el que se indican los pulsos de luz (en color azul), las respuestas en la actividad neuronal del centro respiratorio en el tallo cerebral, y la actividad correspondiente en el nervio frénico. Cuando una droga, que bloquea a los receptores de ATP, es aplicada, los pulsos de luz no logran activar a las neuronas, indicando que la liberación de ATP por los astrocitos es responsable de iniciar la actividad neuronal. Figura modificada de Figueredo y colaboradores (2011).

Esta contribución está basada en las siguientes referencias:

Kelly JP, and Van Essen DC. 1974. Cell structure and function in the visual cortex of the cat. *Journal of Physiology* 238:515-547.

Diamond MC, Scheibel AB, Murphy GM Jr, and Harvey T. 1985. On the brain of a scientist: Albert Einstein. *Experimental Neurology* 88:198-204.

Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS and Barres BA. 2001. Control of synapse number by glia. *Science* 291:657-661.

Dong WK, and Greenough WT. 2004. Plasticity of nonneuronal brain tissue: roles in developmental disorders. *Mental Retardation and Developmental Disability Research Reviews* 10:85-90.

Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, Mallowney CE, Hell JW, Agah A, Lawler J, Mosher DF, Bornstein P, and Barres BA. 2005. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 120:421-433.

Kukley M, Kiladze M, Tognata R, Hans M, Swandulla D, Schramm J, and Dietrich D. 2008. Glial cells are born with synapses. *FASEB Journal* 22:2957-2969.

Schummers J, Yu H, and Sur M. 2008. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science* 320:1638-1643.

Wolf F, and Kirchhoff F. 2008. Neuroscience. Imaging astrocyte activity. *Science* 320:1597-1599.

Ge WP, Zhou W, Luo Q, Jan LY, and Jan YN. 2009. Dividing cells maintain differentiated properties including complex morphology and functional synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 106:328-333.

Allen NJ, and Barres BA. 2009. Neuroscience: Glia – more than just brain glue. *Nature*, 457:675-677.

Bergles DE, Jabs R, and Steinhäuser C. 2010. Neuron-glia synapses in the brain. *Brain Research Reviews* 63:130-137.

Gourine AV, Kasymov V, Marina N, Tang F, Figueiredo MF, Lane S, Teschemacher AG, Spyer KM, Deisseroth K, and Kasparov S. 2010. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science* 329:571-575.

Figueiredo M, Lane S, Tang F, Liu BH, Hewinson J, Marina N, Kasymov V, Souslova EA, Chudakov DM, Gourine AV, Teschemacher AG, and Kasparov S. 2011. Optogenetic experimentation on astrocytes. *Experimental Physiology* 96:40-50.

Para averiguar más consulte las siguientes referencias electrónicas:

Instituto de Neurobiología, UNAM

(<http://www.inb.unam.mx/>)

Society for Neuroscience. Una sociedad científica interesada en entender el funcionamiento del sistema nervioso.

([www.sfn.org](http://www.sfn.org))

The long, strange journey of Einstein's brain. National Public Radio. (<http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=4602913>)

Optogenetics

(<http://en.wikipedia.org/wiki/Optogenetics>)

Neuroscience: illuminating the brain.

(<http://www.nature.com/news/2010/100505/full/465026a.html>)