

Ciencia&amp;Conciencia 2018: 47-51

(Recibido: abril de 2018,  
Aprobado: junio de 2018)

(Artículo de Revisión)

## Las neuroglías y su relación con las enfermedades neurodegenerativas

CELMINA NGUEVE LURDES CHIVAVA<sup>1</sup>, MSc. LIC. ZULEMA RAMÍREZ CARMENATE<sup>2</sup>,  
DRA.C. LUCÍA GONZÁLEZ NÚÑEZ<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de segundo año de Medicina. Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias morfológicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

### RESUMEN

Las neuroglías representan el grupo de células del sistema nervioso más abundante en el cerebro. Sin embargo, durante mucho tiempo se les consideró solo como un elemento de soporte neuronal. Hoy se sabe que las neuroglías participan en la formación, operación y modulación de los circuitos sinápticos, entre otras funciones. Están estrechamente vinculadas a los factores de progresión de las enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad, se presta mayor atención a este grupo de células, que constituyen más de la mitad del cerebro humano. El conocimiento de su estructura y su fisiología mejora la comprensión de las funciones de las células gliales en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. En este trabajo de revisión de ocho referencias bibliográficas, se describen las funciones de las microglías y los astrocitos en el Sistema Nervioso Central y se explica el papel de estas glías en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

**Palabras clave:** neuroglías; neurodegeneración; poda sináptica; neuroinflamación.

### INTRODUCCIÓN

Las neuroglías (glías) están presentes desde los invertebrados más simples hasta los humanos. La proporción glía-neurona se incrementa con el tamaño del cerebro. Las neuroglías representan el grupo de células del sistema nervioso más abundante en el cerebro. Sin embargo, durante mucho tiempo se les consideró solo como un elemento de soporte neuronal. Hoy se sabe que las neuroglías participan en la formación, operación y modulación de los circuitos sinápticos, entre otras funciones (1-3). En consecuencia, los estudios recientes nos presentan a las glías como un elemento fundamental para investigar y conocer sobre la fisiología del Sistema Nervioso Central (SNC). 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 (1-3). Todas las células del tejido nervioso 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 "neuroglia" en 1858, para referirse al "pegamento del cerebro" que se ubicaba entre las neuronas y las mantenía unidas. Actualmente, se presta mayor atención a este grupo de células nerviosas, que constituyen más de la mitad del cerebro humano (1).

El cerebro es el constituyente principal del SNC; 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 y las glías, una de las poblaciones celulares importantes del SNC (1,2).

Este trabajo de revisión resulta de gran importancia en la actualización de los conocimientos acerca de las funciones que se le adjudican a las neuroglías, y a su relación con el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

Los autores presentan como objetivos: describir las funciones de las microglías, oligodendrocitos y astrocitos en el Sistema Nervioso Central y explicar el papel de las microglías y los astrocitos en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

### DESARROLLO

El tejido nervioso consta de dos tipos celulares con diferencias morfológicas y funcionales: neuronas y neuroglías. Las neuroglías desempeñan un papel importante desde varios puntos de vista en el desarrollo y organización del sistema nervioso: responden a las alteraciones en la homeostasis, producen mielina, constituyen células de sostén, participan en la poda sináptica en la cual un gran número de sinapsis que se forman en el SNC son eliminadas, mientras que un subconjunto de sinapsis se mantienen y se fortalecen, en el metabolismo cerebral, entre otras funciones (1-4).

Las glías constituyen un grupo heterogéneo de células del tejido nervioso. En relación a su morfología, fisiología y localización en el cerebro, se pueden identificar varios tipos de glía como: la microglía, la oligodendroglía, la glía NG2 y la astrogliá.

## Microglías

El cerebro cuenta con un sistema inmune, 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 SNC puede resultar nociva para el cerebro (1,4). Por ello, se requieren de células especiales que se ocupen de proporcionar inmunidad al cerebro: la microglía es responsable de esa función.

Por otra parte, son las células inmunes residentes en el SNC que principalmente median la inmunidad innata. Son reguladoras cruciales del desarrollo del cerebro y de su homeostasis. Se derivan del saco vitelino y van a residir al cerebro durante su desarrollo; y en el cerebro adulto se autorenewan a partir de células progenitoras en el SNC. Normalmente, están en estado quiescente, durante el cual pueden procesar muestras de su ambiente inmediato varias veces por segundo. Fagocitan los desechos celulares y a las neuronas apoptóticas. Ellas establecen interacciones con las neuronas durante condiciones fisiológicas normales y regulan la formación y maduración de los circuitos neuronales a través de la "poda sináptica" (5).

