La glía, el pegamento de las ideas

Daniel Reyes-Haro, Larissa Bulavina y Tatyana Pivneva

La glía es el grupo de células del sistema nervioso más abundante en el cerebro. Sin embargo, durante mucho tiempo se le consideró sólo como un elemento de soporte neuronal, que no cumplía ninguna función importante. Hoy se sabe que la glía participa en la formación, operación y modulación de los circuitos sinápticos. En consecuencia, los estudios recientes nos presentan a la glía como un elemento fundamental para investigar y conocer sobre la fisiología del sistema nervioso central.

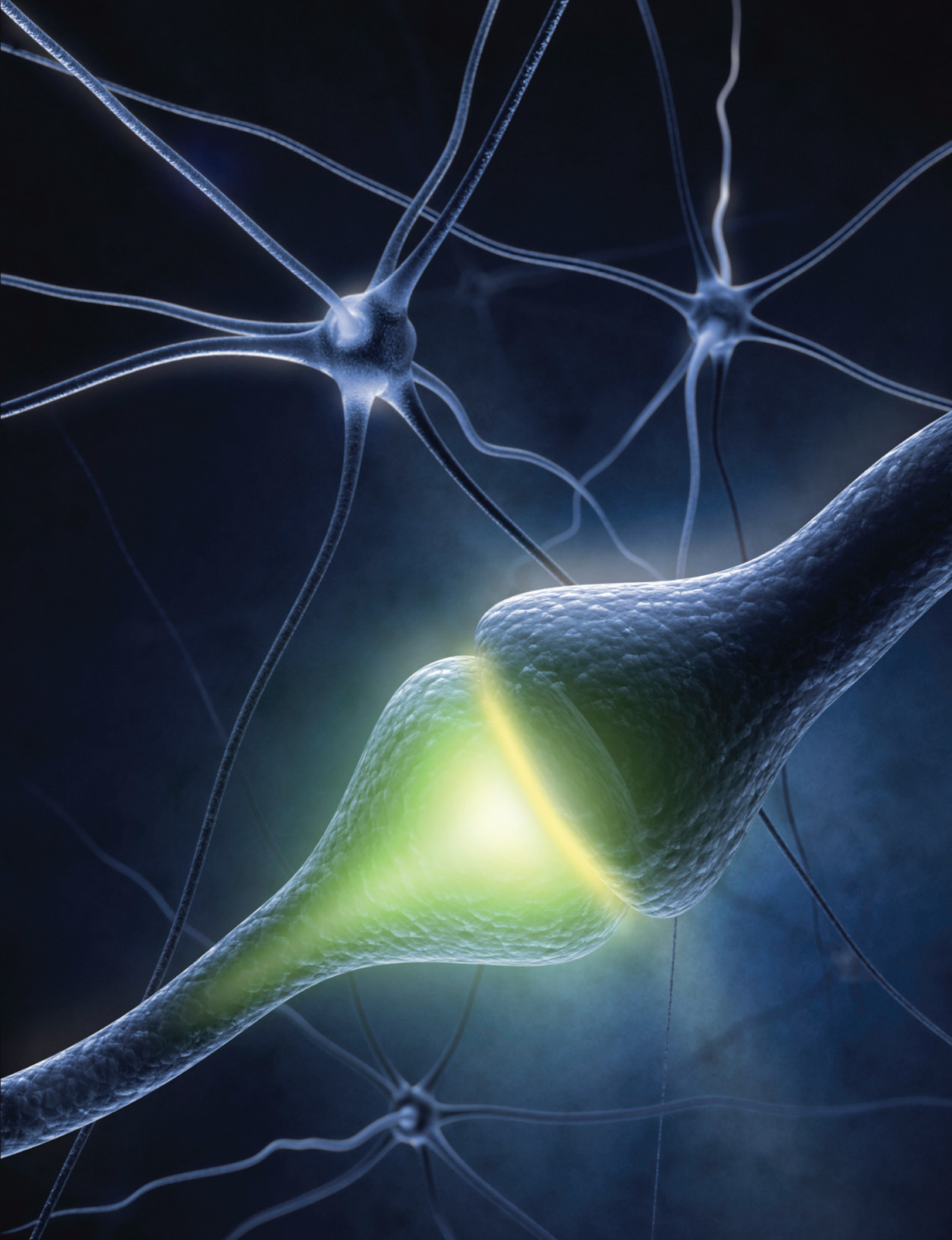
Introducción

La memoria, la conciencia, los pensamientos y la creatividad son atributos asociados al cerebro. Este órgano es el constituyente principal del sistema nervioso central; a través de sus distintas regiones integra la información de nuestro entorno para analizarla, procesarla y elaborar respuestas.

