

EL ASTROCITO: una estrella tras bambalinas

José L. Calderón Álvarez-Tostado y Gerardo Rivera Silva

Si se pregunta qué tipo de células predomina en el sistema nervioso central, la respuesta obvia e inmediata es que son las neuronas, pues sabemos que a través de ellas se transmiten los impulsos y señales nerviosas que regulan el funcionamiento de tareas tan simples como mover una extremidad o tan complejas como el razonamiento y las emociones. Suena lógico, ya que el cerebro humano cuenta con aproximadamente tres mil millones de neuronas.

Sin embargo, existe otro tipo de células que también forman parte del sistema nervioso central: se les denomina “glía” (del griego *glia*, pegamento) y superan en número a las neuronas a razón de diez a uno. Originalmente fueron descritas en 1846 por el médico y biólogo alemán Rudolf Virchow (1821-1902), quien las definió como células no nerviosas que constituían el “adhesivo” del cerebro. La *neuroglía* es el nombre genérico para diferentes tipos de células que desempeñan una variedad de labores clave para el funcionamiento neurológico, como cicatrización, revestimiento, intercambio metabólico, sostén estructural y defensa contra agresiones, entre otras.

Entre las células gliales más importantes están los *oligodendrocitos*, que producen mielina y envuelven a las fibras nerviosas, uniéndolas o separándolas entre sí; los *astrocitos*, que son los más numerosos, pues representan 85 por ciento de todas las células gliales, y llevan a cabo misiones fundamentales para el desarrollo y fisiología del sistema nervioso central; y por último las *microglías*, células en su mayoría de origen

no nervioso (un pequeño porcentaje sí lo es) y que aumentan en situaciones de inflamación o lesión para formar tejido cicatricial (Figura 1).

Es importante conocer la existencia y funciones de estas células, porque sin ellas las neuronas no podrían hacer nada por sí mismas; simplemente no serían útiles. En especial, hay una célula sin la cual la neurona no podría existir como tal: el astrocito. Su nombre se otorga dada la peculiaridad de su morfología: *astro* proviene del vocablo griego que significa “estrella”, ya que son células con apariencia estrellada por la gran cantidad de prolongaciones que irradian (Figura 2).

