



New concepts on the functionality of the nervous system: the revolution of the glial cells. II. Glial responses keys in the pathogenesis and treatment of diseases of SN

Title in Spanish: *Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. II. Las respuestas neurogliales claves en la patogenia y el tratamiento de las enfermedades del SN*

Adolfo Toledano^{1,2,*}, María-Isabel Álvarez¹, Adolfo Toledano-Díaz³, José-Julio Rodríguez-Arellano^{4,5}

¹Instituto Cajal, CSIC Madrid. ²Académico correspondiente RANF. ³Departamento Reproducción, INIA, Madrid Madrid, Spain. ⁴Centro Achúcarro de Neurociencia, IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao. ⁵Departamento de Neurociencia, Universidad del País Vasco UPV/EHU y CIBERNED, Leioa, Bilbao

ABSTRACT: All members of the families of the neuroglia have the ability to adopt a reactive state ("gliosis" in general, "astrogliosis" "oligodendrogliosis" and "microgliosis" in its specific form) face to situations where importantly is modified homeostasis of the nervous tissue and / or normal functional dynamics of the neurons and their accompanying neuroglial cells (trauma, neurotoxicity, infections, neurodegenerative processes). In this reactive state, neuroglial cells become "new cells with new functions" because a significant change of their cellular functions occurs, mainly by the expression of new genes. Thus they become major players on the different stage of the new SN pathological situations. Activation of neuroglia cells is initially beneficial, aiming to solve the pathological changes, but it can turn detrimental to nerve tissue. Also, in recent years, it has been found that also the lack of reactive responses or the existence of "maladaptative responses" of the different neuroglial cells as well as the involution or regression of these cells, are important sources of nervous pathology. Studies of these different types of reactive glial cells have significantly expanded the knowledge we had about the pathogenesis of diseases of the SN. Moreover, many studies are revealing that they may be important to define new therapeutic drug targets or create new cell therapies to control the progress of the "pathogenic cascades", through activating neuroprotection-neurorepair and/or inhibiting the neurotoxicity-neurodegeneration.

RESUMEN: Todos los miembros de las familias de la neuroglía tienen la capacidad de adoptar un estado reactivo ("gliosis" de manera general; "astrogliosis", "oligodendrogliosis" y "microgliosis", en su forma más específica) ante situaciones en que se modifica de manera importante la homeostasis del tejido nervioso y/o la dinámica funcional normal de las neuronas y sus células gliales acompañantes (traumas, intoxicaciones, infecciones, neurodegeneraciones). En este estado reactivo se convierten en "nuevas células con nuevas funciones" pues cambian de manera importante sus funciones celulares con la expresión de nuevos genes. De esta forma pasan a ser actores principales en el escenario de las nuevas situaciones patológicas del Sistema Nervioso (SN). La activación de las células de neuroglia en principio es beneficiosa, tendente a solucionar los cambios patológicos, pero puede convertirse en perjudicial para el tejido nervioso. Asimismo, en los últimos años, se ha comprobado que también es causa de patología la falta de respuesta reactiva de las distintas células neurogliales o la involución de estas células. Los estudios sobre estos diferentes tipos de células gliales reactivas han ampliado de manera muy importante los conocimientos que teníamos sobre la patogenia de las enfermedades del SN, y también nos están dando a conocer que pueden ser apoyos fundamentales para definir dianas farmacológicas terapéuticas o crear nuevas terapias celulares que ayuden a controlar el avance de las "cascadas patogénicas" por la vía de activar la neuroprotección-neuroreparación y/o inhibir la neurotoxicidad-neurodegeneración.