Por ello, uno de los retos más apasionantes de la neurobiología actual es saber cómo funciona el cerebro humano. El poder cognitivo de nuestro cerebro es único, e implica la participación de redes de células nerviosas que incluyen a las neuronas, una de las poblaciones celulares más importantes del sistema nervioso central.

Las neuronas sólo representan una fracción de las células del cerebro humano (Allen y Barres, 2009). No obstante, lo que conocemos sobre el funcionamiento del sistema nervioso central está fundamentado en la doctrina neuronal, que asume que las redes neuronales representan el único sustrato de cognición. Las neuronas tienen la habilidad de comunicarse entre sí de manera rápida y eficiente a través de señales eléctricas o químicas que se traducen en forma de potenciales de acción. Todas las células nerviosas que no producen potenciales de acción están agrupadas en lo que se conoce como glía (del griego *glía*, "unión o pegamento").

Fue el médico alemán Rudolf Virchow quien acuñó el término "neuroglía", en 1858, para referirse al "pegamento del cerebro" que se ubicaba entre las neuronas y las mantenía unidas. Actualmente se presta mucho mayor atención a este grupo de células nerviosas, que constituyen más de la mitad del cerebro humano (Allen y Barres, 2009). La fisiología neuronal se relaciona con la de la glía; por ello, el estudio integral del sistema nervioso central debe comprender el estudio de las interacciones neurona-glía. Así, hoy es claro que el estudio de las redes neuronales sólo nos brinda una visión limitada del funcionamiento del cerebro, ya que están embebidas en una red mayor y probablemente más compleja formada por la glía.



Glía y evolución

La glía está presente desde los invertebrados más simples hasta los humanos. La proporción glía-neurona se incrementa con el tamaño del cerebro. Así, los nemátodos (gusanos) poseen un porcentaje bajo de glía, mientras que en la mosca de la fruta representa aproximadamente el 25 por ciento de las células del sistema nervioso central. En el cerebro del ratón este porcentaje se incrementa hasta el 65 por ciento, mientras que en el cerebro humano y en el elefante la glía podría representar más del 90 por ciento de las células nerviosas. La evolución indica que la glía se diversificó y se especializó a tal grado que resulta esencial para el funcionamiento neuronal.

Tipos de glía

La glía es un grupo heterogéneo de células nerviosas que cumplen funciones diversas en la fisiología del cerebro. Con base en su morfología, fisiología y localización en el cerebro podemos identificar los siguientes principales tipos de glía: a) microglía; b) oligodendroglía; c) glía NG2; y, d) astroglía. Las células gliales y las neuronas tienen un mismo origen embrionario pues derivan del neuroectodermo. La microglía es la excepción, pues tiene un origen mesodérmico.

Microglía

El cerebro cuenta con un sistema inmunitario, al igual que el resto del cuerpo. Los linfocitos presentes en el torrente sanguíneo alcanzan cualquier tejido en el cuerpo a través de los vasos sanguíneos. Sin embargo, el cerebro es la excepción, ya que la barrera hematoencefálica impide el paso de los linfocitos; su entrada al sistema nervioso central puede resultar nociva para el cerebro. Por ello, se requieren células especiales que se ocupen de proporcionar inmunidad al cerebro; la microglía cubre esa función.

La microglía se encarga de vigilar que el cerebro conserve su integridad, al reaccionar de manera inmediata ante cualquier daño que se produzca. En caso de infección, la microglía combate a los organismos nocivos, fagocitándolos y removiendo también las células muertas. La microglía, incluso, puede participar en la remodelación sináptica durante el desarrollo del sistema nervioso central, al remover conexiones inapropiadas. Adicionalmente, la microglía se vuelve activa en enfermedades neurodegenerativas; si esto es benéfico o nocivo es todavía materia de debate y de investigación (Kettenmann y colaboradores, 2013).