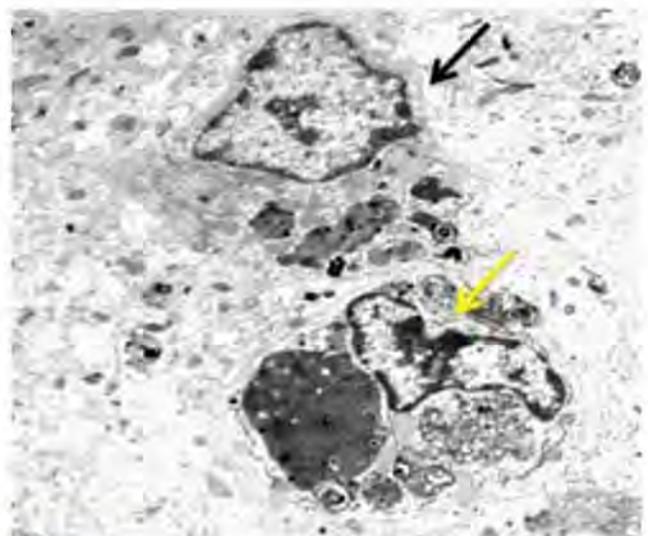
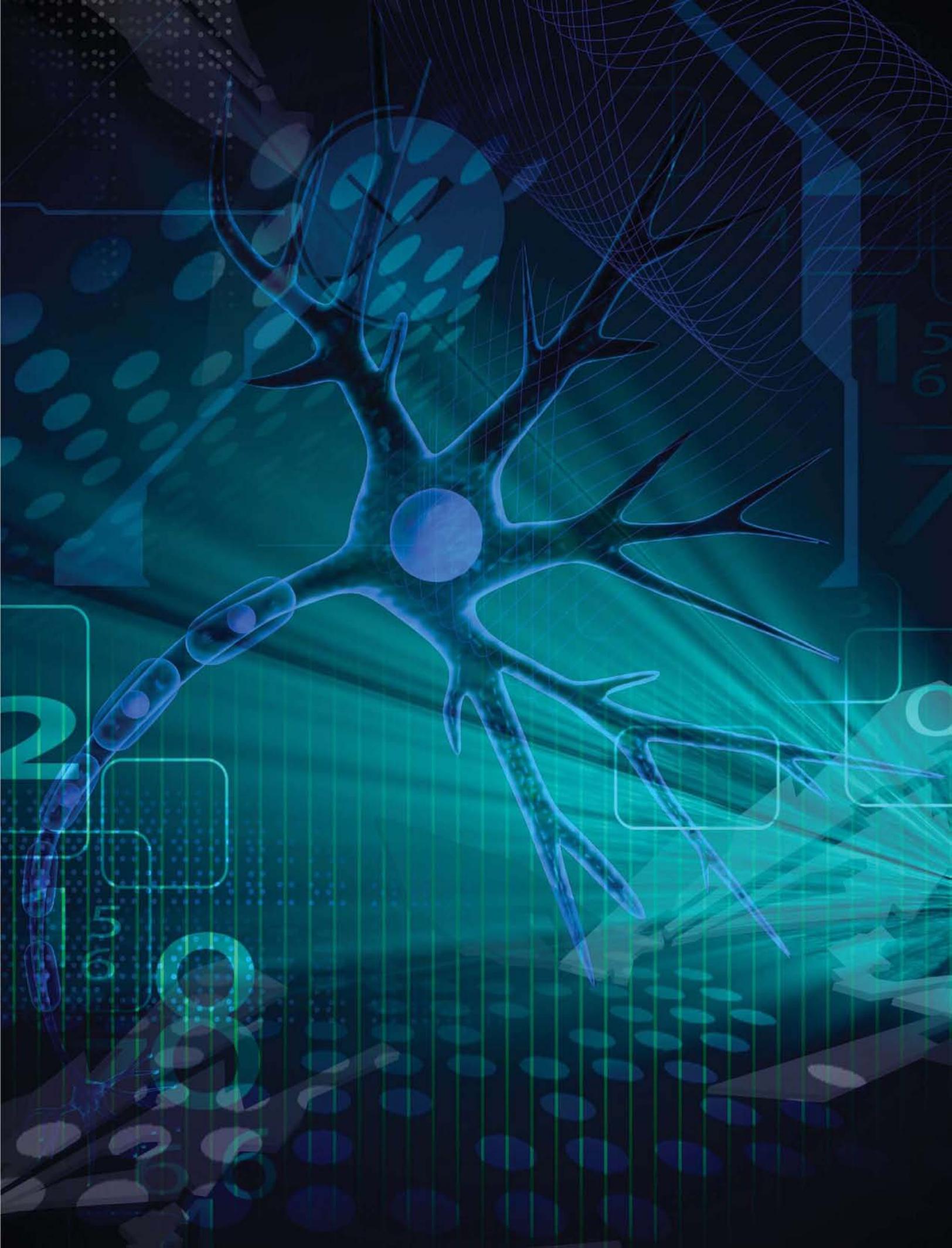


Figura 1. Imagen de microscopía electrónica del núcleo típico de un astrocito (flecha negra) y del núcleo de una célula de microglía (flecha amarilla), en proceso de fagocitar detritus celulares.



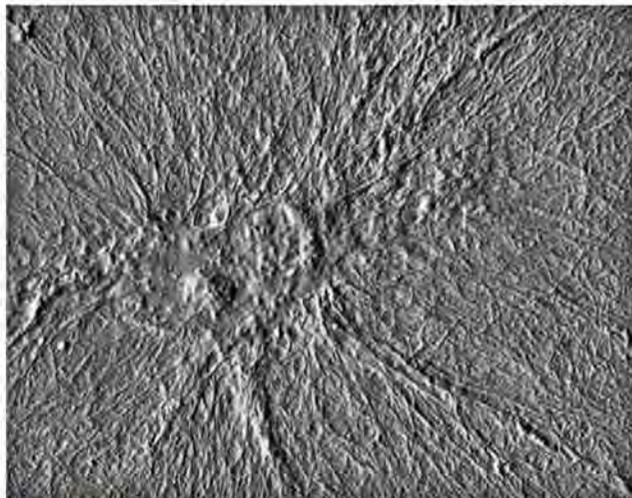


Figura 2. Astrocito protoplasmático, imagen obtenida por la técnica de crioprecipitado en plata. Se observan sus numerosas ramificaciones que le dan el aspecto "estrellado".