Otra de las funciones interesantes de las microglías es que, en todas las etapas del desarrollo del cerebro, los circuitos neuronales están constantemente monitoreados por las microglías, a través de mecanismos que incluyen el contacto directo como la liberación de factores solubles, lo cual garantiza la homeostasis del cerebro (3).

Responden inmediatamente a alteraciones en la homeostasis por estímulos nocivos al inducir una respuesta inmune que consiste en una sobrerregulación de moléculas inflamatorias y de factores neurotróficos. A través de esta respuesta inmune, se protege la apropiada funcionalidad cerebral y remueve las células dañadas que se producen luego de un daño agudo. Pero si el mismo persiste, se prolonga la activación de las microglías y se instaura una inflamación crónica. Adicionalmente, la microglía se vuelve activa en enfermedades neurodegenerativas (1,6).

## Oligodendroglía

Los oligodendrocitos se ubican en el SNC. Los mismos son productores de 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 SNC: perineuronales, perivasculares e interfasciculares. La oligodendroglía contribuye al soporte metabólico necesario para el adecuado funcionamiento axonal (4). Cuando los oligodendrocitos están afectados, se presenta un déficit metabólico 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 tales como, la esclerosis múltiple o las leucodistrofias (1,2,6).

## Nueva variedad de neuroglía: Glía NG2

Anteriormente, se pensaba que los contactos sinápticos solamente existían entre neuronas. Sin embargo, la evidencia anatómico-funcional de que ocurrieran contactos sinápticos neurona-glía se consolidó en la pasada década (6). Las células gliales identificadas como postsinápticas son las precursoras de los oligodendrocitos, que se distinguen de los otros tipos de células gliales (1). Estas producen la proteína de membrana NG2. La glía NG2 constituye del 5 al 8% del total de células del SNC y es probablemente el tipo glial del que menor información se dispone (1).

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. 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 sugiere que la glía NG2 no solo produce oligodendrocitos y astrocitos, sino también un tipo de glía radial exclusiva del cerebelo (1,3).

## Astroglía

La astroglía comprende a los astrocitos, las células endoteliales y la glía radial. Una característica que tienen en común es la presencia de proteína ácido glicofibrilar (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 se encuentran preferentemente en la sustancia gris del SNC. Constituyen un entramado que proporciona apoyo estructural a las neuronas y contribuye a su nutrición y actividad metabólica (1,2). Es el componente principal de la barrera hematoencefálica y responden a estímulos patológicos a través de la gliosis reactiva (proliferación de células de la glía dentro de parénquima cerebral) (2).

En el pasado se pensaba que el papel de los astrocitos se restringía a la remoción de los neurotransmisores del espacio sináptico 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 (1,2).

## 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 denominadas conexinas. Estas conexinas forman uniones comunicantes, y a través de ellas las moléculas como el lactato o el calcio son movilizadas hacia la red glial del cerebro. 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 para los neurotransmisores, pueden detectar la actividad neuronal (1,3).

### **Gliotransmisión: respuesta y modulación de la actividad neuronal**

La sinapsis tripartita es una estructura formada por elementos neuronales y gliales. Constituye la base de la comunicación nerviosa y el procesamiento de la información (3). Los astrocitos participan activamente en la sinapsis tripartita, al monitorear y responder durante la actividad sináptica que se produce. Un solo astrocito es capaz de contactar con miles de sinapsis neuronales. En consecuencia, las sinapsis no solo constan de las neuronas presináptica 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 al liberar gliotransmisores como D-serina, glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), trifosfato de adenosina (ATP) o adenosina (3).

Una función muy importante de los astrocitos está relacionada con la regulación del paso de sustancias del torrente sanguíneo al parénquima cerebral y viceversa. Esto contribuye al establecimiento de la barrera hematoencefálica, mediante las terminaciones perivasculares de sus prolongaciones celulares (1).

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. 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 estas 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 (1-3).