Oligodendroglía

El papel fundamental de este tipo de glía es facilitar la comunicación eléctrica entre las neuronas. La oligodendroglía comprende a los oligodendrocitos, que se ubican en el sistema nervioso central; las células de Schwann, que están presentes en el sistema nervioso periférico, son como los representantes de la oligodendroglía en los nervios periféricos. Ambos tipos gliales producen *mielina*, una lipoproteína que envuelve a los axones de las neuronas y hace más eficiente la comunicación neuronal, al acelerar la conducción eléctrica de los impulsos nerviosos.

Existen tres tipos de oligodendrocitos, de acuerdo con su ubicación entre los componentes del sistema nervioso central: perineuronales, perivasculares e interfasciculares. Adicionalmente, la oligodendroglía contribuye al soporte metabólico necesario para el adecuado funcionamiento axonal (Lee y colaboradores, 2012). Cuando los oligodendrocitos o las células de Schwann se enferman, se presenta un déficit metabólico y en la producción de mielina, lo que conlleva a una desmielinización de los axones. Las consecuencias de la desmielinización y el déficit metabólico de la oligodendroglía produce problemas cognitivos y motores, como los que se presentan en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple o las leucodistrofias.

Glía NG2

Anteriormente se pensaba que los contactos sinápticos se daban sólo entre neuronas. Sin embargo, la evidencia anatómico-funcional de que existían contactos sinápticos neurona-glía se consolidó en la década pasada.

Las células gliales identificadas como postsinápticas son las precursoras de los oligodendrocitos, que se distinguen de los otros tipos de células gliales porque