Funciones importantes

El astrocito está involucrado en aspectos clave que permiten a las neuronas realizar sus funciones. Son guías para la migración de neuronas de una parte del cerebro a otra, colaboran en la maduración y diferenciación neuronales, guían el crecimiento de axones y dendritas (las extremidades de las neuronas, que las conectan unas con otras), forman parte de la barrera hematoencefálica (cerco fisiológico que separa a la circulación general del sistema nervioso central), brindan nutrición, almacenan sustancias precursoras para la formación de neurotransmisores, regulan las concentraciones locales de iones que permiten la actividad eléctrica neuronal, regulan el flujo sanguíneo de las diferentes áreas del tejido nervioso y colaboran en la actividad sináptica, entre otras múltiples labores (Sofroniew y Vinters, 2010). Estudios científicos modernos dirigidos por el neurólogo mexicano Arturo Álvarez-Buylla, han demostrado que una variedad de astrocitos tienen el potencial de generar nuevas neuronas, ya que son células madre o precursoras; ello añade aún un poco más de complejidad al estudio de esta intrigante célula (Figura 3).

En años recientes se ha acumulado mucha evidencia que indica que existe una compleja interacción y comunicación entre los astrocitos y las neuronas. Los astrocitos poseen en su membrana proteínas conocidas como canales de sodio y potasio, que pueden evocar

potenciales de acción (ondas de descarga eléctrica que viajan a lo largo de la membrana), pero a diferencia de las neuronas, éstos no propagan las señales entre ellos. Sin embargo, eso no significa que sean fisiológicamente silenciosos. Uno de los hallazgos más relevantes al respecto es que los astrocitos presentan el mismo tipo de actividad de propagación de señales a través de calcio que el utilizado por las neuronas, *in vitro*, aunque no se ha demostrado que ocurra *in vivo*, pero no se descarta (Perea y Araque, 2002). Lo anterior ha incitado la curiosidad de pequeños grupos de neurocientíficos que han desviado su atención al estudio de este tipo de célula glial y su posible papel como modulador de la conducta humana, debido a que la actividad cerebral no debe seguir atribuyéndose solamente a la red de contactos entre neuronas, sino al circuito integrado de neuronas y neuroglía.

Hay que tener en cuenta que un astrocito promedio hace contacto con alrededor de 100 mil sinapsis

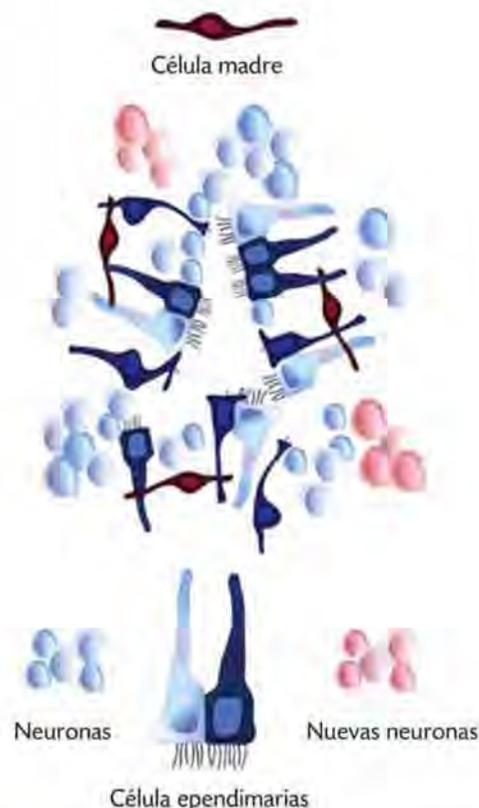


Figura 3. Representación de la zona subventricular en donde se encuentra un tipo especial de astrocitos que actualmente son catalogados como células madre.