*Corresponding Author: atoledano@cajal.csic.es

Received: Mars 10, 2016 Accepted: April 15, 2016

An Real Acad Farm Vol. 82, N° 1 (2016), pp. 51-67

Language of Manuscript: Spanish

1. LAS RESPUESTAS GLIALES: ESPECIFICIDAD, VARIABILIDAD Y SIGNIFICADO EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO (SN)

1.1. Neurogliosis e involución neuroglial

Todas las familias de células gliales tienen en común una gran capacidad de adaptación morfológica y funcional

para cumplir con su función fisiológica de la manera más óptima (glioplasticidad). Esto fue expuesto en la primera parte de esta revisión (1). Pero, además, poseen una gran capacidad de reacción ante insultos, agresiones o lesiones del tejido nervioso o a cambios del medio interno para contrarrestar los efectos nocivos sobre las neuronas a las que acompañan, protegen y tutelan. Al activarse en estas

situaciones, las células gliales se transforman en lo que pudiéramos denominar “nuevos elementos con nuevas propiedades” (“células (neuro) gliales activadas” o “reactivas”; células “glióticas”) ya que generalmente muestran cambios mucho mayores, morfológicos y funcionales, incluidos cambios notables en la expresión génica habitual y la expresión de nuevos genes. Este fenómeno de activación que se denominó “gliosis” o “neurogliosis”.

Ya desde los primeros estudios neuropatológicos llevados a cabo en diversas enfermedades cerebrales (orgánicas o mentales) se concedió gran importancia a los cambios sufridos por las células neurogliales (2-9). Se describieron modificaciones en el número de células gliales y/o en su morfología y/o en su tinción inespecífica, como la mostrada con las impregnaciones metálicas (Figuras 1 y 2). Más modernamente, con marcajes celulares específicos (inmunotinciones, pruebas de expresión génica, autorradiografía de receptores, etc.), se mostraron las alteraciones moleculares subyacentes (10-24). Estos cambios gliales se consideró que eran consecuencia de la “activación” o “reactividad”, espontánea o inducida, de las células gliales (de todas o sólo de ciertos elementos), y que, además, estaban relacionados con las alteraciones neuronales propias de los distintos procesos patológicos del SN, por lo que debían de ser tenidos muy en cuenta para explicar los cambios neuropatológicos globales. Así, la “gliosis” pasó a ser una de las características principales del tejido “no normal” (patológico, lesionado o agredido) con independencia de su posible significación fisiopatológica, es decir, tanto si sus modificaciones estuvieran destinadas a proteger las

neuronas en riesgo o a reparar el tejido y/o la función de los circuitos dañados por cualquier causa (heridas, traumas, infecciones, lesiones cerebrovasculares, intoxicaciones, etc.), como si su principal efecto fuera desentenderse de proteger a las neuronas e, incluso, aniquilar las unidades neuro-glio-vasculares que acababan sucumbiendo (como ocurre en enfermedades neurodegenerativas, procesos cerebrovasculares o cáncer) (10-24).

Los cambios reactivos, morfológicos y funcionales de las células de las tres familias de la neuroglía (astroglía, oligodendroglía, microglía) son específicos de cada familia glial, aunque sean compartidas algunas características generales, como la hipertrofia o la hiperplasia, pero no son específicos de un tipo determinado de alteración del SN, ya que muchas células reactivas de una familia glial se pueden encontrar con idénticas características en muy diferentes situaciones patológicas (lesión, intoxicación, anoxia, degeneración, etc.) (10-12, 16-19, 21-23). Cuando se estudian los cambios con detalle, se comprueba que son muy variados dentro de cada familia, tanto considerados de manera general como en el contexto de cada situación anómala del SN o en el curso de un proceso patológico. Sin embargo, se pueden definir unos “patrones” generales bastante específicos de reactividad neuroglial en cada región del SN, en cada proceso y en cada momento de su evolución, y casi, en cada individuo afectado por un mismo proceso (12, 16, 17). También hay que incluir dentro de los posibles cambios una atrofia o hipoplasia de algunos elementos gliales, tal como se ha descrito en algunos trabajos recientes (21-29).