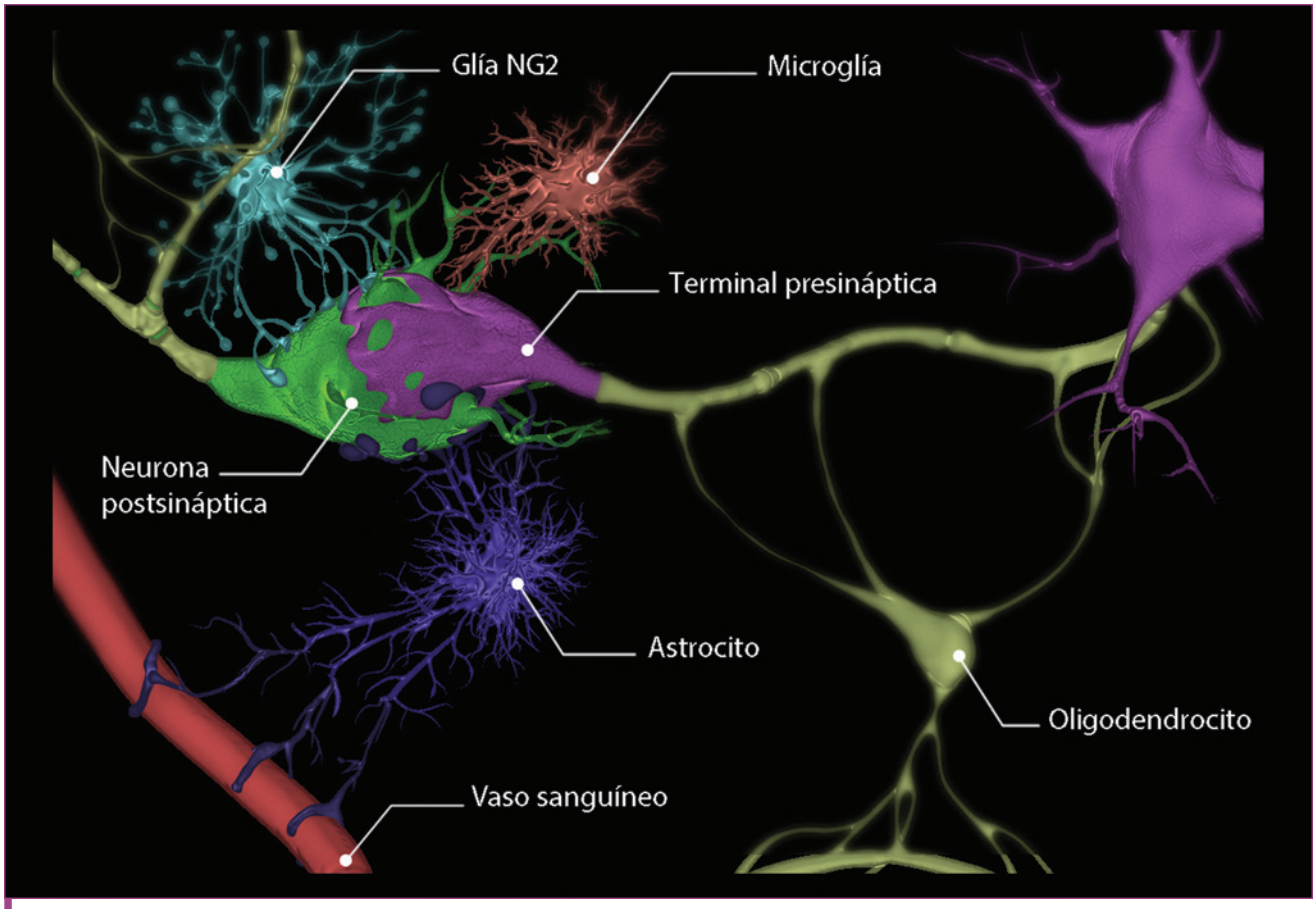


FIGURA 1. Las células del cerebro. El cerebro consta, además de las neuronas, de la glía. Las células gliales incluyen principalmente a la microglía, oligodendrocitos, astrocitos y glía NG2. La microglía representa el sistema inmunitario del cerebro. Los oligodendrocitos producen la mielina que envuelve a los axones para permitir una comunicación neuronal eficiente. Los astrocitos contactan a los vasos sanguíneos y las sinapsis detectan la actividad neuronal y liberan gliotransmisores para modular la actividad cerebral.

producen la proteína de membrana NG2. La glía NG2 constituye del 5 al 8 por ciento del total de células del sistema nervioso central y es probablemente el tipo glial del que menor información se dispone.

El papel que juega la glía NG2 en la fisiología del cerebro es controvertido, por lo que es campo fértil de estudio para la neurobiología (Bergles y colaboradores, 2010). Inicialmente, las células gliales NG2 se clasificaron como precursoras de los oligodendrocitos. Sin embargo, estudios posteriores presentaron evidencia de que la glía NG2 podría participar en la formación de neuronas y astrocitos. Otro estudio reportó que sólo pueden generar oligodendrocitos. Para avivar aún más la controversia, un estudio reciente sugiere que la glía NG2 no sólo produce oligodendrocitos y astrocitos, sino también un tipo de glía radial exclusiva del cerebelo: la glía de Bergmann (Chung y colaboradores, 2013). De esta manera, la controversia de la glía NG2 como precursora de distintos tipos de células nerviosas persiste, y el significado funcional de los contactos sinápticos que recibe sigue siendo intrigante.

Astroglía

La astroglía comprende a los astrocitos, las células ependimales y la glía radial. Una característica que tienen en común es la presencia de proteína ácido gliofibrilar (GFAP), expresada en el citoesqueleto.

