

José Manuel MARTINEZ LAGE
Vladimir HACHINSKI
(editores)

Envejecimiento cerebral y enfermedad



B. Castellano, L. Acarin, y B. González.
Papel de las Células Gliales en el Envejecimiento Cerebral.
En: Envejecimiento Cerebral, Alzheimer, neurodegeneración y genoma
JM Martínez-Lage y V. Hachinsky (Eds.).
Triacastela (Madrid) capítulo 2, pp. 47-71. (2001).

Título: Papel de las Células Gliales en el Envejecimiento Cerebral.

“Running title”: Glia en envejecimiento

Autores: Bernardo Castellano, Laia Acarin y Berta González

Unidad de Histología del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología y Servicio de Investigaciones Neurobiológicas BrainStain de la Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Bernardo Castellano
Unidad de Histología Médica. Torre M-5
Universidad Autónoma de Barcelona
Bellaterra, 08193
Barcelona

Tel. +34 93 5811875
Fax. +34 93 5812392
E-mail: Bernardo.Castellano@uab.es

Manuscrito con 24 páginas y 5 figuras.

Índice

Introducción	pág. 3
Estirpes gliales y su función en el cerebro	pág. 3
Células endoteliales	pág. 4
Astrocitos	pág. 4
Oligodendrocitos	pág. 5
Células de microglía	pág. 6
El complejo ecosistema glía-neuronas	pág. 8
Reactividad glial	pág. 10
Astrogliosis	pág. 10
Microgliosis	pág. 11
Activación microglial	pág. 11
Reactividad microglial	pág. 12
Transformación en macrófagos	pág. 13
Desmielinización	pág. 14
Señales que disparan la reactividad glial	pág. 14
Diálogo entre microglía y astrogliosis	pág. 15
Las células gliales durante el envejecimiento	pág. 16
Bibliografía	pág. 18

Introducción.

El ejemplo de un gran hotel nos podría ser de gran utilidad para ayudar a entender el funcionamiento del cerebro y de las células que lo componen. Así, en un gran hotel además de los clientes alojados en las habitaciones, existe una gran cantidad de personal: recepcionistas, encargados de las maletas, ascensoristas, camareros, encargados de mantenimiento, personal de la limpieza, etc. La labor de todo este personal especializado y en ocasiones muy numeroso garantiza el buen funcionamiento de las diferentes áreas y servicios del hotel para que los clientes, los protagonistas en definitiva, puedan sentirse a gusto, confortables y puedan dedicarse a sus asuntos de negocios, a hablar entre sí o a descansar y disfrutar de unas vacaciones. De la misma forma, en el tejido nervioso, para asegurar la función de las neuronas, es decir, las células que transmiten los impulsos nerviosos y forman complejas redes interconectadas entre sí, existe una población de células, a las que los neurocientíficos nos referimos utilizando el nombre de células gliales. A lo largo de muchos años, la mayor parte de los investigadores han centrado su interés en las neuronas, puesto que las conexiones que éstas forman constituyen la base del funcionamiento del sistema nervioso, del pensamiento, de la memoria, de la consciencia. Las neuronas han sido siempre las células protagonistas de las Neurociencias. Sin embargo, progresivamente, se está viendo que este protagonismo de las células neuronales depende, en gran parte, de la actividad de todas esas células gliales (Fig. 1). Células de pequeño tamaño, que se encuentran alojadas entre los resquicios que dejan las ramificaciones neuronales y que en conjunto ocupan el 50% del volumen del entramado nervioso (Fig. 2A). Por cada neurona hay unas diez células gliales. Estas células gliales no son todas iguales sino que existen diferentes tipos con funciones muy diversas que comprenden desde una mera función estructural hasta el control del medio extracelular, la regulación de la actividad neuronal o la inducción de la respuesta inmunológica (1,2,3).

Veamos a continuación, con más detalle, los tipos más importantes de células gliales y las funciones específicas que éstas desarrollan.

Estirpes gliales y su función en el cerebro.

En el Sistema Nervioso Central (SNC) se distinguen cuatro grandes tipos de células gliales: las células ependimarias, los astrocitos, los oligodendrocitos y las células de microglía. En el Sistema Nervioso Periférico (SNP) se distinguen dos tipos de células gliales: las células de Schwann y las células satélite ganglionares. En este capítulo nos centraremos específicamente en las células gliales del SNC.

Células endimarias.

Las células endimarias se encuentran revistiendo las oquedades del SNC, es decir los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal (4). Estas células están constituidas principalmente por los endimocitos propiamente dichos (5,6) y los tanicitos (7) (Fig. 2B), aunque también se incluyen las células coroideas que recubren la superficie de los plexos coroideos (8,9), y las células epiteliales que revisten ciertos órganos circunventriculares. Las células endimarias suelen estructurarse formando un monoepitelio de células cúbicas o aplanadas y se encuentran estrechamente relacionadas entre sí gracias a la presencia de uniones especializadas de membrana (Fig.2C). Las funciones de las células endimarias son diversas. Estas células, especialmente las células coroideas, son las encargadas de la formación y renovación del líquido cefalorraquídeo (LCR) (10), el cual está en constante movimiento dentro de las cavidades ventriculares gracias a los cilios de los endimocitos los cuales se agitan rápida y rítmicamente con una frecuencia de unas 200 oscilaciones por minuto promoviendo el flujo rostrocaudal del mismo, arrastrando las partículas extrañas en la misma dirección.

Las células endimarias poseen los componentes mecánicos y mecanismos químicos necesarios para actuar como una barrera e impedir el paso de sustancias potencialmente neurotóxicas desde el LCR hacia el tejido nervioso (11). Estas células protegen al cerebro degradando ciertos péptidos neuroactivos presentes en el LCR y cuya concentración podría afectar la función neuronal (12,13). Se ha demostrado que algunos metales pesados como el hierro y el cobre, los cuales están involucrados en la generación de radicales libres, pueden entrar en el LCR y se piensa que las células endimarias podrían actuar secuestrando estos metales pesados, protegiendo al cerebro de los daños oxidativos que causarían (14). Existen evidencias de que las células endimarias pudieran jugar un papel activo en la regulación de la disponibilidad de ciertos neurotransmisores y hormonas que se encuentran en el LCR y que las prolongaciones de los tanicitos pueden servir para transportar algunas de estas sustancias neuroactivas desde el LCR a regiones específicas del cerebro.

Astroцитos.

Los astroцитos, como su nombre indica, son células estrelladas (15) que derivan en su mayor parte de la denominada glía radial presente en el cerebro embrionario (16). Los astroцитos son, junto con los oligodendrocitos las células gliales más numerosas del tejido nervioso y se localizan tanto en la sustancia blanca como en la gris. Su morfología, número y propiedades bioquímicas son variables en función de la región cerebral donde se encuentren (17,18). Tradicionalmente, se clasifica a los astroцитos en dos tipos, los protoplasmáticos y los fibrosos. Además de estos astroцитos, existen también en el cerebro otras células que podemos considerar emparentadas con la estirpe astroglial. Esta "familia astroglial" de células

vinculadas con los astrocitos pero con características histofisiológicas particulares comprende la glía Bergmann del cerebelo, los pituicitos de la hipófisis, las células intersticiales pineales, las células de Müller de la retina y la glía envolvente del bulbo olfatorio (2).

Hoy en día sabemos que los astrocitos están interconectados entre sí y también con los oligodendrocitos por medio de unas uniones especiales (uniones tipo "gap") (19), de manera que se establece un sincitio de acoplamiento iónico y metabólico que permite la comunicación celular a grandes distancias. Sus prolongaciones cubren la zona adyacente al epéndimo y se alinean frecuentemente bajo la piamadre así como a lo largo de la superficie de los vasos sanguíneos (20). Los astrocitos están, por lo tanto, estratégicamente situados para interceptar y regular la entrada y salida de iones, metabolitos y fármacos del parénquima del SNC. Una característica particular de los astrocitos y en la cual se basa uno de los métodos de tinción, habitualmente utilizado para la demostración selectiva de estas células, es la presencia de un citoesqueleto celular constituido por la denominada proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP) (21). La utilización de anticuerpos contra GFAP permite teñir diferencialmente estas células e identificarlas en cortes histológicos (Fig. 2D).

Inicialmente, se consideró a los astrocitos como un elemento de sostén que rellenaba los espacios entre las neuronas. Sin embargo, en la actualidad, se sabe que estas células juegan un importante papel, no solo durante el periodo de formación del SNC, sino, también, en el mantenimiento de las funciones nerviosas normales en el cerebro adulto (1, 22). Sabemos que las funciones más importantes de los astrocitos incluyen el guiar la migración de los neuroblastos (precursores de las neuronas) y el crecimiento axonal (23), la inducción de las propiedades de la barrera hematoencefálica en las células endoteliales (24) y la regulación de las funciones sinápticas (25,26). Otros papeles desarrollados por los astrocitos incluyen la homeostasis iónica (27,28), el metabolismo de algunos neurotransmisores (29-31) y la regulación del caudal sanguíneo cerebral mediante el bombeo del potasio (32). Los astrocitos poseen receptores para la mayoría de neurotransmisores y neuropéptidos así como sistemas de segundos mensajeros que proporcionan un sistema de intercomunicación clave entre éstos y las neuronas (33,34). La presencia de ciertos sistemas enzimáticos específicos permiten además a los astrocitos metabolizar amoníaco, glutamato y radicales libres, desarrollando una función protectora contra dichos compuestos. Finalmente, hay que añadir que algunos estudios han implicado a los astrocitos en la reparación tisular y en la regulación de la respuesta inmunitaria en el SNC (35).

Oligodendrocitos.

Fue, Pío del Río Hortega (36), usando modificaciones de los tradicionales métodos de impregnación metálica, quien identificó y dio nombre a estas células gliales que son frecuentes en la sustancia blanca formando hileras (Fig. 2E). Río Hortega les asignó el nombre de

oligodendrocitos ya que presentan pocas prolongaciones (Fig. 2F), a diferencia de las múltiples prolongaciones que emanan del típico soma del astrocito. Los oligodendrocitos se generan durante el desarrollo embrionario a partir de precursores neuroepiteliales pluripotenciales localizados en la pared de los ventrículos cerebrales (37). Al parecer, la producción masiva de oligodendrocitos es subsecuente a la de astrocitos. Sin embargo, tras el nacimiento, siguen formándose oligodendrocitos y astrocitos a partir de células progenitoras que permanecen activas en determinadas localizaciones del cerebro, las llamadas zonas subventriculares (38). Aunque pueden distinguirse diferentes tipos de oligodendrocitos atendiendo a sus características ultraestructurales, al número de prolongaciones, patrón de ramificación y localización (39-41), en términos generales se suele distinguir entre los oligodendrocitos interfasciculares, que se encuentran en la sustancia blanca, alineados en hileras entre las fibras nerviosas, los oligodendrocitos perineuronales que se localizan en la sustancia gris frecuentemente se asociados a neuronas en posición satélite, y los oligodendrocitos perivasculares que se encuentran junto a los vasos sanguíneos.