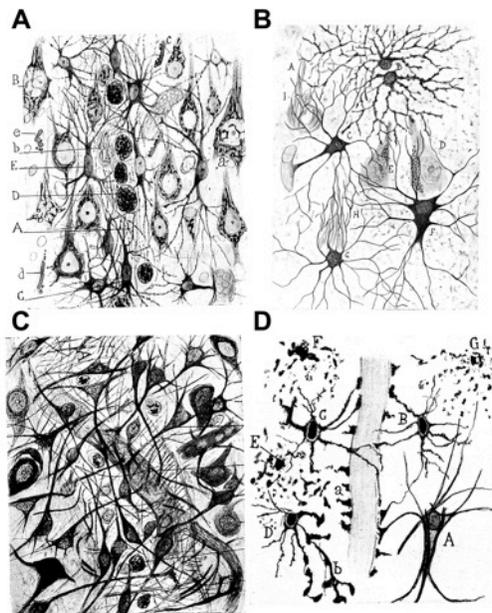


Figura 1. Astrogliosis. Dibujos clásicos de Cajal y sus discípulos sobre células astrogliales reactivas observadas tras impregnaciones metálicas. **A-** astrocitos hipertróficos en estrecha relación con neuronas normales y alteradas en una lesión cortical. También existen otras células neurogliales con escasas prolongaciones que más tarde fueron calificadas de célula microgliales [3,6]. **B-** Astrocitos hipertróficos

protoplasmáticos (B) y fibrosos (C,F,G) en el hipocampo de un caso de “demencia senil” (Enfermedad de Alzheimer) [7]. C- Astrocitos hipertróficos formando una cicatriz glial [6]. D- Diferentes tipos de astrocitos “reactivos” en la parálisis general progresiva: astrocito hipertrófico (A); astrocitos “involutivos” que sufren un proceso de “*klasmatotendrosis*” [4,7].

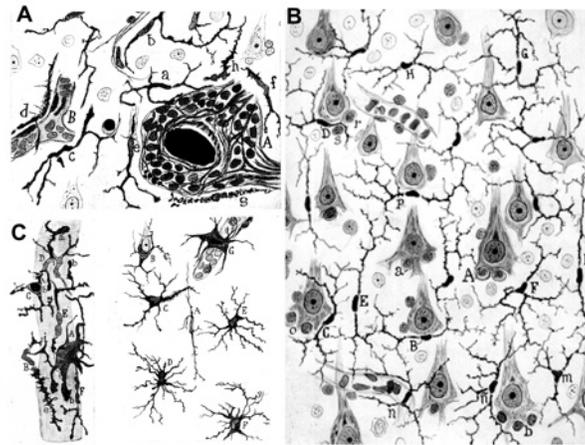


Figura 2. Microgliosis. Dibujos clásicos de Cajal y sus discípulos de células neurogliales reactivas [6]. A- Elementos neurogliales hipertróficos en forma de “bastoncillos” con largas prolongaciones en el parénquima nervioso (E) y “células redondeadas” (macrofágicas) que invaden los espacios pericapilares de Virchow-Robin antes de penetrar en el parénquima nervioso y convertirse en células microgliales “reclutadas”. B- Microgliosis cerebral tras un traumatismo [4, 5]. C- Microglia hipertrófica con prolongaciones [5].

1.2. Los mecanismos de neurogliosis

Los mecanismos celulares y moleculares puestos en funcionamiento para llevar a cabo la transformación en células activadas o reactivas (“glióticas”) pueden ser similares a los cambios plásticos/adaptativos (cambios debidos a la “glioplasticidad”) que se observan en la dinámica normal de las células gliales y que se comentaron en la primera parte de esta revisión (1, 30). Estos cambios tienen por objeto cumplir con su función de mantenimiento y cooperación con las neuronas, optimizando de esta manera la función del SN. A veces se aprecian variaciones en intensidad y/o en el tiempo de actuación o de respuesta de estos mecanismos (30). Otras veces existen respuestas no habituales (especialmente llamativas cuando se producen nuevas moléculas neuroactivas), que son las que mayoritariamente dan razón de esa transformación en lo que más arriba hemos considerado “nuevos elementos con nuevas propiedades” (14-17, 19-23).