### **La glía y su actividad neurogénica**

La glía radial está presente en dos regiones del cerebro adulto: la retina, en donde encontramos a la glía de Müller y en el cerebelo, que cuenta con la glía de Bergman. Durante el desarrollo del SNC, 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 (receptor y transportador de neurotransmisores como glutamato y ácido gamma-aminobutírico). Además, varios experimentos con técnicas de biología molecular y celular permitieron establecer que la progenie de la glía radial incluía neuronas y astrocitos (1,2). Este potencial de la glía radial como precursor neurogénico podría ser importante en el campo clínico. Actualmente, se enuncia que hay formación de nuevas neuronas. 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. 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. Estos descubrimientos invitan a replantear el papel que juega la glía en la fisiología del SNC. En diferentes neuropatologías se comienzan a describir las alteraciones funcionales que se presentan en la glía y cómo estas influyen en el funcionamiento neuronal (7).

### **Papel de las microglías en la poda sináptica**

La poda sináptica es una actividad dependiente de un programa de desarrollo. Las microglías desempeñan un papel importante en la remodelación sináptica y plasticidad en el cerebro sano (6).

Algunos experimentos indican que la muerte masiva de neuronas en la corteza cerebral en desarrollo dispara la migración de las microglías y la consecuente reducción de las mismas durante el período postnatal temprano, lo cual conlleva a un déficit de la poda sináptica (6).

La deficiencia en la poda sináptica está asociada a varios factores:

- Pobre transmisión sináptica
- Disminución de la conectividad cerebral funcional
- Déficit en la interacción social
- Incremento en el fenotipo de comportamientos repetitivos que han sido asociados al autismo y a otros desórdenes psiquiátricos.

La señalización deficiente neurona-microglia resulta en una disminución en la conectividad funcional del cerebro que conlleva a una disminución en el comportamiento social (2).

### **Efectos de la neuroinflamación sobre las microglías y su relación con la neurodegeneración**

La morfología de las microglías desempeña un papel importante en el funcionamiento del SNC. En ausencia de un estímulo nocivo, las microglías usan sus prolongaciones celulares para chequear el tejido cerebral y se mantienen en estado quiescente debido a los factores del microambiente del parénquima cerebral y los ligandos inhibitorios expresados en las superficies de las neuronas.

Después de un estímulo inflamatorio sistémico inicial, las citocinas y otros mediadores solubles en la sangre se unen a receptores de las células endoteliales del cerebro, que resulta en señales para los macrófagos perivasculares y para las microglías. Estos estímulos activan a las microglías, las cuales liberarán citocinas y otras moléculas en el cerebro que inducen signos de enfermedad (2,8).

Durante el desarrollo de una neurodegeneración crónica, se acumulan proteínas neurotóxicas y desechos de neuronas disfuncionales y muertas. Esto produce la disminución o pérdida de los ligandos neuronales inhibitorios y se incrementan los elementos neurodegenerativos que provocan la activación de las microglías, con una morfología alterada, incremento de su proliferación y sobrerregulación de moléculas en su superficie celular. El número de macrófagos perivasculares aumenta (2,8).

En el escenario de la neurodegeneración crónica, el efecto de un estímulo inflamatorio sistémico en el SNC se amplifica debido al incremento en el número de macrófagos perivasculares y de microglías, y también por el estado "pre-activado" en que se encuentran las microglías. Como resultado de todo este proceso ocurre la liberación exagerada de citocinas y otros mediadores inflamatorios que producen neurotoxicidad (2,8).

### Neurodegeneración

La neurodegeneración por definición es la alteración de las propiedades del SNC y por consiguiente, afecta la función neuronal, al igual que la estructura y supervivencia de las neuronas. Las células neuronales del SNC no se regeneran después de un daño producido por enfermedad neurodegenerativa, isquemia o trauma físico (8).

Las principales enfermedades neurodegenerativas incluyen a la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal lobar, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Parkinson con demencia y la esclerosis lateral amiotrófica. Estas se caracterizan por la presencia de agregados proteicos en las neuronas (8).

Estas enfermedades tienen una evolución patológica que involucra una región del cerebro con la consiguiente afectación de otras regiones cerebrales. Se ha propuesto que este modo de progresión ocurre por la transferencia de las formas de proteínas patogénicas entre células adyacentes.