La función más importante que se asigna a los oligodendrocitos es la de formar y mantener las vainas de mielina, es decir el recubrimiento aislante que existe alrededor de las prolongaciones axónicas de las neuronas (40). Pero estas células también cumplen un importante papel en el mantenimiento trófico de las neuronas y constituyen una importante fuente de factores que facilitan o inhiben el crecimiento axonal. Sabemos que los oligodendrocitos y sus células precursoras pueden expresar sustancias neurotróficas tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), capaz de promover la extensión de las neuritas a través de los tractos de fibras nerviosas (42). Esta estimulación local del crecimiento axónico mediada por oligodendrocitos inmaduros puede ser de vital importancia para guiar las prolongaciones axonales hacia sus objetivos durante la formación del SNC. Por otra parte, los oligodendrocitos también pueden expresar moléculas inhibitoras del crecimiento (43), las cuales son de esencial importancia para entender la incapacidad de regeneración de los axones en el SNC adulto. En el sistema nervioso periférico, las células de Schwann favorecen la regeneración mediante la secreción del factor de crecimiento nervioso, la expresión de moléculas específicas en la membrana plasmática y la producción de moléculas de matriz extracelular que favorecen el crecimiento axonal. (44). Los oligodendrocitos, en cambio, además de presentar en la superficie de la propia mielina algunas moléculas inhibitoras del crecimiento axónico (45), secretan dos moléculas de matriz extracelular que pertenecen a la familia de la tenascina, J1/160 y J1/180, que actúan como repelentes del cono de crecimiento (46).

Células de microglía.

Las células de microglía fueron también identificadas y caracterizadas por Pío del Río Hortega, quien, utilizando el método de carbonato de plata amoniacal, fue capaz de describir la

morfología y la distribución de estas células en el SNC normal (47), sugiriendo el origen mesodérmico (48) que hoy en día se propone para esta estirpe glial (49).

Los precursores de las células microgliales, que pertenecen al linaje de los monocitos sanguíneos, penetran en el SNC durante el desarrollo embrionario (50). Una vez en el parénquima nervioso, los precursores microgliales adoptan una morfología redondeada o pseudopódica, proliferan y se acumulan formando grupos que se observan en las áreas periventriculares y en la sustancia blanca en desarrollo (51) (Fig. 2G,H). Estas células, que se conocen como células de microglía amebode se diferencian durante la primera etapa postnatal, y se transforman en microglía ramificada la cual puebla tanto las áreas de sustancia gris como de sustancia blanca de todo el SNC (52,54) (Fig. 3). En el cerebro adulto, la microglía puede representar entre un 5 y un 20% de la población glial, en función de la especie y el área cerebral considerada. Presentan estas células una morfología ramificada distintiva con prolongaciones espinosas que se internan en el neuropilo (55,56) (Fig. 2I). Estudios de doble marcaje muestran que, en general, las células de microglía no presentan una disposición especial en relación con los astrocitos, de tal manera que las ramificaciones de ambos tipos celulares ni buscan el contacto ni lo evitan (57). Algunas células se encuentran estrechamente relacionadas con los vasos sanguíneos (microglía perivascular), mientras otras están en estrecha relación con los cuerpos neuronales (microglía perineuronal).

Clásicamente, se suele considerar a la microglía ramificada como una población de macrófagos residentes en estado de reposo que se encuentra homogéneamente distribuida por el cerebro, preparada para responder a los diferentes tipos de estímulos asociados con posibles situaciones neuropatológicas, transformándose en células con gran capacidad fagocítica (58). No obstante esta visión está cambiando poco a poco y hoy en día se reconoce que, en condiciones no-patológicas, las células microgliales no son células quiescente sin ninguna función, sino que, como vamos a ver a continuación, desarrollan en todo momento un papel muy activo contribuyendo a mantener la integridad y homeostasis del SNC (59).

Durante el desarrollo, la muerte programada de poblaciones neuronales (muerte por apoptosis) y la eliminación de proyecciones redundantes son conocidos fenómenos que tienen lugar en diferentes regiones del SNC. Diferentes estudios implican a la microglía amebode en estos procesos, actuando como células fagocíticas que eliminan los restos celulares (60). Durante el periodo de mielinogénesis, tiene lugar una sobreproducción de oligodendrocitos, pero de ellos sólo sobreviven aquellos que reciben señales apropiadas de los axones. La microglía amebode está implicada tanto en la eliminación de axones como en la de oligodendrocitos apoptóticos, no-mielinizantes. En la actualidad se está investigando también la hipótesis presentada por algunos autores que proponen que las células de microglía amebode no solo estarían implicadas en la eliminación pasiva de restos celulares, sino que jugarían un papel más activo promoviendo la muerte tanto de neuronas como de macroglía

(astrocitos y oligodendrocitos) supernumeraria. De hecho, se ha visto que la microglía ameboide posee un efectivo mecanismo citotóxico basado en la liberación de óxido nítrico con el que puede matar neuronas y otras células gliales (61).

En el cerebro adulto las células de microglía ramificada desarrollan una activa pinocitosis (62). Mediante este mecanismo la microglía absorbe pequeñas moléculas y productos de degradación del espacio extracelular que las rodea, constituyendo de por sí un eficiente sistema de limpieza. Se ha hipotetizado que mediante este mecanismo la microglía ramificada podría regular los niveles de citocinas, factores neurotróficos, neurotransmisores y sustancias neuromoduladoras. De especial interés es la intervención de la microglía en el control de los niveles extracelulares de purinas debido a que estos componentes son cruciales para el funcionamiento normal del SNC (63). Los nucleótidos purinérgicos y sus nucleósidos defosforilados (es decir, adenosina, guanosina e inosina) son liberados por neuronas y pueden actuar como neurotransmisores o neuromoduladores (64,65). Los nucleósidos y nucleótidos purinérgicos extracelulares tienen propiedades mitogénicas y morfogénicas en el SNC (66) y parecen estar implicados en la regulación de la apoptosis (67).

El complejo ecosistema glia-neuronas.

Neuronas y células gliales no son poblaciones aisladas sino que están estrechamente relacionadas entre sí (68-70). Ambas poblaciones entran en íntimo contacto físicamente interaccionando entre sí a través de moléculas de adhesión celular (71,72). También se encuentran relacionadas metabólicamente en tanto que diversas moléculas producidas por las neuronas son captadas y desintegradas por las células gliales (29-31); y moléculas producidas por las células gliales son utilizadas por las neuronas (73). Existe además un complejo mecanismo de señalización intercelular entre ambas poblaciones basado en la síntesis y liberación de factores que estimulan receptores de membrana que provocan la activación de mecanismos celulares diversos (74-77). Estos complejos y eficaces sistemas de interacción celular entre neuronas y células gliales son solo conocidos parcialmente, pero los investigadores intuyen la gran importancia que puede tener su conocimiento. Son muchos los laboratorios que están tratando de dar respuesta a la pregunta: ¿qué ocurre cuando se perturba la integridad o el normal funcionamiento del entramado nervioso y se altera el complejo equilibrio de interacciones celulares que existe entre neuronas y células de glía? Es decir, ¿qué circunstancias son las que desencadenan la muerte de una población neuronal durante un proceso patológico?, ¿intervienen las células gliales?, ¿qué sucede si se manifiesta un proceso inflamatorio en el tejido nervioso?, ¿cómo afecta esta alteración a las neuronas y a las células de glía?

Para tratar de responder a estas preguntas podríamos volver a recurrir al símil que hemos utilizado al inicio de este capítulo, y plantearnos: ¿Qué sucedería en nuestro hotel si, en un momento determinado, se produjera una avería eléctrica y algunas habitaciones quedaran sin luz, o hubiera una fuga de agua que produjera una pequeña inundación, o tuviera lugar una avería en el sistema de refrigeración? En todos estos casos, el personal del hotel actuaría rápidamente alertando al personal de mantenimiento, el cual trataría de reparar la avería. Sin embargo, si la avería perdurara durante más de unas horas comenzarían las quejas de los clientes y algunos de éstos, molestos, podrían dejar el hotel. En el caso de un incidente más grave, como en el caso de un incendio, si los sistemas de alarma lo detectaran a tiempo, el propio personal del hotel podría extinguirlo utilizando extintores, lo único que habría que hacer posteriormente, sería reparar los daños y volver a pintar los desperfectos y decorar de nuevo. No habría sido más que un susto y no habría sido necesario desalojar a los clientes. Pero si el incendio fuera de suficiente magnitud como para poner en peligro la integridad de los clientes, el propio personal del hotel comenzaría a desalojar las habitaciones que pudieran peligrar. Se llamaría a los bomberos, y éstos armados con hachas y potentes mangueras entrarían en el hotel tratando de extinguir el incendio, aunque para ello tuvieran que derribar algunas puertas o paredes. A los daños producidos por el fuego habría que sumar los provocados por los bomberos para tratar de detenerlo. Cuando por fin, se consiguiera apaciguar el fuego, algunas áreas del hotel habrían quedado irremediabilmente dañadas, perdiéndose mobiliario y cuadros de valor incalculable que no podrán recuperarse nunca más. Si no se consiguiera apaciguar el incendio, este proseguiría pasando de una habitación a otra, de un piso a otro, consumiendo todo lo que encontrase a su paso hasta dejar el edificio en ruinas.

Mecanismos celulares semejantes tienen lugar cuando se produce una lesión en el SNC. Dependiendo de la magnitud de la lesión, si los daños son muy graves, las neuronas afectadas mueren rápidamente por necrosis sin tener la oportunidad de auto-repararse. Pero, si los daños son leves, las propias neuronas ponen en marcha una activación génica diferencial que tiene por objeto la expresión de proteínas reparadoras. Durante cierto tiempo, las neuronas gracias a estos mecanismos celulares de auto-reparación tratan de sobrevivir, pero si finalmente no lo consiguen, ellas mismas activan su propia muerte mediante un mecanismo conocido como apoptosis.