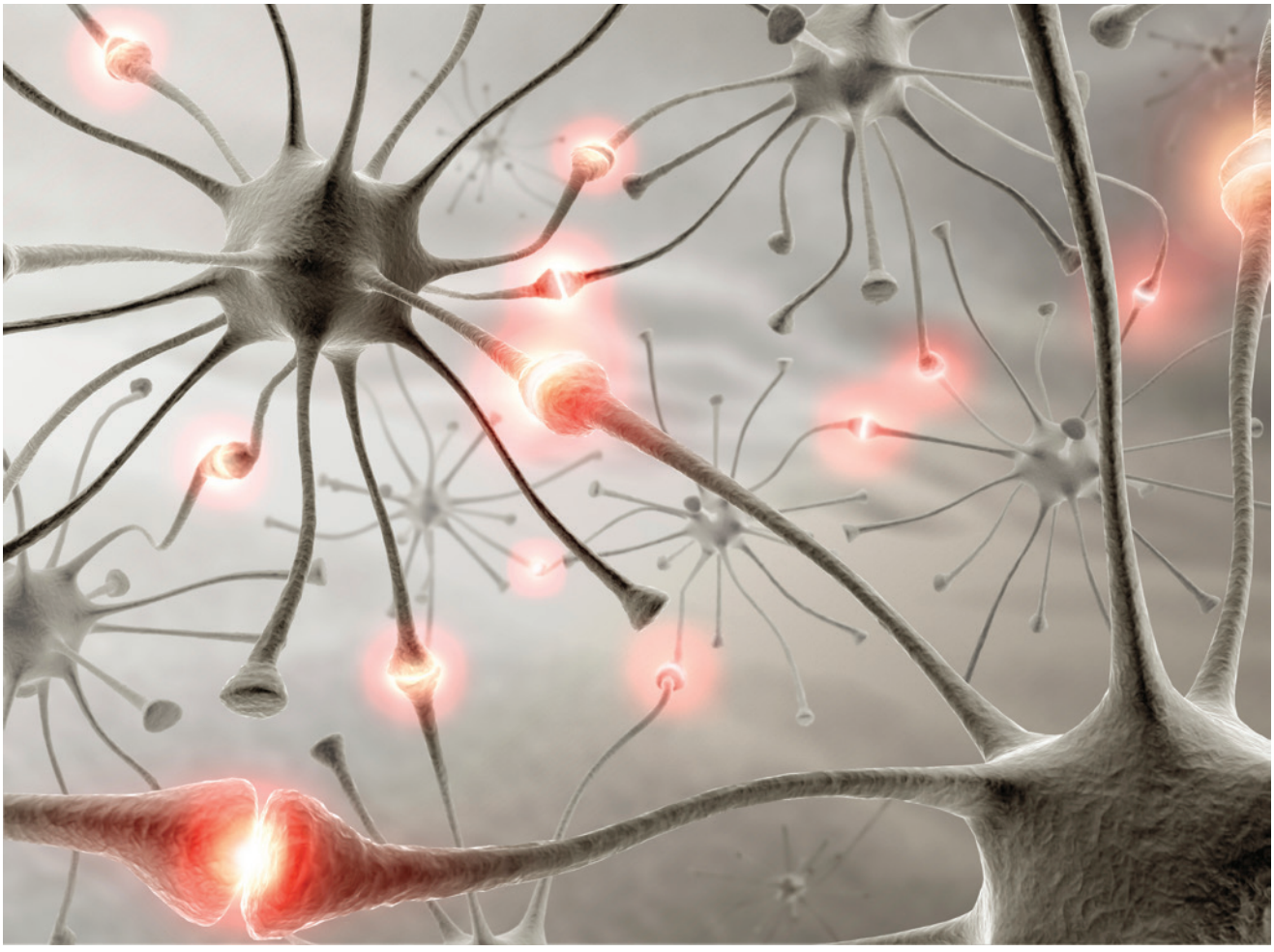
La palabra astrocito significa "célula en forma de estrella". Este nombre, acuñado por Michael von Lenhossek en 1891, se basa en su morfología. Los astrocitos regulan la homeostasis del cerebro, al proveer

energía y sustratos para la neurotransmisión, y participan activamente en la fisiología de la sinapsis tripartita. Los astrocitos fueron subclasificados en protoplasmáticos y fibrosos por Rudolf Albert von Kölliker y William Lloyd Andriezen en 1889 y 1893, respectivamente: los astrocitos fibrosos se ubican principalmente en la sustancia blanca, y están asociados a los axones; los astrocitos protoplasmáticos, asociados a los somas neuronales y las sinapsis, están presentes principalmente en la sustancia gris. En el pasado se pensaba que el papel de los astrocitos se restringía a la remoción de los neurotransmisores del espacio sináptico, lo que permitía una señalización precisa. Sin embargo, estudios recientes indican que los astrocitos tienen actividad neurogénica e incluso participan en la formación de las sinapsis y modulan la actividad sináptica gracias a una comunicación bidireccional con las neuronas (Perea y colaboradores, 2009; Kriegstein y Álvarez-Buylla, 2009). Estos descubrimientos invitan a investigar sobre el papel de la glía en el procesamiento de la información, atributo que se pensaba exclusivo de las neuronas.