(uniones entre neuronas) contiguas. Esto es, se entera de las señales que fluyen entre numerosos grupos de neuronas, y no conforme con saber lo que sucede, decide cuándo es necesario terminar el diálogo o continuar con el mismo. Lo anterior lo realiza liberando pequeñas cantidades de neurotransmisores como glutamato (aminoácido excitador), ácido gamma-aminobutírico (aminoácido inhibitorio), purinas (ATP y adenosina) y D-serina. Así es capaz de activar o inhibir el funcionamiento de la bomba de sodio para restaurar el gradiente de iones necesario para llevar a cabo la despolarización o repolarización de la membrana neuronal, base del impulso nervioso. Esa actividad también incide sobre la regulación de los niveles de calcio extra e intracelulares y la activación de receptores de glutamato en la membrana celular, que desencadena una serie de reacciones dentro de la neurona que le permiten coordinar el control de la sinapsis y decidir cuándo y cómo se conectan.

Otra estructura con la que las células astrocitarias también tienen interacciones son los vasos sanguíneos que irrigan al parénquima nervioso. Combinando la relación estructural que tienen los astrocitos con las neuronas, y a su vez con el sistema vascular, esto sugiere la presencia de una señalización bioquímica dinámica para integrar la actividad neuronal, y consecuentemente el control cerebrovascular. Cuando un astrocito detecta que existe actividad sináptica intensa en una región determinada del cerebro, se inicia una cascada de señalizaciones que dirigen el flujo sanguíneo cargado de oxígeno y nutrientes al área que en ese momento lo requiera. Este lenguaje dependerá de la liberación de sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico o histamina, o de vasoconstrictores como prostaglandinas, tromboxano A₂ y endotelinas, entre otros (Haydon y Carmignoto, 2006). Eso mejora la acción, ya que el metabolismo de las neuronas más activas se incrementa, y requieren de mayor flujo de nutrientes para trabajar adecuadamente. Otra parte del control que ejercen los astrocitos sobre el sistema vascular consiste en su participación en el establecimiento de la barrera hematoencefálica. En la constitución de dicha barrera, la astrogliá, por medio de “pies vasculares”, es la encargada de filtrar las sustancias (dependiendo de su polaridad y tamaño) que serán capaces de



penetrar en la masa encefálica y por tanto ejercer un efecto metabólico o farmacológico.

Una de las funciones que se le atribuye a la astrogliá, según se ha revelado recientemente, es la capacidad de dirigir a las neuronas a una región determinada del cerebro, así como ayudar a que desarrollen las características fisiológicas adecuadas para su desempeño (es decir, se diferencien). Principalmente durante el periodo de desarrollo embrionario, las células de la estirpe astrocitaria son las encargadas de dirigir, coordinar y especializar a las células progenitoras neurales para que al final adquieran su papel definitivo en el sistema nervioso central. También durante la vida adulta existe cierta producción de nuevas neuronas en el cerebro, las cuales requieren de la guía de los astrocitos para llegar a su destino final y subsecuentemente consolidar su diferenciación (Costa y colaboradores, 2010). Éste es un concepto nuevo y aún no bien estudiado en toda su extensión, pero que servirá en un futuro próximo para aplicar estrategias regenerativas en el sistema nervioso central.

Los astrocitos en la enfermedad

Durante años, la atención de científicos y médicos respecto a desórdenes neurológicos se ha centrado en el estudio fisiológico y patológico de la neurona. Sin embargo, ante la creciente ola de información científica sobre las propiedades de los astrocitos, sobrevie-

nen cuantiosas ideas sobre sus posibles papeles ante las lesiones cerebrales, ya sea por accidentes traumáticos, eventos vasculares cerebrales, infecciones, alteraciones metabólicas, estados epilépticos, desórdenes psiquiátricos o enfermedades neurodegenerativas como las de Alzheimer o de Parkinson.

Los astrocitos poseen una proteína estructural denominada *glial fibrilar acídica* (GFAP, por sus siglas en inglés), cuyas funciones aún no están establecidas con precisión, pero que ha servido para estudiar el comportamiento de estas células en estados patológicos. Por ejemplo, siempre que sucede una lesión en el sistema nervioso central en la que hay muerte neuronal, el número de astrocitos se incrementa inmediatamente en la región dañada (astrogliosis), y la expresión de la GFAP se eleva. Esto permite crear un ambiente neuroprotector que evita que continúe el daño hacia otras regiones, aunque impide la apropiada regeneración neuronal en la misma.