Paralelamente a la afectación neuronal, ya sea ésta grave o más leve, un fenómeno que tiene lugar siempre que el tejido nervioso resulta dañado, es la llamada reactividad de las células gliales. Esta reactividad glial tiene por objetivo tratar de salvar a las neuronas afectadas, reparar el tejido nervioso y promover la regeneración. En algunos casos esta reactividad glial es la única respuesta intrínseca que se observa en el tejido nervioso dañado, pero, en ocasiones, en función del tipo de lesión, puede desencadenarse un proceso inflamatorio con la consecuente invasión de leucocitos sanguíneos y la activación del sistema inmunitario. Una respuesta de este tipo puede tener consecuencias todavía más graves y favorecer la muerte

neuronal. En el apartado siguiente haremos énfasis en la reactividad glial y en los mecanismos moleculares implicados en su desencadenamiento y evolución.

Reactividad Glial.

Durante la evolución de diferentes enfermedades que cursan con neurodegeneración o cuando el sistema nervioso sufre un daño causado por una lesión mecánica, por falta de riego sanguíneo (isquemía), por falta de oxígeno (hipoxia) o por la acción de un neurotóxico, las células gliales sufren una rápida activación que da lugar a la denominada reactividad glial o gliosis reactiva (78-81). Esta reactividad glial comprende tanto cambios morfológicos como funcionales y son los astrocitos y las células de microglía sus principales protagonistas. Se conoce como astrogliosis a la respuesta astrocitaria. La respuesta de las células de microglía, microgliosis, comprende dos fases, la activación y la reactividad propiamente dicha. Las células endoteliales y los oligodendrocitos son células no reactivas que suelen degenerar con facilidad. La afectación de las células endoteliales, que en muchas ocasiones se observa asociada a una dilatación de las cavidades ventriculares, puede conllevar a una total pérdida del revestimiento endotelial (4,11,82), mientras que la afectación de los oligodendrocitos se traduce en una desmielinización (83,84).

Astrogliosis.

La reactividad astrogliosis se manifiesta rápidamente mediante cambios morfológicos muy tempranos como hinchazón celular y acumulación citoplasmática de glucógeno (85-87). Cambios reactivos algo más tardíos incluyen normalmente la hipertrofia y de forma menos frecuente la hiperplasia. La hipertrofia, que es la característica más evidente de la astrogliosis, consiste en un incremento elevado en la cantidad de filamentos intermedios (GFAP y vimentina) integrantes del citoesqueleto de estas células (88,89) (Fig. 4A). En general, el grado de hipertrofia astrocitaria se correlaciona con la edad y la gravedad de la lesión, pudiendo ser reversible en las lesiones leves, mientras que puede llegar a ser permanente tras lesiones más severas (Fig. 4B). La hiperplasia, o aumento del número de células sólo ocurre cuando la integridad de la barrera hematoencefálica está alterada (90,91). Se ha visto que, además de las citocinas secretadas por la microglía activada, sustancias liberadas por las propias neuronas degenerativas o sustancias derivadas de la sangre, como consecuencia de la alteración de la barrera hematoencefálica, pueden actuar como potentes mitógenos sobre los astrocitos (87,89,92). Las mismas células endoteliales de los vasos sanguíneos pueden inducir la proliferación astrocitaria mediante la liberación de endotelina-1 (93).

Los cambios reactivos de los astrocitos no solo incluyen alteraciones morfológicas, sino también cambios metabólicos y la expresión de distintas moléculas que son indetectables en

los astrocitos normales (94). Los astrocitos reactivos producen factores neurotróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento de los fibroblastos (bFGF), factores de crecimiento tipo insulina (IGF-I y II), el factor de crecimiento transformante (TGF- β) y el factor neurotrófico ciliar (CTNF). Todos ellos constituyen potentes moléculas potenciadoras de la supervivencia para una serie de poblaciones neuronales (75). El IGF-I astrogliar está también involucrado en la regulación de la mielinización, promoviendo la proliferación oligodendroglial (95).

Además de factores neurotróficos, los astrocitos reactivos fabrican moléculas antioxidantes como glutatión (96,97) y metalotioneínas (98), las cuales pueden actuar protegiendo a las neuronas del efecto de los radicales libres producidos en las áreas de lesión. Hay que señalar también que los astrocitos son capaces de secretar diversas citocinas que son mediadores clave en los procesos de inmunidad e inflamación (92).

Finalmente, decir que los astrocitos reactivos pueden incrementar la expresión de ciertas moléculas ligadas a su membrana celular (moléculas de adhesión celular: N-CAM, L1, N-CAD) e intervenir en la producción de moléculas de la matriz extracelular como la laminina y la fibronectina, las cuales proporcionan un sustrato apropiado para la regeneración, promoviendo el crecimiento de las prolongaciones neuronales (99,100). También se ha demostrado, por otra parte, que los astrocitos reactivos, cuando forman un tejido gliótico o cicatriz glial, pueden producir moléculas de la matriz como la tenascina y el proteoglucano-condroitín sulfato (CS-PG) que juegan un papel inhibitorio limitando la regeneración axónica (101).

Microgliosis.

Las células de microglía contribuyen a la gliosis reactiva respondiendo muy rápidamente cuando detectan cualquier alteración en su entorno. En comparación con la reactividad del astrocito, la cual es más uniforme, la respuesta de la microglía es más heterogénea, de tal manera que cursa de acuerdo con las características específicas del tipo de alteración que detecta. Las células de microglía una vez activadas, experimentan cambios morfológicos, sobreexpresan diferentes receptores en su membrana y son capaces de migrar, proliferar y transformarse en formas específicas de microglía reactiva (Fig. 3). Las células de microglía reactiva secretan diversos tipos de sustancias y pueden llegar a convertirse en macrófagos con una alta capacidad fagocítica.

Activación microglial.

Cuando la microglía se activa, puede reconocerse normalmente por los cambios morfológicos que experimenta que vienen asociados a un incremento en su metabolismo, a la expresión *de novo* de ciertas moléculas y a la sobreexpresión de otras ya presentes en la microglía normal.

Los primeros cambios morfológicos observados en la fase inicial de la activación de la microglía consisten en una retracción parcial de sus prolongaciones con la consecuente pérdida de sus múltiples y delgadas proyecciones espinosas (81). Los primeros signos de la activación microglial son fácilmente monitorizados mediante histoquímica enzimática y de lectinas. La activación microglial se encuentra estrechamente asociada a un incremento en la actividad de ectoenzimas relacionados con los nucleósidos, como la nucleósido-trifosfatasa (NTPasa), NDPasa y 5'-nucleotidasa. El aumento de la tinción histoquímica para la demostración de estas enzimas es señal inequívoca de la activación de la microglía (102). También aumenta el marcado con lectinas (103) y se ha descrito una importante sobreexpresión de ciertos antígenos como son los receptores de complemento, los receptores para interleucinas y los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de tipo I y tipo II, (104-106). Estos últimos son de gran importancia puesto que desempeñan una función inmunorreguladora. Su expresión en microglía indican la capacidad de estas células de interactuar con células del sistema inmunitario (107).

Las células de microglía activadas pueden dividirse rápidamente en el foco de una lesión produciendo un importante incremento en su número (108) (Fig. 4C). Además de proliferar, las células de microglía activadas también muestran una gran capacidad de movimiento, de tal manera que las células microgliales localizadas en la vecindad de las áreas lesionadas muestran una importante actividad migratoria hacia los focos degenerativos (102).

Reactividad microglial.

Las células de microglía reactiva pueden presentar diferentes morfologías en función de su grado de reactividad y de las características particulares del tipo de lesión neurodegenerativa de que se trate (Fig. 4D,E). Unas veces, se observan como células extremadamente alargadas (células en bastón) con formas irregulares; otras como células estrelladas con un cuerpo celular grande y prolongaciones gruesas; otras como células peludas con prolongaciones parcialmente retraídas que terminan en porras; o incluso, en su estado de máxima reactividad, como células rechonchas con cortas prolongaciones y cuerpos celulares hipertrofiados similares a los macrófagos de origen monocítico (59,80,81,102,109).

Se sabe que las células de microglía, tras lesiones traumáticas y daño cerebrovascular, liberan grandes cantidades de glutamato, el cual ejerce un efecto nocivo sobre las neuronas a través de su unión a los receptores de N-metil-D-aspartato. Ello conlleva a edema celular y una acumulación intracelular de Ca^{2+} , que en último término se traduce en muerte de las neuronas (110). La microglía reactiva es la mayor fuente de radicales libres de oxígeno (ROS) como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, los radicales hidróxilo y el óxido

nítrico (111), los cuales tienen efectos mortíferos sobre las neuronas por la inducción de daños oxidativos. Además se ha demostrado que los ROS pueden inducir la liberación de aminoácidos excitatorios, aumentan permeabilidad vascular e inducen la formación de edema, contribuyendo así a agravar la situación (112).

Aunque, en general, se considera que las células de microglía reactiva juegan un papel nocivo durante el desarrollo de una lesión, investigaciones recientes indican que algunos de los factores liberados por estas células pueden ser más beneficiosos que destructivos. Estudios *in vitro* apoyan la idea de que la microglía desempeña una función neurotrófica promoviendo la supervivencia y el crecimiento neurítico a través de la liberación de ciertas señales difusibles tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF), el activador plasminógeno, la trombospondina, y ciertas interleucinas (IL) como la IL-1- β , la IL-3 y la IL-6 (60,113). Las células microgliales también son una importante fuente del TGF- β (114), que es crucial para antagonizar la proliferación celular y la reorganización de la matriz extracelular durante el proceso de cicatrización después de las lesiones. La microglía reactiva produce y secreta proteasas las cuales están relacionadas con la degradación de ciertas macromoléculas incluyendo las proteínas de la matriz extracelular (115). Se ha descrito que, entre estas proteasas derivadas de la microglía, las serina-proteasas como la elastasa y el activador de plasminógeno así como las metaloproteasas cumplen una importante función en la remodelación tisular, y por lo tanto están implicadas en los procesos regenerativos.

Transformación en macrófagos.

Cuando el tejido nervioso ha sufrido daños graves y se han generado muchos residuos celulares, hace su aparición una población de células fagocíticas, con características de macrófagos, que invade el área lesionada para eliminar estos restos celulares (Fig. 4F). La naturaleza de estos macrófagos (fagocitos profesionales) es muy discutida, pero hoy en día, se cree que pueden derivar o bien de las células de microglía reactiva o bien de la infiltración de monocitos sanguíneos (116-118).

En base a estudios realizados tras lesiones experimentales, parece ser que en aquellos casos en que no existe una alteración de la pared vascular, la fuente principal de células fagocíticas reside en la propia microglía. Pero, cuando en la región de muerte neuronal queda afectada la integridad de los vasos sanguíneos, los macrófagos cerebrales que se observan derivan principalmente de la entrada de monocitos sanguíneos. Estos invaden el tejido nervioso atraídos por factores quimiotácticos como las α y β -quimiocinas secretados por la propia microglía reactiva (119). Estos macrófagos profesionales de origen monocítico llevan a cabo una rápida limpieza de residuos celulares en el área neurodegenerativa.