1.3. El significado de la neurogliosis

El significado fisiopatológico de estos cambios neurogliales es muy difícil de analizar y las conclusiones a las que se llega suelen ser discutibles (30). En general, los resultados de los estudios se interpretan de muy diferente manera, lo que da lugar a grandes diferencias descriptivas entre los autores. De todas formas, se considera casi de manera unánime que los efectos de estos cambios gliales sobre las neuronas pueden ser muy diversos, incluso contradictorios (10-12, 27-30). De una manera muy general, se puede teorizar que los cambios consecutivos a la glioplasticidad tienen un efecto neuroprotector (1), pero la falta de adaptación glial a los cambios neuronales o al medio ambiente neuronal, o la falta de adecuación de los cambios adaptativos gliales (“*maladaptive responses*” o “*maladaptive glioplasticity*”) pueden ser el origen o el

agravamiento de una patología del SNC (30, 31). Mientras tanto, la gliosis reactiva ante los cambios neuronales o del medio ambiente neuronal, puede ser, teóricamente, de tipo mucho más diverso: puede producir efectos neuroprotectores, neurorreparadores, neurotóxicos o mixtos (10, 11, 22, 23, 26, 30, 31). Muchas veces, los cambios sólo se interpretan en relación a la solución final del proceso patológico en el que tienen lugar, de manera que la actuación de las células de astro-, oligo- o microglía se tipifica de “beneficiosa” o “tóxica”, “buena” o “mala”, “neuroprotectora/reparadora” o “neurodegeneradora”, según si las neuronas de la región del tejido nervioso afectado, y en última instancia, el individuo que padece el proceso, sobreviven o logran superar, o no, el proceso patológico (30). Y debe entenderse que superar el proceso patológico puede implicar la destrucción de neuronas muy dañadas para eliminar sus efectos tóxicos y promover la reparación de las neuronas sobrevivientes y reforzar los circuitos neuronales para suplir los perdidos. En resumen, en algunas circunstancias los cambios gliales protegen a las neuronas o reparan los daños sufridos en los circuitos neuronales; en otras circunstancias, los cambios gliales son mecanismos inductores o coadyuvantes en la presentación y avance de la patogenia. Estudios focalizados sobre determinados aspectos de un proceso patológico, en una región concreta del SNC y en una fase concreta del proceso patológico, son los únicos que pueden informarnos con exactitud sobre la implicación de cada tipo de célula de neuroglia y de su efecto en cada patología.

La complejidad del proceso patológico es determinante para permitirnos llegar a conocer el papel que tienen las células gliales implicadas. Procesos relativamente sencillos de lesión-reparación/degeneración son más fáciles de estudiar y explicar. Cajal y sus discípulos nos describieron los cambios que sufren las neuronas tras una lesión

axónica, junto con los cambios (en el número y la morfología) de las células neuróglicas acompañantes, tanto si degenera la neurona como si logra reparar el axón (6). En estudios sobre lesiones localizadas del SN, accidentales o experimentales, las modificaciones gliales se describen de manera secuencial en el tiempo y en la forma: en primer lugar, en la zona lesional y peri-lesional (reacciones “locales” y “proximales”) y posteriormente en la zona inervada por las neuronas directamente afectadas (reacciones gliales “remotas”) (32, 33). Como ejemplos se

muestran en las Figuras 3, 4 y 5 tres esquemas sobre lesión focal en la corteza cerebral frontoparietal, lesión experimental más amplia de la corteza entorrinal y lesión en el núcleo *basalis magnocellularis*, todas ellas en rata (32,33). Con todas estas observaciones se pueden explicar con bastante exactitud las funciones de los elementos gliales acompañantes de las neuronas lesionadas (eliminación de residuos celulares, activación neuronal, reconstrucción/remodelación de sinapsis y circuitos, etc.).