Cuando experimentalmente se ha eliminado la expresión de la GFAP y la *vimentina* (otra proteína estructural), la pérdida neuronal posterior a lesiones es mayor, aunque existe un incremento en el potencial para la regeneración. Contrariamente, cuando se aumenta

la expresión de GFAP, se observan comportamientos anormales y paradójicos posteriores a las lesiones. Esto sugiere que la población de astrocitos juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad y en la restauración de las funciones del sistema nervioso. Lo anterior se ha observado en modelos animales como los de la enfermedad de Parkinson, en los que luego de lesiones por 6-hidroxidopamina (agente tóxico) se incrementa la expresión de GFAP por parte de las células de la región afectada, y se observa que eso impide el desarrollo de nuevas neuronas (Maragakis y Rothstein, 2006). Si se pudieran desarrollar estrategias que permitieran controlar el comportamiento astrocitario ante este tipo de lesiones, probablemente se podría mejorar el tratamiento de diversas afecciones neurológicas.

Para poder lograr lo anterior, debe saberse que los astrocitos se subdividen en tres variedades, fundamentalmente: los *protoplasmáticos*, los *fibrosos* y los *mixtos*. En situaciones de enfermedad, los que se incrementan notablemente son los de tipo fibroso, que serán los encargados de reparar el tejido cicatricial, aunque dependiendo de la región afectada del cerebro y de la patología subyacente se pueden activar los astrocitos de las otras dos variedades (Figura 4).



Figura 4. La imagen muestra astrogliosis (GFAP en rojo) y microglia (lectinas en café) en el territorio del núcleo arcuato del hipotálamo y el tercer ventrículo posterior a una lesión inducida con glutamato, administrado por vía intraperitoneal en un ratón de 4 días de vida. Tinción con técnicas de inmunohistoquímica.

En enfermedades infecciosas, como en la *toxoplasmosis* (causada por el protozoo *Toxoplasma gondii*), se ha demostrado que los astrocitos se acumulan predominantemente alrededor del absceso infeccioso, y que juegan un papel primordial para evitar la extensión al resto del sistema nervioso central. También la activación no controlada de los astrocitos, como en casos de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede participar en la producción de secuelas neurológicas clínicamente significativas, como la aparición de demencia.

Ya que se ha reconocido que los astrocitos forman parte de la comunicación sináptica, teóricamente es posible que sus estados disfuncionales contribuyan a la aparición de patologías psiquiátricas. Por ejemplo, se han realizado experimentos en animales en los que la disrupción de la bomba de sodio-potasio provoca la aparición de ansiedad y dificultad para ubicarse en el espacio (Seifert y colaboradores, 2006). Igualmente, como los astrocitos influyen en las funciones sinápticas del sistema de recompensa, puede resultar alterado el circuito, favoreciendo la tendencia a la drogadicción.

Cabe mencionar que el origen de la mayor parte de tumores que se presentan en el sistema nervioso

central es de origen astrogliar, lo que nos obliga a tornar nuestra mirada hacia el estudio de estas intrigantes células y a conocer detalladamente su comportamiento.

¿Blanco para tratamientos médicos?

La investigación en el campo de las neurociencias ha propuesto utilizar al astrocito como blanco terapéutico para el tratamiento de múltiples afecciones del sistema nervioso central.

Se han identificado algunos de los mecanismos moleculares que desencadenan la astrogliosis; por tanto, si se incide sobre moléculas específicas que se incrementan en ciertas alteraciones neurológicas, se podría controlar o reducir esos procesos, y favorecer la regeneración del tejido nervioso. También se han intentado trasplantes de astrocitos modificados genéticamente y otros tipos de células progenitoras, como las de la glía envolvente, para desempeñar funciones específicas, como producir factores de crecimiento para mejorar estados neurodegenerativos y favorecer la multiplicación neuronal (Figura 5).