Desmielinización.

En determinadas circunstancias, el SNC puede sufrir una desmielinización que puede ser el resultado de una destrucción directa de la vaina de mielina o indirectamente debida a un daño causado a los oligodendrocitos . La desmielinización, puede estar causada por reacciones autoinmunes (enfermedades alérgicas o inflamatorias), infecciones víricas (enfermedades infecciosas), mutaciones genéticas, compresión mecánica y otros daños físicos (120,121). En cada una de estas circunstancias los oligodendrocitos supervivientes o nuevos oligodendrocitos, tratan de restaurar la mielina y a ese proceso se denomina remielinización. En algunas ocasiones, cuando el agente desmielinizante ha sido eliminado o la deficiencia ha sido compensada, tiene lugar una recuperación completa de la mielina. En otros casos, como en la enfermedad de esclerosis múltiple en la que se cree que intervienen tanto mecanismos víricos como inmunológicos, tras la extensa desmielinización, sólo tiene lugar una remielinización parcial, a veces mínima.

Se cree que una forma de estimular el potencial remielinizante de los oligodendrocitos, podría residir en la utilización de ciertos factores como el IGF-I que es efectivo promoviendo la regeneración oligodendroglial y la remielinización en diferentes modelos de enfermedades desmielinizantes (122). Recordemos que son los astrocitos reactivos la principal fuente endógena de IGF-I. También puede estimularse la remielinización mediante la introducción de células oligodendrogliales exógenas (123). Se ha comprobado que precursores de oligodendrocitos, transplantados caudalmente en relación a una lesión desmielinizante en la médula espinal del ratón adulto, migran a través de vías determinadas y al pasar por las inmediaciones de la lesión se desvían, se diferencian y remielinizan los axones desmielinizados (124).

Señales que disparan la reactividad glial.

Los mecanismos moleculares que desencadenan la gliosis reactiva no son conocidos totalmente, aunque diferentes eventos como la degeneración neuronal, la disgregación mielínica, la formación de edema, la alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica, con la consecuente extravasación de proteínas séricas pudieran contribuir a ello. Los factores involucrados en la activación de astrocitos incluyen citocinas, factores de crecimiento, proteínas mielínicas y nucleósidos (79,85,89).

La activación microglial puede ser inducida por diferentes tipos de estímulos, como pueden ser la propia alteración del equilibrio iónico en el espacio extracelular debido a la sobreexcitación neuronal y la liberación de factores específicos por las células dañadas. Algunos de los factores

que pudieran estar estrechamente relacionados con la activación inicial de la microglía son el factor estimulador de las colonias (CSF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGF (69,125,126).

Diálogo entre microglía y astroglia.

Como hemos comentado ya anteriormente las células gliales no constituyen poblaciones aisladas unas de otras sino que están en estrecha relación. Durante un proceso neuropatológico, el diálogo que se entable entre las poblaciones de microglía y astroglia reactivas puede determinar la supervivencia o la muerte de las neuronas. Las citocinas son el principal tipo de molécula utilizado por estas células para comunicarse entre sí. Estas sustancias son proteínas de bajo peso molecular, que pueden ser secretadas o bien ser expresadas en la superficie celular, pueden tener efectos antagónicos o sinérgicos y pueden inducir o inhibir la síntesis de otras citocinas. Algunas citocinas como las IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α y TGF- β son producidas tanto por la microglía como por la astroglia (2). Aunque, por lo general, y en base a criterios morfológicos, se ha aceptado que la reactividad microglial precede a la reacción astrogliar, estudios actuales utilizando técnicas inmunocitoquímicas para la detección de algunas de estas citocinas indican que, en condiciones patológicas, los astrocitos son capaces de sintetizar y liberar citocinas muy precozmente (127). Estas señales liberadas por los astrocitos pudieran estar implicadas en la potenciación o inducción de la reactividad microglial y, en definitiva, favorecer una reacción en cascada con liberación de señales por parte de ambas poblaciones celulares.

El estudio de esta interacción entre microglía y astroglia es de gran importancia para determinar la evolución de una lesión. Como ya hemos visto, los astrocitos reactivos son una fuente importante de factores de crecimiento y proteínas antioxidantes (128) que son indispensables para la supervivencia de las neuronas. Por su parte, las células de microglía reactiva pueden generar, además de factores neurotróficos, diversos productos capaces de promover la muerte neuronal. Según evolucione la reactividad glial favoreciendo la producción de factores benéficos o la producción de factores citotóxicos, se contribuirá a detener o a acentuar la degeneración neuronal.

La síntesis y liberación de estos productos en las células gliales reactivas presupone la activación de una serie de genes que no son activos en condiciones normales en estas células. Para ello es imprescindible la activación de unas proteínas denominadas factores de transcripción que se encuentran en el citoplasma y que una vez activados penetran en el núcleo de la célula, se unen a localizaciones concretas del ADN y promueven la transcripción de ciertos genes (129,130). Algunas de las estrategias terapéuticas que se están desarrollando actualmente para detener la muerte neuronal, incluyen la interacción con los procesos de

activación génica en células gliales (131) con objeto de reducir los efectos citotóxicos promovidos por estas células.

Las células gliales durante el envejecimiento.

Con el paso de los años, durante el envejecimiento normal, no patológico, el cerebro experimenta un progresivo descenso tanto de su peso como de su volumen. Estos cambios están acompañados además de un incremento del volumen de los ventrículos cerebrales. De todo ello se deduce que la materia cerebral sufre una reducción considerable y se ha hipotetizado que ello pudiera ser la consecuencia directa de una pérdida importante de neuronas. Diversos estudios apoyan esta tesis, si bien otros no. Estudios actuales en los que se utilizan métodos de cuantificación más estrictos sugieren que el número de neuronas no disminuye significativamente pero lo que sí tiene lugar es una importante atrofia de sus ramificaciones (132). Es decir, durante el envejecimiento puede existir cierta pérdida neuronal pero quizá sea más trascendental considerar el fenómeno de la atrofia neuronal con la consecuente disminución del número de contactos sinápticos y por lo tanto la menor capacidad de almacenar información que ello conlleva. Algunos estudios indican, que la degeneración de la mielina es también una característica usual en los cerebros de edad avanzada (133) y ello se traduce en una menor capacidad de los axones para transmitir la información.

A causa de esta atrofia progresiva tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris, a medida que envejecemos, los componentes del tejido nervioso deben experimentar una lenta pero continua remodelación para adaptarse a los cambios que se producen. Pero en el contexto de estos cambios ¿qué ocurre con las células gliales? ¿Se produce un descenso o un incremento en las poblaciones gliales? ¿Tienen estas células gliales menor o mayor capacidad reactiva? Muchas de estas cuestiones pueden hoy en día responderse sólo parcialmente puesto que el número de estudios disponible es escaso. Existen evidencias, sin embargo, de que existen cambios importantes en las células gliales que pueblan el cerebro durante el envejecimiento.

Los oligodendrocitos han sido poco estudiados, pero algunos estudios muestran que sufren cambios morfológicos a la vez que parecen perder su capacidad de mantener la mielina alrededor de los axones (134). En cuanto a los astrocitos y microglía, los estudios existentes coinciden en que ambas poblaciones muestran un comportamiento reactivo que recuerda, la gliosis reactiva observada tras una lesión o proceso patológico.

La astrogliosis ligada al envejecimiento se caracteriza por una hipertrofia citoplasmática generalizada ligada a un incremento en la expresión de GFAP. El recubrimiento astrocitario de

las neuronas aumenta y algunos estudios apuntan además a que existe un incremento en el número de astrocitos, aunque otros estudios aportan evidencias en contra (135). Esta disparidad en las observaciones puede deberse a que existan diferencias entre las áreas estudiadas. Estudios de hibridación *in situ* también indican que la expresión génica parece ser diferente incrementándose en los astrocitos durante el envejecimiento (135).

También durante el envejecimiento las células de microglía presentan características específicas diferentes de las del cerebro adulto. Al parecer, con los datos de que disponemos actualmente, podemos asegurar que no existe un incremento en el número total de células de microglía, pero sí que existe un aumento notable en la proporción de células activadas (135), . En un cerebro adulto, en condiciones normales, no patológicas, el número de células activadas es muy bajo. En cambio, en los cerebros de edad avanzada, el número de células de microglía que expresan MHC I, MHC II, LCA, CD4, TGF- β y otros marcadores de activación/reactividad microglial es mucho mayor (135-137) .

¿Cómo se interpretan estos cambios en las células gliales? ¿Son estos cambios en los astrocitos y en la microglía un signo de disfunción que contribuyen a promover la neurodegeneración? O por el contrario, ¿pueden considerarse estos cambios en las células gliales como una respuesta compensatoria contribuyendo a la reparación y a evitar la neurodegeneración?

No podemos, por el momento, responder con certeza a estas cuestiones. Posiblemente, la respuesta glial que se observa durante el envejecimiento sea la consecuencia de un complejo equilibrio entre un intento de neuroprotección y un estado de activación que puede llegar a desencadenar una cascada neurodegenerativa (Fig. 5). Si este delicado equilibrio llega a romperse puede instaurarse un proceso patológico progresivo con una muerte neuronal masiva tal y como ocurre en determinadas enfermedades neurodegenerativas. Son necesarios, por el momento, más estudios experimentales que nos ayuden a comprender cuáles son los mecanismos moleculares en los que se basa esta respuesta glial. En nuestro laboratorio, como en otros tantos de todo el mundo, estamos realizando estudios con animales de edad avanzada a los que les producimos lesiones controladas, con objeto de analizar y comprender los mecanismos que disparan la respuesta glial. Pensamos que, en un futuro próximo, si logramos interactuar con estos mecanismos, potenciando, por una parte, la neuroprotección y la regeneración y por otra podemos evitar los efectos citotóxicos promovidos por las células gliales, conseguiremos impedir o al menos frenar la vertiente negativa asociada al envejecimiento cerebral.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a David Castellano por los dibujos que ilustran este trabajo y las ayudas recibidas de Maraton TV3 (Exp 1006/97), DGICYT (PB98-0892) y Fundación La Caixa (2000/074-00) que han hecho posible la continuidad de nuestra labor investigadora en este campo.