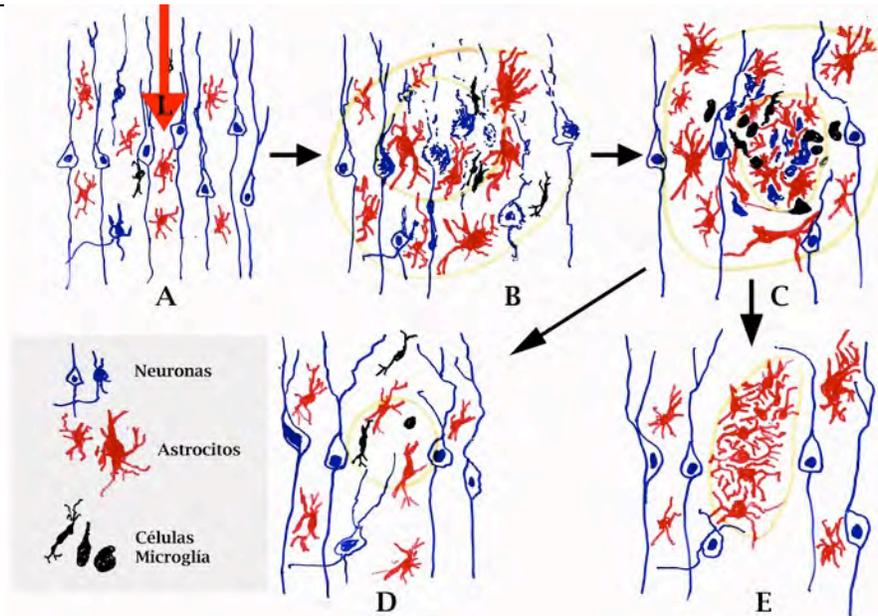


Figura 3. Lesión local (traumática, tóxica, infecciosa, cerebrovascular) en un área muy reducida de la corteza frontoparietal de la rata. Se origina una rápida reacción astrogliar, de grado variable en relación con la intensidad y el tipo del agente agresor, la lesión vascular, el grado de anoxia/hipoxia, el grado de destrucción/distrofia de las neuronas, los cambios que la homeostasis del área, etc. (A). Rápidamente, se delimita una zona central, cuyo destino suele ser la necrosis, y una zona periférica (“penumbra”) que participa en la regeneración y es capaz de recuperar gran parte de la funcionalidad del área dañada; en ambas se observan astrocitos glióticos (B). Células de astrogliá de la zona periférica actúan de manera secuencial en la recuperación de la homeostasis, regulación de la neurotransmisión, recuperación de las neuronas y eliminación de detritus celulares (C), llegando casi a desaparecer las señales de la lesión (D). Células de microglía reactivas colaboran en este proceso de resolución de la lesión (ver neuroinflamación). En muchas de las zonas quedan como recuerdo de la lesión/disfunción una acumulación de astrocitos hipertróficos que se conoce como cicatriz o escara glial (E). Los cambios que se producen en las células astrogliales en las zonas central y periférica de cada lesión varían con el tiempo, según la evolución de la lesión, tanto en sus primeras fases como en fases más avanzadas.

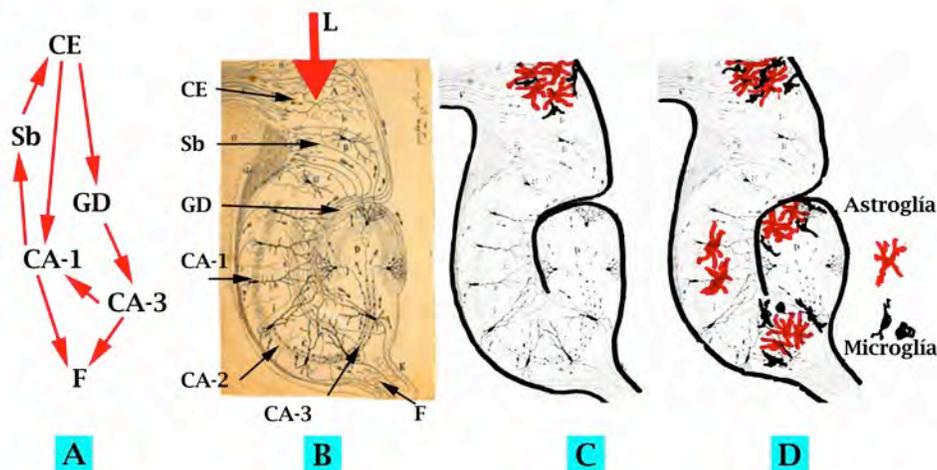


Figura 4. Lesión experimental de intensidad moderada-grave de la corteza entorrinal de la rata. A Esquema de las conexiones sinápticas

de la corteza entorrinal con las áreas del hipocampo y **B** esquema de Cajal sobre las regiones morfofuncionales del hipocampo. Tras la lesión, se aprecia únicamente en el área lesionada cambios astrogliales similares a los descritos en la Figura 3 (C). Además en una fase más avanzada (días), se aprecian cambios astrogliales en las zonas conectadas sinápticamente (**D**). L=lesión; CE= corteza entorrinal; Sb= subiculum; GD= *girus dentatus*; CA-1, CA-2; CA-3= áreas del hipocampo denominadas *cornus ammoni* 1,2 y 3.