Redes gliales

Los sustratos metabólicos que permiten que el cerebro funcione correctamente requieren ser movilizados con eficiencia. La glía lleva a cabo esta tarea al formar redes a través de conexiones establecidas con proteínas conocidas como *conexinas*. Las conexinas forman uniones comunicantes, y a través de ellas las moléculas como el lactato o el calcio son movilizadas en la red glial del cerebro (Escartin y Rouach, 2013).

Las redes gliales son funcionalmente excitables gracias a los incrementos intracelulares de calcio, que pueden propagarse a través de las uniones comunicantes en forma de ondas de calcio. Por tanto, la glía es



excitable, y gracias a que presentan canales iónicos y receptores de neurotransmisores, pueden detectar la actividad neuronal (Perea y colaboradores, 2009).

Gliotransmisión: respuesta y modulación de la actividad neuronal

La sinapsis tripartita es una estructura formada por elementos neuronales y gliales que constituye la base de la comunicación nerviosa y el procesamiento de la información (Perea y colaboradores, 2009). Los astrocitos participan activamente en la sinapsis tripartita, monitoreando y respondiendo a la actividad sináptica que se produce. Un solo astrocito es capaz de contactar con miles de sinapsis neuronales. En consecuencia, las sinapsis no sólo constan de las neuronas pre y postsináptica, sino de los procesos (prolongaciones celulares) astrocíticos que la envuelven. Otro punto interesante es que los astrocitos poseen dominios funcionales que responden independientemente a distintos neurotransmisores, lo que les permite discriminar la actividad neuronal proveniente de distintas regiones del cerebro. Esta información es procesada por el astrocito, que puede modular la actividad neuronal liberando gliotransmisores como D-serina, glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), trifosfato de adenosina (ATP) o adenosina.

Una función muy importante de los astrocitos está relacionada con la regulación del paso de sustancias del torrente sanguíneo al parénquima cerebral y viceversa; contribuyen así al establecimiento de la barrera hematoencefálica, a través de las terminaciones perivasculares de sus prolongaciones celulares.

Glía y resonancia magnética

Los astrocitos regulan el flujo sanguíneo a través de sus procesos, que establecen contacto directo con los vasos sanguíneos y las neuronas. De esta manera, cuando los astrocitos detectan un incremento regional en la actividad neuronal, se comunican con los vasos sanguíneos para incrementar el flujo de sangre que pueda sustentar dicha actividad con el suministro de oxígeno y glucosa.

Estos cambios en el flujo sanguíneo cerebral constituyen la base de los estudios de visualización por resonancia magnética funcional (Iadecola y Nedergaard, 2007). Los astrocitos representan el fundamento funcional de estos estudios, puesto que incorporan el oxígeno y la glucosa para producir metabolitos energéticos como el lactato. El lactato es exportado hacia las neuronas para que éstas lo conviertan en piruvato, materia prima que les permitirá fabricar ATP, la molécula energética por excelencia que utilizan las células para sustentar su actividad metabólica. Los procesos de memoria y aprendizaje requieren de una actividad metabólica adecuada para concretarse (Suzuki y colaboradores, 2011).

La glía y su actividad neurogénica

La glía radial o aldainoglía representa un tipo de astrocitos especializados y está presente en dos regiones del cerebro adulto de los vertebrados: la retina, en donde encontramos a la glía de Müller, y el cerebelo, que cuenta con la glía de Bergmann. Sin embargo, durante el desarrollo del sistema nervioso central la glía radial tiene una distribución amplia y abundante: sus proyecciones sirven como cables guía o andamios que permiten la migración de precursores neuronales a las distintas regiones del cerebro.