Bibliografía

1. Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M, editores. Understanding glial cells. Kluwer Academic Publishers, 1998.
2. Castellano B, Dalmau I, Vela JM, Acarin L, González B. Células gliales en condiciones normales y patológicas. En: Cruz F. editor. Neuropatología, diagnóstico y clínica. EDIMSA, 2000. p. 57-111.
3. Castellano B, Nieto-Sampedro M, editores. Glial Cell Function. Elsevier. En prensa 2001.
4. Bruni JE, Del Bigio MR, Clattenburg RE. Ependyma: normal and pathological. A review of the literature. Brain Res Rev 1985; 9:1-19.
5. Peters A. The surface fine structure of the choroid plexus and ependymal lining of the rat lateral ventricle. J Neurocytol 1974; 3:99-108.
6. Fleischhauer K. Ependyma and subependymal layer. En: Bourne GH, editores. The Structure and Function of the Nervous Tissue, vol VI. New York: Academic Press. 1972. p. 1-46.
7. Millhouse OE. A Golgi study of third ventricle tanocytes in the adult rodent brain. Z Zellforsch Mikrosk Anat 1971; 121:1-13.
8. Dohrmann GL. The choroid plexus: a historical review. Brain Res 1970; 18:197-218.
9. Peters A, Swan RC. The choroid plexus of the mature and aging rat. The choroidal epithelium. Anat Rec 1979; 144:325-54.
10. Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. Physiol Rev 1971; 51:312-67.
11. Del Bigio, MR. The ependyma: a protective barrier between brain and cerebrospinal fluid. Glia 1995; 14:1-13.
12. Bach-y-Rita P. Neurotransmission in the brain by diffusion through the extracellular fluid: a review. Neuroreport 1993; 4:343-50.
13. Begley DJ, Chain DG. Mechanisms regulating peptide levels in the cerebrospinal fluid. En: Segal MB, ed. Barriers and Fluids of the Eye and Brain. Boca Raton: CRC Press Inc. 1992. p. 82-105.
14. Zheng W, Perry DF, Nelson DL, Aposhian HV. Choroid plexus protects cerebrospinal fluid against toxic metals. FASEB J 1991; 5:2188-93.
15. Cajal SR. Sobre un nuevo proceder de impregnación de la neuroglía y sus resultados en los centros nerviosos del hombre y animales. Trab Lab Invest Biol Univ Madrid 1913; 11:219-37.
16. Misson J-P, Takahishi T, Caviness VS. Ontogeny of radial and other astroglial cells in murine cerebral cortex. Glia 1991; 4:138-48.
17. Wilkin GP, Marriott DR, Cholewinski AJ. Astrocyte heterogeneity. Trends Neurosci 1990; 13:43-6.
18. Privat A, Gimenez-Ribotta M, Ridet J-L. Morphology of astrocytes. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 3-22.
19. Ransom BR. Gap junctions. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 299-318.
20. Peters A, Palay SL, Webster HdeF. The fine structure of the nervous system. Neurons and their supporting cells. New York: Oxford University Press. 1991:494.
21. Eng LF, Lee YL. Intermediate filaments in astrocytes. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 650-67.

22. Fedoroff S, Vernadakis A. Astrocytes, biochemistry, physiology, and pharmacology of astrocytes. Orlando: Academic Press. 1986:421.
23. Rakic P. Radial glial cells: scaffolding for brain construction. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 746-62.
24. Abbott NJ, Revest PA, Romero IA. Astrocyte-endothelial interaction: physiology and pathology. Neuropathol Appl Neurobiol 1992; 18:424-33.
25. Martin DL. Synthesis and release of neuroactive substances by glial cells. Glia 1992; 5:81-94.
26. Dutton GR, Philibert RA. Taurine release from cultured astrocytes. En: Levi G, ed. Differentiation and Functions of Glial Cells. New York: Wiley-Liss. 1990. p. 235-41.
27. Hertz L. Regulation of potassium homeostasis by glial cells. En: Levi G, ed. Differentiation and Functions of Glial Cells. New York: Wiley-Liss. 1990. p. 225-34.
28. Newman EA. Glial cell regulation of extracellular potassium. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 717-31.
29. Höslí E, Höslí L, Schousboe A. Amino acid uptake. En: Fedoroff SG, Vernadakis A, editores. Astrocytes. Biochemistry, Physiology, and Pharmacology of Astrocytes. Orlando: Academic Press. 1986. p. 133-53.
30. Martin DL. The role of glia in the inactivation of neurotransmitters. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 732-45.
31. Schousboe A, Westergaard N. Transport of neuroactive amino acids in astrocytes. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 246-58.
32. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? Science 1987; 237:896-98.
33. Kimelberg HK. Glial cell receptors. New York: Raven Press. 1988:274.
34. Murphy S, Pearce B. Functional receptors for neurotransmitters on astroglial cells. Neuroscience 1987; 22:381-94.
35. Sedgwick JD, Mössner R, Schwender S, Ter Meulen V. Major histocompatibility complex-expressing nonhematopoietic astroglial cells prime only CD8+ T lymphocytes: Astroglial cells as perpetuators but not initiators of CD4 T cell responses in the central nervous system. J Exp Med 1991; 173:1235-46.
36. Castellano B, González B. Contribuciones científicas de don Pío del Río Hortega a la neurociencia. Neurología 1995; 10:265-76.
37. Skoff RP, Knapp P. The origins and lineages of macroglial cells. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 135-48.
38. Skoff RP, Knapp PE. Division of astroblasts and oligodendroblasts in postnatal rodent brain: evidence for separate astrocyte and oligodendrocyte lineages. Glia 1991; 4:165-74.
39. Szuchet S. The morphology and ultrastructure of oligodendrocytes and their functional implications. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 23-43.
40. Wood P, Bunge RP. The biology of the oligodendrocyte. En: Norton WT, ed. Oligodendroglia. New York: Plenum Press. 1984. p. 1-46.
41. Río Hortega P del. Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglía. Mem Real Soc Esp Hist Nat 1928; 14:5-122.
42. Byravan S, Foster LM, Phan T, Verity AN, Campagnoni AT. Murine oligodendroglial cells express nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:8812-6.
43. Colello RJ, Schwab ME. A role for oligodendrocytes in the stabilization of optic axon numbers. J Neurosci 1994; 14:6446-52.
44. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. Annu Rev Neurosci 1990; 13:43-60.
45. Schwab ME, Caroni P. Oligodendrocytes and fibroblast spreading in vitro. J Neurosci 1988; 8:2381-93.
46. Schachner M. Neural recognition molecules and their influence on cellular functions. En: Letourneau PC, Kater SB, Macagno ER, editores. The Nerve Growth Cone. New York: Raven Press. 1991. p. 237-54.
47. Río-Hortega P del. El tercer elemento de los centros nerviosos. I.- La microglía en estado normal. Bol de la Soc Esp de Biol 1920; 8:68-82.
48. Río-Hortega P del. El tercer elemento de los centros nerviosos. III.- Naturaleza probable de la microglía. Bol de la Soc Esp de Biol 1920; 8:109-20.

49. Streit WJ Microglial cells. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 85-96.
50. Dalmau I, Vela JM, González B, Castellano B. Expression of LFA-1a and ICAM-1 in the developing rat brain: a potential mechanism for the recruitment of microglial cell precursors. Dev Brain Res 1997; 103:163-70.
51. Ling, E.A. The origin and nature of microglia. En: Federoff S, Hertz L, editores. Advances in Cellular Neurobiology. New York: Academic Press. 1981. p. 33-82.
52. Ling EA, Wong WC. The origin and nature of ramified and amoeboid microglia: a historical review and current concepts. Glia 1993; 7:9-18.
53. Dalmau I, Finsen B, Tønder N, Zimmer J, González B, Castellano B. Development of microglía in the prenatal rat hippocampus. J Comp Neurol 1997; 377:70-84.
54. Dalmau I, Finsen B, Zimmer J, González B, Castellano B. Development of microglía in the postnatal rat hippocampus. Hippocampus 1998; in press.
55. Vela JM, Dalmau I, González B, Castellano B. Morphology and distribution of microglial cells in the young and adult mouse cerebellum. J Comp Neurol 1995; 361:602-16.
56. Castellano B, González B, Acarín L, Dalmau I, Martil MA, Plaza-Pérez ML, Vela JM, Yañez A. Técnicas inmunocitoquímicas e histoquímicas aplicadas al estudio de las células gliales. En: Peinado MA, Pedrosa JA, Rodrigo J, editores. Avances en Inmunocitoquímica y Técnicas Aplicadas. Universidad de Jaén. 1996. p. 225-54.
57. Castellano B, González B, Jensen MB, Pedersen EB, Finsen BR, Zimmer J. A double staining technique for simultaneous demonstration of astrocytes and microglía in brain sections and astroglial cell cultures. J Histochem Cytochem 1991; 39:561-8.
58. Perry VH, Gordon S. microglía and macrophages. En: Keane RW, Hickey WF, editores. Immunology of the Nervous System. Oxford: Oxford University Press. 1997. p. 155-72.
59. Castellano B, González B. Desvetllant els secrets de la micròglia. En: Artigas F, ed. Neurociència. Barcelona: Treballs de la SCB. 1996. p. 9-39.
60. Ashwell KWS, Bobryshev YV. The developmental role of microglia. En: Ling EA, Tan CK, Tan CBC, editores. Topical Issues in Microglial Research. Singapore: Singapore Neuroscience Association. 1996. p. 65-82.
61. Chao CC, Hu S, Molitor TW, Shaskan EG, Peterson PK. Activated microglía mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism. J Immunol 1992; 149:2736-41.
62. Glenn JA, Booth PL, Thomas WE. Pinocytotic activity in ramified microglia. Neurosci Lett 1991; 123:27-31.
63. Dalmau I, Vela JM, González B, Castellano B. Expression of purine metabolism-related enzymes by microglial cells in the developing rat brain. J Comp Neurol 1998; 398: 333-46.
64. Fredholm BB, Johansson B, van der Ploeg I, Hu PS, Jin S. Neuromodulatory roles of purines. Drug Dev Res 1993; 28:349-53.
65. Zimmermann H. Signalling via ATP in the nervous system. Trends Neurosci 1994;17:420-6.
66. Neary JT, Rathbone MP, Cattabeni F, Abbracchio MP, Burnstock G. Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells. Trends Neurosci 1996; 19:13-8.
67. Abbracchio MP, Ceruti S, Barbieri D, et al. A novel action for adenosine: apoptosis of astroglial cells in rat brain primary cultures. Biochem Biophys Res Commun 1995; 213:908-15.
68. Yu ACH, Hertz L, Norenberg MD, Sykova E, Waxman SG, editores. Neuronal-Astrocytic Interactions. Implications for Normal and Pathological CNS function. Amsterdam: Elsevier. 1992:3-17.
69. Streit WJ. Microglia-neuronal interactions. J Chem Neuroanat 1993; 6:261-6.
70. Norton WT, ed. Oligodendroglia. New York: Plenum Press. 1984:87-124.
71. Edelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: implications for a molecular history. Annu Rev Biochem 1990; 60:155-90.
72. Conde B, Sinués E, Gascón A, Alcalá A, Ruidíaz M. Adhesion molecules, angiogenesis and malignant gliomas: implications for tumorigenesis. En: Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M, editores. Understanding Glial Cells. Boston: Kluwer Academic Publishers. 1998. p. 405-429.
73. Hertz L, Peng L. Energy metabolism at the cellular level of the CNS. Can J Physiol Pharmacol 1992; 70:S145-7.
74. Levi G, Gallo V. Release of neuroactive amino acids from glia. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. Neuroglia. New York: Oxford University Press. 1995. p. 815-26.