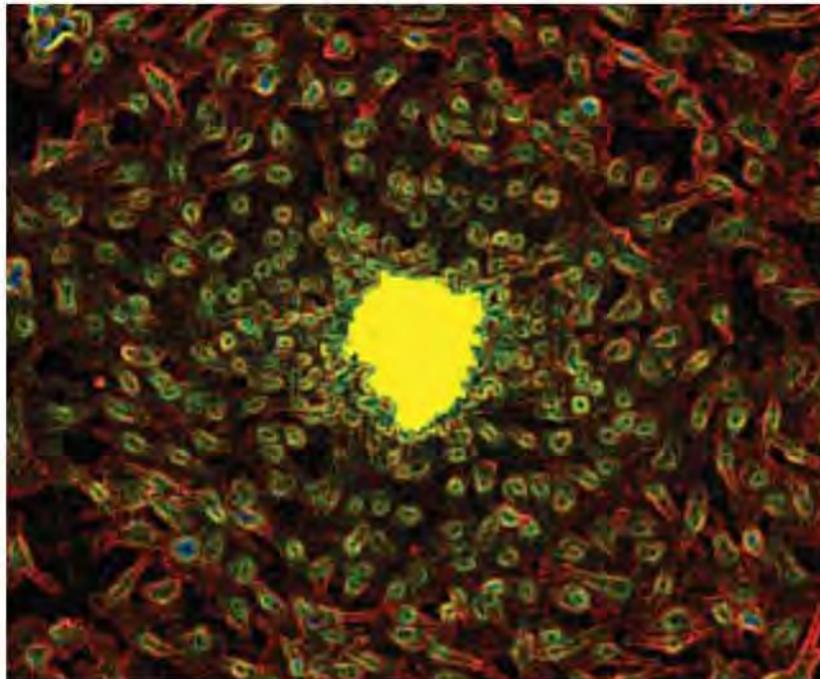


Figura 5. Imagen de una neuroesfera (amarillo) obtenida a partir de un astrocito aislado de la zona subventricular.

Sin embargo, aún falta camino por recorrer en el sendero que lleva a la aplicación de medicamentos o sustancias que actúen sobre el comportamiento de los astrocitos. Para ello, se requiere conocer a profundidad su fisiología y sus delicadas interacciones con el resto del sistema nervioso.

Conclusiones

Para pensar sobre la complejidad del sistema nervioso, ya no basta únicamente con conocer el proceder del entramado neuronal; habrá ahora que sumar y comprender las injerencias que puede tener la glía sobre la fisiología neurológica.

No será suficiente con entender a la sinapsis como un diálogo entre neuronas, sino como un debate que cuenta con moderadores que añaden claridad a los mensajes. Nos quedaríamos cortos si pensáramos que las afecciones nerviosas afectan exclusivamente a la neurona, y que el resto de las células son sólo espectadores pasivos ante la enfermedad.

Hay que voltear nuestra vista hacia los desdeñados astrocitos y demás miembros integrantes de la neuroglía para poder comprender los grandes misterios que encierra el cerebro humano, y a su vez colaborar con el descubrimiento de nuevos métodos y habilidades que permitan discernir y dirigir el comportamiento de dichas células para mejorar la calidad de la vida humana.



José Luis Calderón Álvarez-Tostado es médico cirujano por la Universidad Panamericana. Actualmente trabaja como investigador asociado en el Instituto de Bionanotecnología de la Northwestern University en Chicago, Illinois. Su campo de investigación comprende a la enfermedad de Parkinson y las estrategias regenerativas en neurociencias.

tostado@northwestern.edu

Gerardo Rivera Silva es médico por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, diplomado en biología molecular por el Instituto Pasteur de París, Francia; doctor en neurociencias por la Universidad de Salamanca, en España, y tiene estudios posdoctorales en biotecnología en la Universidad Laval en Québec, Canadá. Actualmente es científico invitado en el Instituto de Bionanotecnología en Medicina de la Universidad Northwestern en Chicago.

grivera@up.edu.mx

Lecturas recomendadas

- Costa, M. R., M. Götz y B. Berninger (2010), "What determines neurogenic competence in glia?", *Brain Res. Rev.* 63(1-2):47-59.
- Haydon, P. G. y G. Carmignoto (2006), "Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling", *Physiol. Rev.* 86:1009-1031.
- Maragakis, N. J. y J. D. Rothstein (2006), "Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease", *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2(12):679-689.
- Perea, G. y A. Araque (2002), "Communication between astrocytes and neurons: a complex language", *J. Physiol.* 96:199-207.
- Seifert, G., K. Schilling y C. Steinhäuser (2006), "Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective", *Nat. Rev. Neurosci.* 7:194-206.
- Sofroniew, M. V. y H. V. Vinters (2010), "Astrocytes: biology and pathology", *Acta Neuropathol.* 119:7-35.