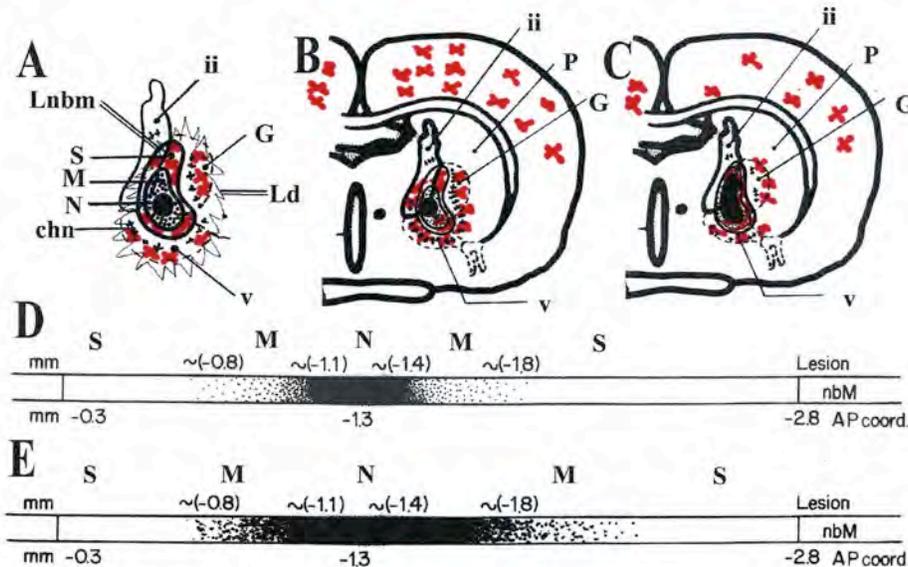


Figura 5. Lesión experimental del núcleo *basalis magnocellularis* (nbm) de la rata con inyecciones estereotóxicas de excitotoxinas (60 nmoles en **B** y 30 nmoles en **C** de ácido Quisquálico). El nbm es el equivalente al núcleo de Meynert del hombre que proporciona la red de innervación colinérgica cortical y cuya involución puede ser causa de la Enfermedad de Alzheimer. **A.** La inyección produce un “núcleo” necrótico con áreas periféricas de baja (M) y alta (S) supervivencia de neuronas junto a reacción astrogliar en toda la zona. En áreas “proximales” (cápsula interna- ii; *globus pallidus* -G; área subpalidal- chn), entre los límites del nbm (Lnbm) y el límite difuso (Ld) donde se acaban de apreciar neuronas colinérgicas y no colinérgicas alteradas, se observa el mayor grado de astrogliosis, que persiste durante varios meses, apreciándose algunas zonas con cicatrices gliales. La desinnervación colinérgica de la corteza ocurre en 6-48 horas, se observan astrocitos reactivos en la corteza ipsilateral a los varios días (14-30) de la lesión, manteniéndose la gliosis durante casi toda la vida (hasta 24 meses en muchos casos, sobre todo en las lesiones más intensas (**B**). Modificado de (32).

Sin embargo, en el tejido nervioso en degeneración fisiológica senil o por procesos patológicos complejos (como en las enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, demencia frontoparietal, Parkinson, etc.), donde existen cambios importantes del medio interno y alteraciones graves de las neuronas y los circuitos neuronales, es mucho más difícil interpretar lo que realmente hacen las células gliales, directa o indirectamente. Observamos únicamente sus cambios morfológicos y bioquímicos, los aumentos o disminuciones en número de células de un determinado tipo o subtipo, los cambios de relaciones con las nuevas estructuras patológicas (somas neuronales, dendritas o axones distróficos o atróficos; acumulaciones aberrantes de sustancias amiloides o priónicas en el neuropilo; etc.) y la producción de sustancias neuroactivas (8-11, 27, 28, 30). En ciertos procesos consideramos que el efecto es beneficioso (neuroprotector, reparador), en otros parece claro que se está causando un daño a las neuronas y a los circuitos neuronales, y en otros parece que el efecto es variable o ambivalente según las circunstancias. Los productos generados por las células gliales, muchos de ellos no presentes en el tejido “normal”, en principio se puede considerar que actúan de una manera definida: las neurotrofinas activan y/o protegen a las neuronas y las