75. Müller HW, Junghans U, Kappler J. Astroglial neurotrophic and neurite-promoting factors. *Pharmac Ther* 1995; 65:1-18.
76. Matute C, Fogarty D, García-Barcina JM, Gottlieb M, Morán MJ. Expression and function of neurotransmitter receptors in glial cells of the central nervous system. En: Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M, editores. *Understanding Glial Cells*. Boston: Kluwer Academic Publishers. 1998. p. 167-83.
77. Molina-Holgado F, Molina-Holgado E, Lledó A, Guaza C. Cytokines and astroglial cells: functions and mechanisms of action. En: Castellano B, González B, Nieto-Sampedro M, editores. *Understanding Glial Cells*. Boston: Kluwer Academic Publishers. 1998. p. 271-95.
78. Bignami A, Dahl D. Gliosis. En: Kettenmann H, Ransom BR, editores. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press. 1995. p. 843-58.
79. Norenberg MD. Reactive astrocytosis. En: Aschner M, Kimelberg HK, editores. Boca Raton: CRC Press. 1996. p. 93-107.
80. Finsen B, Lehrmann E, Castellano B, Kiefer R, Zimmer J. The role of microglial cells and brain macrophages in transient global cerebral ischaemia. En: Ling EA, Tan CK, Tan CBC, editores. *Topical Issues in Microglial Research*. Singapore: Singapore Neuroscience Association. 1996. p. 297-318.
81. Jørgensen MB, Finsen BR, Jensen MB, Castellano B, Diemer N, Zimmer J. Microglial and astroglial reactions to ischemic and kainic acid-induced lesions of the adult rat hippocampus. *Exp Neurol* 1993; 120:70-88.
82. Del Bigio, MR. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 1993; 85:573-85.
83. Ludwin SK. Reaction of oligodendrocytes and astrocytes to trauma and implantation. A combined autoradiographic and immunohistochemical study. *Lab Invest* 1985; 52:20-30.
84. Quarles RH, Morell P, McFarlin DE. Diseases involving myelin. En: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editores. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 5th Ed. New York: Raven Press. 1994. p. 771-92.
85. Kimelberg HK, Norenberg MD. Astrocytic responses to central nervous system trauma. En: Salzman SK, Faden AI, editores. *The Neurobiology of Central Nervous System Trauma*. New York: Oxford University Press. 1994. p. 193-208.
86. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995; 83:1051-59
87. Norenberg MD. Astrocytes: normal aspects and response to CNS injury. En: Keane RW, Hickey WF, editores. *Immunology of the Nervous System*. New York: Oxford University Press. 1997. p. 173-99.
88. Schiffer D, Giordana MT, Miguéli A, Giaccone G, Pezzotta S, Mauro A. Glial fibrillary acidic protein and vimentin in the experimental glial reaction of the rat brain. *Brain Res* 1986; 374:110-18.
89. Hatten ME, Liem RKH, Shelanski ML, Mason CA. Astroglia in CNS injury. *Glia* 1991; 4:233-43.
90. Latov N, Nilaver G, Zimmerman EA, et al. Fibrillary astrocytes proliferate in response to brain injury: a study combining immunoperoxidase technique for glial fibrillary acidic protein and radioautography of tritiated thymidine. *Dev Biol* 1979; 72:381-84.
91. Miyake T, Okada M, Kitamura T. Reactive proliferation of astrocytes studied by immunohistochemistry for proliferating cell nuclear antigen. *Brain Res* 1992; 590:300-2.
92. Benveniste EN. Cytokine expression in the nervous system. En: Keane RW, Hickey WF, editores. *Immunology of the Nervous System*. New York: Oxford University Press. 1997. p. 419-59.
93. Uesugi M, Kasuya Y, Hama H, et al. Endogenous endothelin-1 initiates astrocytic growth after spinal cord injury. *Brain Res* 1996; 728:255-59.
94. Eddleston M, Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes. Implications for their role in neurological disease. *Neuroscience* 1993; 54:15-36.
95. McMorris FA, Duboi-Dalcq M. Insulin-like growth factor I promotes cell proliferation and oligodendroglial commitment in rat glial progenitor cells developing in vitro. *J Neurosci Res* 1988; 21:199-9.
96. Trombetta LD, Toulon M, Jamall IS. Protective effects of glutathione on diethyldithiocarbamate (DDC) cytotoxicity: a possible mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 93:154-64.
97. Yudkoff M, Pleasure D, Cregar L, Lin ZP, Nissim I, Stern J. Glutathione turnover in cultured astrocytes: studies with [¹⁵N]glutamate. *J Neurochem* 1990; 55:137-45.
98. Hidalgo J, Castellano B, Campbell IL. Regulation of brain metallothioneins. *Cur Top Neurochem* 1997; 1:1-26.
99. Hatten ME. Riding the glial monorail: a common mechanism for glial-guided neuronal migration in different regions of the developing mammalian brain. *Trends Neurosci* 1990; 13:179-84.

100. Miller RH, Smith GM. Cell and molecular interactions that influence astrocyte mediated axon outgrowth. En: Seil FJ, ed. *Advances in Neural Regeneration Research*. New York: Wiley Liss. 1990. p. 171-83.
101. McKeon RJ, Schreiber RC, Rudge JS, Silver J. Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes. *J Neurosci* 1991; 11:3398-411.
102. Jensen MB, González B, Castellano B, Zimmer J. Microglial and astroglial reactions to anterograde axonal degeneration: a histochemical and immunocytochemical study of the adult rat fascia dentata after entorhinal perforant path lesions. *Exp Brain Res* 1994; 98:245-60.
103. Acarín L, González B, Castro A, Castellano B. Microglial response to *N*-methyl-*D*-aspartate-mediated excitotoxicity in the immature rat brain. *J Comp Neurol* 1996; 367:361-74.
104. Finsen BR, Jørgensen MB, Diemer NH, Zimmer J. Microglial MHC antigen expression after ischemic and kainic acid lesions of the adult rat hippocampus. *Glia* 1993; 7:41-9.
105. Finsen BR, Tønder N, Xavier GF, Sørensen JC, Zimmer J. Induction of microglial immunomolecules by anterogradely degenerating mossy fibres in the rat hippocampal formation. *J Chem Neuroanat* 1993; 6:267-75.
106. Lampson LA, Grabowska A, Whelan JP. Class I and II MHC expression and its implications for regeneration in the nervous system. *Prog Brain Res* 1994; 103:308-7.
107. Armstrong WS, Lampson LA. Direct cell-mediated responses in the nervous system: CTL vs NK activity, and their dependence upon MHC expression and modulation. En: Keane RW, Hickey WF, editores. *Immunology of the Nervous System*. New York: Oxford University Press. 1997. p. 493-547
108. Streit WJ, Kreutzberg GW. Response of endogenous glial cells to motor neuron degeneration induced by toxic ricin. *J Comp Neurol* 1988; 268:248-263.
109. Vela JM, Dalmau I, Acarín L, González B, Castellano B. Microglial cell reaction in the gray and white matter in spinal cords from jimpy mice. An enzyme histochemical study at the light and electron microscope level. *Brain Res* 1995; 694:287-98.
110. Piani D, Frei K, Do KQ, Cuenod M, Fontana A. Murine brain macrophages induce NMDA receptor mediated neurotoxicity *in vitro* by secreting glutamate. *Neurosci Lett* 1991; 133:159-62.
111. Colton CA. Products of the activated microglia: their role in chronic neurodegenerative disease. En: Ling EA, Tan CK, Tan CBC, editores. *Topical Issues in Microglial Research*. Singapore: Singapore Neuroscience Association. 1996. p. 255-78.
112. Chan PH, Schmidley JW, Fishman RA, Longar SM. Brain injury, edema, and vascular permeability changes induced by oxygen derived free radicals. *Neurology* 1984; 34:315-20.
113. Gebicke-Haerter PJ, van Calker D, Nörenberg W, Illes P. Ionic and molecular events in the course of microglial activation: fair or foul for health or disease? En: Ling EA, Tan CK, Tan CBC, editores. *Topical Issues in Microglial Research*. Singapore: Singapore Neuroscience Association. 1996. p. 143-64.
114. Wahl SM, Allen JB, McCartney-Francis N, et al. Macrophages and astrocyte-derived transforming growth factor-beta as a mediator of CNS dysfunction in AIDS. *J Exp Med* 1991; 173:981-91.
115. Nakajima M, Kohsaka S. Functional implications of microglia-derived secretory proteases. En: Ling EA, Tan CK, Tan CBC, editores. *Topical Issues in Microglial Research*. Singapore: Singapore Neuroscience Association. 1996. p. 203-18.
116. Kaur C, Ling A, Wong WC. Origin and fate of neural macrophages in a stab wound of the brain of the young rat. *J Anat* 1987; 154:215-27.
117. Coffey PJ, Perry VH, Rawlins JNP. An investigation into the early stages of the inflammatory response following ibotenic acid-induced neuronal degeneration. *Neuroscience* 1990; 35:121-32.
118. Milligan CE, Levitt P, Cunningham TJ. Brain macrophages and microglía respond differently to lesions of the developing and adult visual system. *J Comp Neurol* 1991; 314:136-46.
119. Chamak B, Dobbertin A, Mallat M. Immunohistochemical detection of thrombospondin in microglía in the developing rat brain. 1995; 69:177-87.
120. Raine CS. The neuropathology of myelin diseases. En: Morell P, ed. *Myelin*. New York: Plenum Press. 1984. p. 259-310.
121. Traugott U, Raine CS. The neurology of myelin diseases. En: Morell P, ed. *Myelin*. New York: Plenum Press. 1984. p. 311-35.