Los individuos diagnosticados con esclerosis múltiple tienen también un alto riesgo de desarrollar un proceso neurodegenerativo, típicamente en los estadios tardíos de la enfermedad, esos casos se denominan esclerosis múltiple progresiva (8).

### Enfermedad de Alzheimer

La demencia es un problema emergente global de la salud pública. Más de 35 millones de personas están afectadas por esta condición en todo el mundo. En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer es uno de los tipos de demencia con mayor predominio a nivel mundial (8).

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa fatal que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales. Aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años de edad, aunque también en raros casos puede ser desarrollada desde los 40 años. Por el momento, no existen tratamientos para curar o detener su progresión; los tratamientos farmacológicos aprobados en la actualidad solo proporcionan un modesto y transitorio beneficio sintomático. Asimismo, no existen biomarcadores validados para el diagnóstico precoz de la enfermedad (2,8).

### La hipótesis de la cascada amiloide

Esta hipótesis ha sido uno de los mejores conceptos patogénicos desarrollados en el campo de investigación para explicar el desarrollo del Alzheimer en las últimas décadas. En esta hipótesis se incluye el papel de las microglías en el desarrollo de la neurodegeneración aplicada a esta enfermedad.

El péptido  $\beta$ -amiloide producido por la escisión de la proteína precursora amiloide (APP), forma agregados que activan la microglia, en parte por la señalización a través de receptores de tipo Toll (TLR) y RAGE. Estos receptores activan los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y AP-1, que a su vez inducen la producción de especies reactivas de oxígeno y a la expresión de mediadores inflamatorios tales como citoquinas. Estos factores inflamatorios actúan directamente sobre las neuronas colinérgicas y también estimulan los astrocitos, que amplifican las señales proinflamatorias para inducir efectos neurotóxicos. La apoptosis y la necrosis de las neuronas dan lugar a la liberación de ATP, que activa más microglías a través del receptor P2X7 purinérgico (6).

### CONCLUSIONES

Las microglías y astrocitos desempeñan un papel importante en la remodelación sináptica y plasticidad en el cerebro sano. Responden, además, a las alteraciones de la homeostasis por estímulos nocivos, inducen una respuesta inmune mediante síntesis de moléculas inflamatorias y factores neurotróficos e influyen en la progresión de enfermedades neurodegenerativas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haro D, Pivneva T. Glía y evolución. *La Glía-el pegamento de las ideas* 2014;Comunicaciones libres:14-5.
2. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *special section NEUROIMMUNOLOGY*. 2016;353 (6301):777-82.
3. Shemer A, Jung S, Prinz M. Microglia Plasticity During Health and Disease: An Immunological Perspective. *Trends in Immunology*. 2015;36(10):614-24.

4. Perry V HC. *Microglial priming in neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol.* 2014;10:217–24.
5. Tay TL, Savage L, Hui C, Bisht K, Tremblay ME. *Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. J Physiol* 0000 2016;1–17.
6. Paolicelli RC, Bisht K, Tremblay ME. *Fractalkine regulation of microglial physiology and consequences on the brain and behavior. Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2014;8(129):1-10.
7. Fleshner M, Matthew F, Maier S. *Danger Signals and Inflammasomes: Stress-Evoked Sterile Inflammation in Mood Disorders. Neuropsychopharmacology.* 2016;accepted article preview 14 July.
8. Heppner F, Ransohoff R, Becher B. *Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. Nature Reviews| Neuroscience.* 2015;16:358-72.

---

## Glial cells and their relationship with neurodegenerative diseases

### ABSTRACT

In the brain, the most abundant cells of the nervous system are the glial cells. However, for a long-time glial cell were known to be an element of neural support. Among other functions, glial cells are now considered to take part in the formation, operation and modulation of synaptic circuits. Glial cells are associated in the progression of neurodegenerative diseases. Currently, there is an emphasis on this group of cells that make up more than half of the human brain. To understand what role the glial cells, play in relation to neurodegenerative diseases it is vital to comprehend their structure and physiology. This paper revised 8 bibliographical sources that describe the functions of the microglial cells and the astrocytes in the nervous system and it explained the importance of these glial cells in the development of neurodegenerative diseases.

**Key words:** glial cells; neurodegenerative; synaptic circuits; neuroinflammation.