La glía radial comparte un gran número de características con los astrocitos, como la expresión de proteínas del citoesqueleto (GFAP) y de membrana (receptores y transportadores de neurotransmisores como glutamato y ácido gamma-aminobutírico). Además, experimentos recientes con técnicas de biología molecular y celular permitieron establecer que la progenie de la glía radial incluía neuronas y astrocitos (Kriegstein y Álvarez-Buylla, 2009). Este potencial de la glía radial como precursor neurogénico podría ser importante en el campo clínico.

Por otra parte, en el pasado se creía que en el cerebro adulto no había formación de nuevas neuronas. Sin embargo, estudios recientes indican que hay formación de nuevas neuronas en dos regiones del sistema nervioso central: el hipocampo y el bulbo olfatorio. Las células pluripotenciales que originan nuevas neuronas se ubican en la zona subgranular del giro dentado, así como en la zona subventricular de los ventrículos laterales, respectivamente. Curiosamente, las células pluripotenciales

poseen características de glía radial, como la expresión de GFAP y la nestina, ambas proteínas que forman filamentos intermedios en el citoesqueleto de la glía. Asimismo, la expresión de factores de transcripción como Pax6 parece ser crucial para producir nuevas neuronas a partir de astrocitos o glía radial (Kriegstein y Alvarez-Buylla, 2009).

En conjunto, estos descubrimientos invitan a replantear el papel que juega la glía en la fisiología del sistema nervioso central. En diversas neuropatologías se comienzan a describir las alteraciones funcionales que se presentan en la glía y cómo esto impacta el funcionamiento neuronal. Actualmente, los estudios de neurobiología abordan las interacciones neurona-glía como aspecto fundamental para avanzar en el conocimiento de la fisiología del cerebro; algo nada descabellado, si consideramos que las células nerviosas más abundantes en el cerebro humano son las células gliales.

Daniel Reyes Haro es biólogo y doctor en ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hizo estudios postdoctorales en el Centro Max Delbrück de Berlín, Alemania. Actualmente es investigador en el Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla. Su línea de investigación es la fisiología de la glía y sus interacciones con las neuronas.
dharo@unam.mx

Larissa Bulavina es doctora en neurociencias egresada del Programa Internacional de Neurociencias del Centro Max Delbrück en Berlín, Alemania. Actualmente trabaja como escritora científica y realiza animaciones en 3D en el Instituto de Mecanobiología en Singapur.
larisab@mechanobio.info

Tatyana Pivneva es profesora-investigadora en el Instituto de Fisiología Bogomoletz, de la Academia Nacional de Ciencias de Ucrania. Su línea de investigación es la fisiología de la glía y sus interacciones con las neuronas.
tpivneva@yahoo.com

Lecturas recomendadas

Allen, N. J. y B. A. Barres (2009), "Glia – more than just brain glue", *Nature*, 457, 675-677.

Bergles, D. E., R. Jabs y C. Steinhauser (2010), "Neuron-glia synapses in the brain", *Brain research reviews* 63, 130-137.

Chung, S. H., F. Guo, P. Jiang, D. E. Pleasure y W. Deng (2013), "Olig2/Plp-positive progenitor cells give rise to Bergmann glia in the cerebellum", *Cell death dis*. (en prensa).

Escartin, C. y N. Rouach (2013), "Astroglial networking contributes to neurometabolic coupling", *Front neuroenergetics*, 5, 4 .

Iadecola, C. y M. Nedergaard (2007), "Glial regulation of the cerebral microvasculature", *Nature neuroscience*, 10, 1369-1376.

Kettenmann, H., F. Kirchhoff y A. Verkhratsky (2013), "Microglía: new roles for the synaptic stripper", *Neuron*, 77, 10-18.

Kriegstein, A., y A. Álvarez-Buylla (2009), "The glial nature of embryonic and adult neural stem cells", *Annual review of neuroscience*, 32, 149-184.

Lee, Y., B. M. Morrison, Y. Li, S. Lengacher y colaboradores (2012), "Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration", *Nature*, 487, 443-450.

Perea, G., M. Navarrete y A. Araque (2009), "Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information", *Trends neurosci*. 32, 421-431.

Suzuki, A., S. A. Stern, O. Bozdagi y colaboradores (2011), "Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation", *Cell*, 144, 810-823.