122. McMorris FA, McKinnon RD. Regulation of oligodendrocyte development and CNS myelination by growth factors: prospects for therapy of demyelination. *Brain Pathol* 1996; 6:313-29.
123. Blakemore WF, Crang AJ. Extensive oligodendrocyte remyelination following injection of cultured central nervous system cells into demyelinating lesions in adult central nervous system. *Dev Neurosci* 1988; 10:1-11.
124. Vignais L, Oumesmar BN, Mellouk F, Gout O, Labourdette G, Evercooren AB-V, Gumpel M. Transplantation of oligodendrocyte precursors in the adult demyelinating spinal cord: migration and remyelination. *Int J Dev Neurosci* 1993; 11:603-12.
125. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Specific receptors for platelet-derived growth factor on cells derived from connective tissue and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:3664-8.
126. Raivich GJ, Gehrman J, Moreno-Floros M, Kreutzberg GW. Microglia: growth factor and mitogen receptors. *Clin Neuropathol* 1993; 12:293-5.
127. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. Neuronal, astroglial and microglial cytokine expression after an excitotoxic lesion in the immature brain. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 3505-20.
128. Acarin L, Gonzalez B, Hidalgo J, Castro, AJ, Castellano B. Primary cortical glial reaction versus secondary thalamic glial response and metallothionein expression. *Neuroscience* 1999; 92: 827-39.
129. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. Stat 3 and NFkB glial expression after excitotoxic damage to the postnatal brain. *Neuroreport* 1998; 9: 2869-73.
130. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. STAT3 and NFkB activation precedes glial reactivity in the excitotoxically injured young cortex but not in the corresponding distal thalamic nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 151-63.
131. Acarin L, Gonzalez B, Castellano B. Oral administration of the anti-inflammatory substance triflusal results in the downregulation of constitutive transcription factor NF-kB in the postnatal rat brain. *Neurosci Lett* 2000; 288: 41-4.
132. Mrak RE, Griffin WST, Graham DI, Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1269-75.
133. Kemper TL. Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia. En: Albert ML, Knoefel JE, editores. *Clinical Neurology of Aging*. New York, Oxford University Press, 1994. p. 3-67.
134. Peters A. Age-related changes in oligodendrocytes in monkey cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1996; 371: 153-163.
135. Nichols NR. Glial responses to steroids as markers of brain aging. *J Neurobiol* 1999; 40:585-601.
136. Perry VH, Matyszak MK, Fearn S. Altered antigen expression of microglia in the aged rodent CNS.
137. Ogura K-I, Ogawa M, Yoshida M. Effects of ageing on microglia in the normal brain: immunohistochemical observations. *Neuroreport* 1994; 5: 1224-26.

Pies de foto

Figura 1. Las células gliales más numerosas que las neuronas, velan por el bienestar de éstas, desempeñando multitud de funciones en el cerebro.

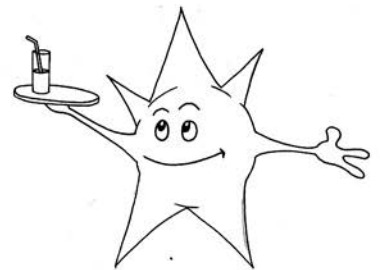
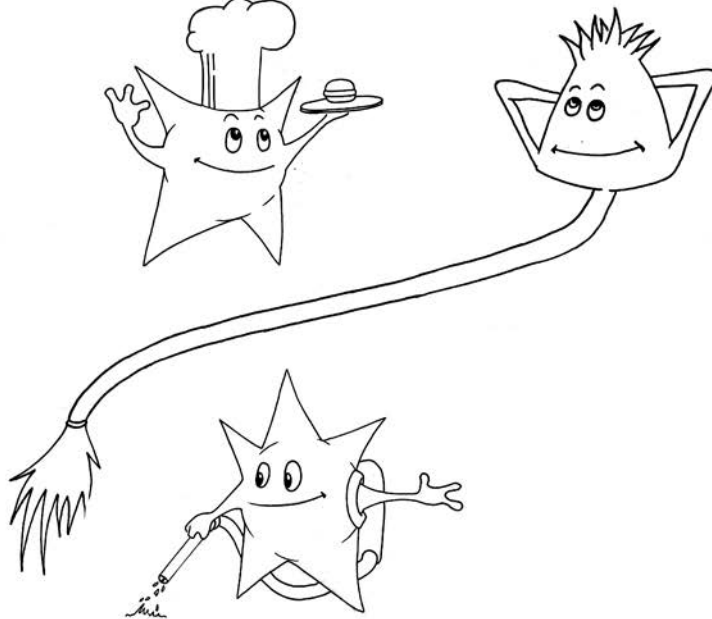
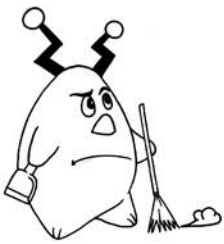
Figura 2. A. Corte semifino de la médula espinal donde pueden observarse neuronas (N) y células gliales (flechas). B. Células ependimarias del tipo tanicitos. Obsérvese la larga prolongación que parte del cuerpo celular y se interna en el parénquima nervioso. C. Microscopía electrónica de células ependimarias. D. Astrocitos de la corteza cerebral marcados con una tinción inmunocitoquímica para la GFAP. E. Oligodendrocitos de la sustancia blanca. F. Oligodendrocitos teñidos con una impregnación metálica. G. Células de microglía ameboide en el cerebro en desarrollo marcadas con una técnica histoquímica de lectina de tomate. H. Corte semifino mostrando la morfología redondeada de las células ameboides. I. Célula de microglía ramificada en la corteza cerebral adulta.

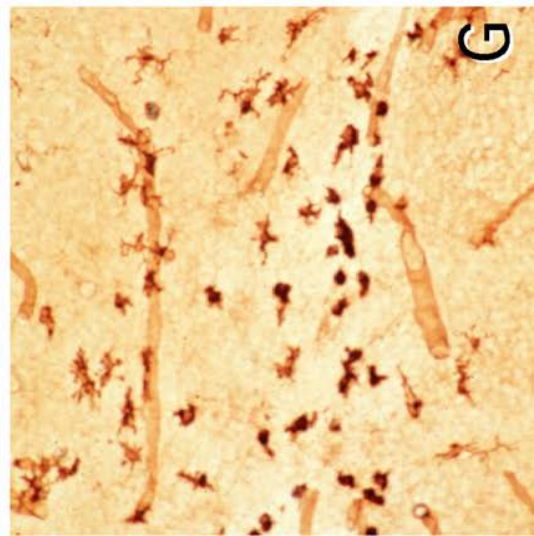
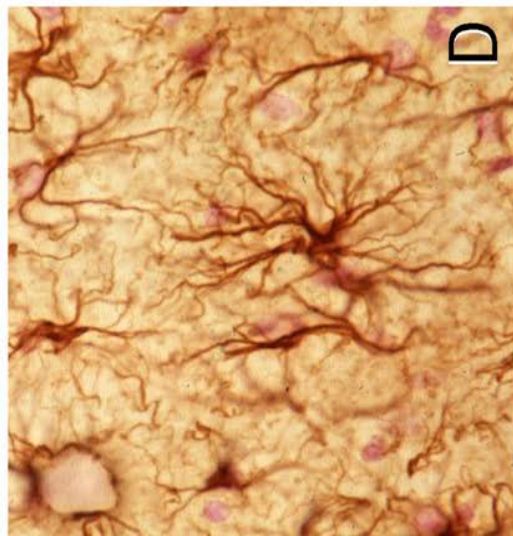
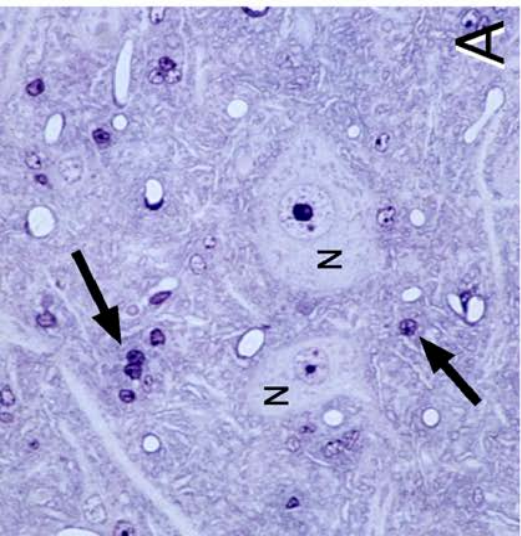
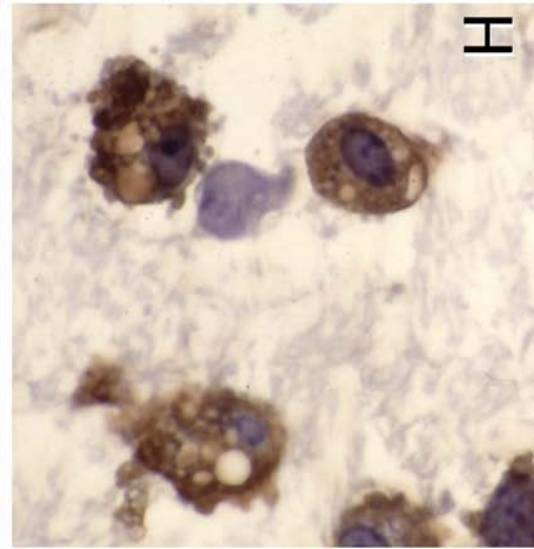
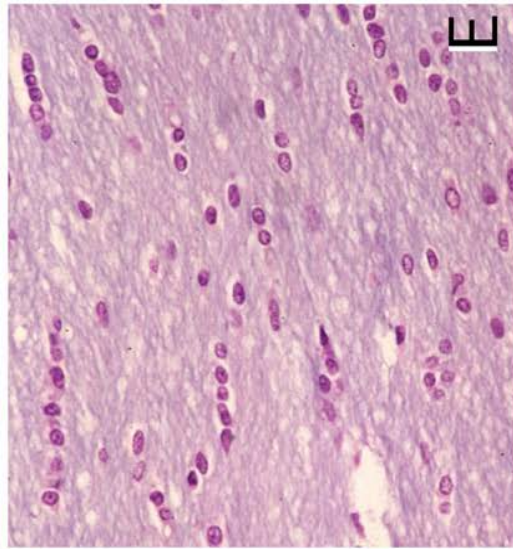
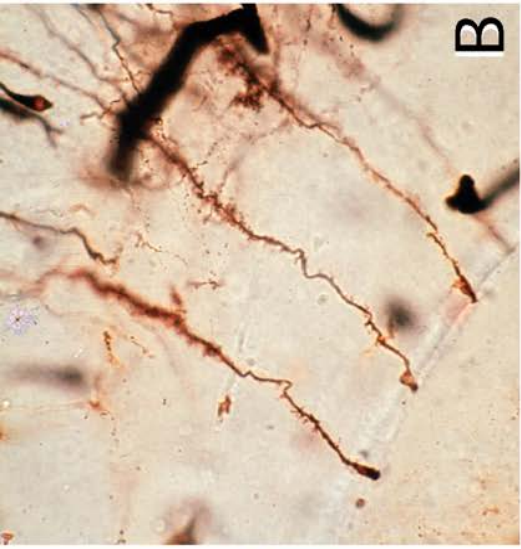
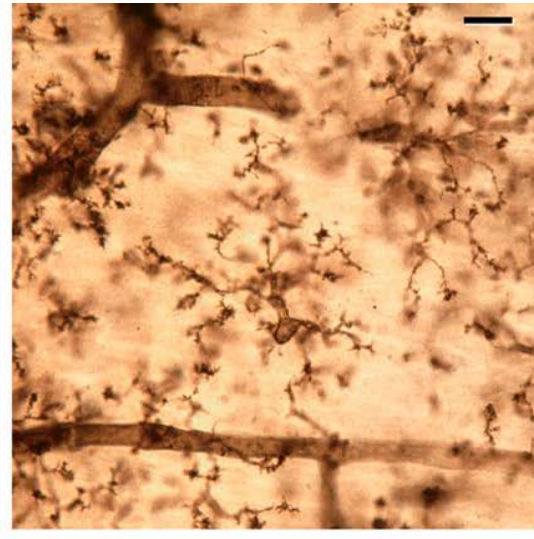
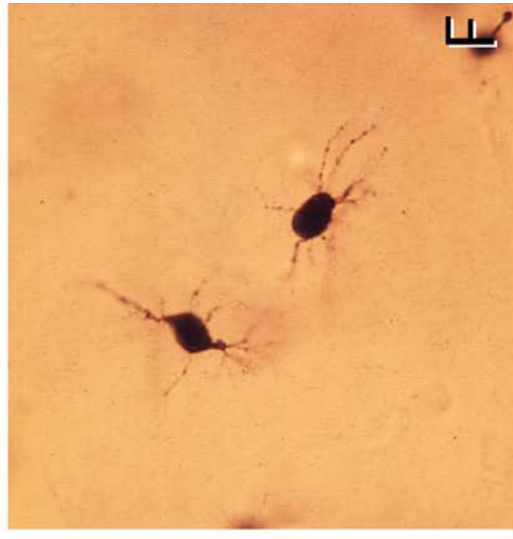
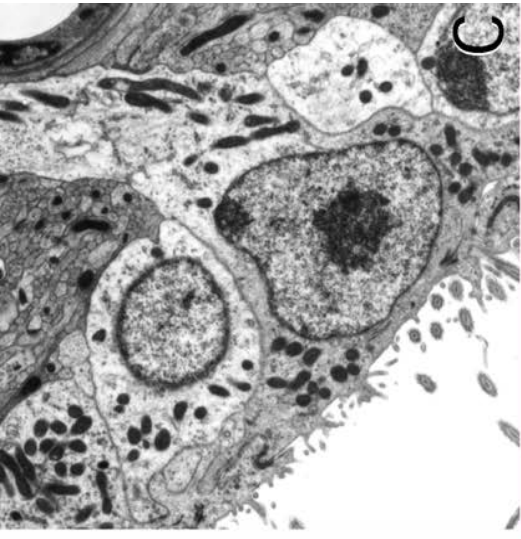
Figura 3. En el SNC pueden encontrarse diferentes tipos de células de microglía. Las células de microglía ameboide se encuentran en las últimas etapas embrionarias y en las primeras semanas de vida postnatal. Estas células ameboides se transforman en células de microglía ramificada adulta. Cuando se produce una lesión o durante el envejecimiento las células de microglía se activan pudiendo llegar a transformarse en células reactivas que en su grado de máxima reactividad cumplen una función fagocítica.

Figura 4. A. Astrocitos hipertrofiados mostrando un incremento notable de su citoesqueleto cuando se marcan inmunocitoquímicamente para la detección de GFAP. B. Astrocitos hipertróficos marcados inmunocitoquímicamente para la demostración de vimentina. C. Células de microglía activadas marcadas con un anticuerpo dirigido contra el antígeno de proliferación PCNA; la flecha indica una célula (en marrón) cuyo núcleo aparece marcado en negro indicando su capacidad proliferativa. D. Células de microglía reactiva mostrando diversas morfologías: células en bastón (flechas) y células estrelladas grandes (puntas de flecha). El método empleado para su detección ha sido una tinción histoquímica para demostrar un ectoenzima de su membrana plasmática. E. Célula de microglía en estado de alta reactividad en una mutación desmielinizante, que se ha marcado mediante la técnica histoquímica de la lectina. F. Microscopía electrónica de un macrófago en un área de neurodegeneración.

Figura 5. Durante el envejecimiento un complejo equilibrio se establece entre las células gliales. La supervivencia o muerte de las neuronas depende de que se mantenga o se rompa este equilibrio.

Neurona y Células gliales





Células de Microglía



Ameboide



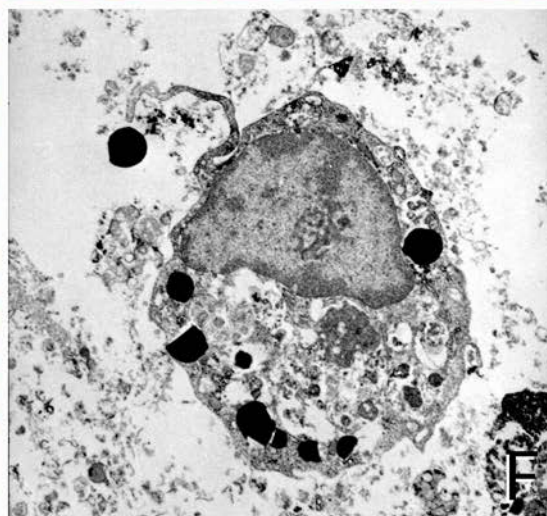
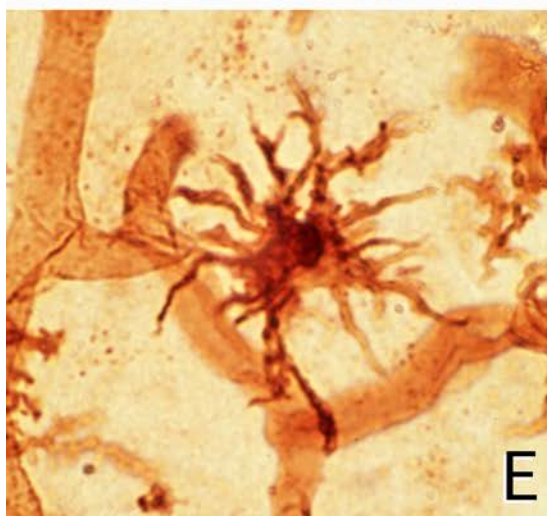
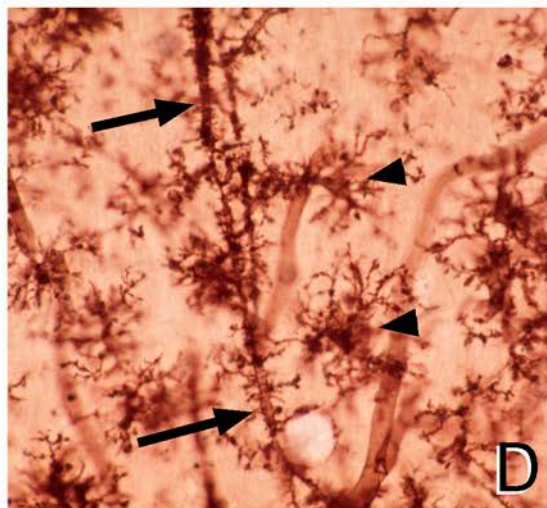
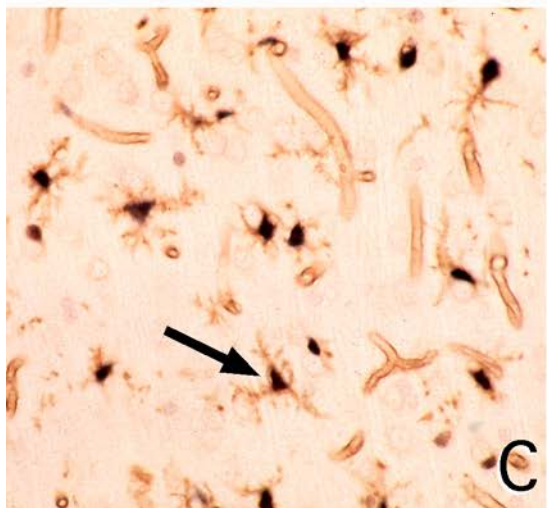
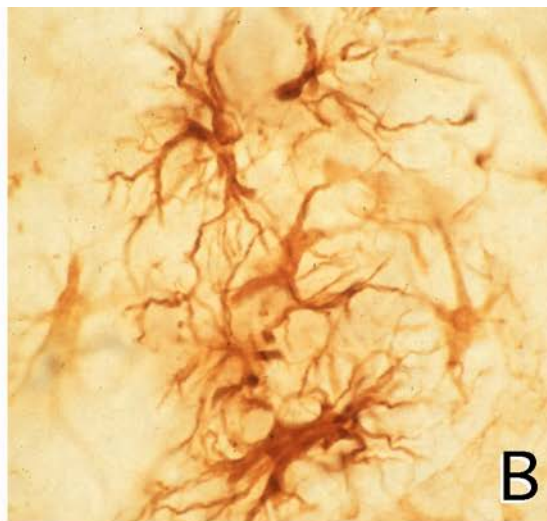
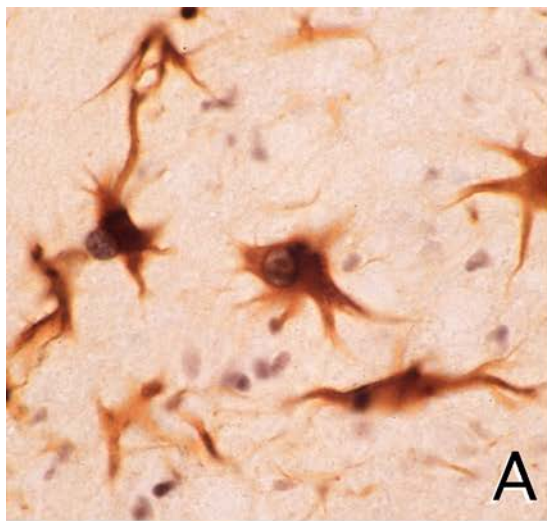
**Ramificada
adulta**



Activada



Reactiva



Envejecimiento