citoquinas/quimioquinas producen efectos neurotóxicos. Sin embargo, es bien conocido el papel tóxico de algunas neurotrofinas en situaciones concretas y el papel neuroprotector de algunas citoquinas. En conjunto se puede afirmar que las células gliales y los productos que originan presentan acciones duales neurotóxicas/neuroprotectoras según los momentos y lugares en donde actúan y la situación global del tejido o la específica de las neuronas a las que acompañan (11, 21-23, 29, 30). Esta dualidad de efectos antagónicos se ha señalado repetidamente en el estudio de otros elementos de vías de señalización celular operativas en procesos inflamatorios, neuroprotectores y/o neurodegenerativos (isoformas de COX y NOS, NGF, etc.) en donde claramente están implicados las células gliales (34).

1.4. La neurogliosis y la involución neuroglial en las enfermedades del SNC

En muchas teorías sobre la patogenia de las enfermedades del SNC, como es el caso de la EA, se acusa a las células de la neuroglia (especialmente las de microglía) de ser los elementos celulares primarios en el desencadenamiento de la cascada patogénica por su activación extemporánea y aberrante, fuera de la cooperación neuroglial que es la base del funcionamiento

normal del SN, quizás por su capacidad de producir cito y quimioquinas neurotóxicas (11-17, 20-23, 30). Sin embargo, algunos autores han señalado la posibilidad de que estos procesos se deben a una disminución en los componentes gliales que cooperan en el mantenimiento de las neuronas o bien a la disfunción de estas células inducidas por sustancias diversas que producen diferentes alteraciones de la expresión génica y de sus funciones plásticas, o aberraciones en la activación glial (27-29). Pero quizá los posibles agentes que inducen la patogenia atacan en primer lugar las células gliales, o algún tipo de célula glial. En diversas regiones muy afectadas por los cambios neuropatológicos se ha podido observar la disminución de los componentes gliales. Esto podía ser interpretado también como una emigración de las células gliales de las zonas ya irrecuperables hacia otras zonas donde todavía existe componente neuronal necesitado de cooperación para una posible supervivencia (30, 35).

En los siguientes apartados se analizan resumidamente las respuestas de las distintas familias gliales.

2. RESPUESTAS DE LAS CÉLULAS DE ASTROGLÍA

2.1. *Astrogliosis: Hipertrofia e hiperplasia*

La astrogliosis (o sencillamente denominada “gliosis” en muchos trabajos) fue definida hace muchos años como la hipertrofia, hiperplasia e hiperproducción de gliofibrillas de las células de la astrogliá (7-9). Las formas más características de astrogliosis se describieron en la senilidad fisiológica, la “demencia senil” (Alzheimer) y la parálisis progresiva (3, 4, 7-9) (Figura 1). En general, se considera que el rasgo característico más definitorio de esta gliosis es la hipertrofia o hiperdensidad de gliofibrillas (tanto si existe o no hipertrofia celular como si existe o no hiperplasia) (29, 30, 32, 35) demostrada con impregnaciones metálicas o, más modernamente, con la hiperreactividad frente a la proteína glial fibrilar acidófila (PGFA) (o GFAP, “*glial fibillar acidofic protein*”). Esta inmunotinción aumenta en astrocitos reactivos aunque no se evidencie aumento de gliofibrillas (forma soluble de la proteína). También existen astrocitos reactivos con bajo contenido de PGFA (30, 35) (Figuras 6-9). Sin embargo, actualmente parece que se tiende a exigir modificaciones moleculares o funcionales de más trascendencia para considerar que un astrocito es reactivo (10, 30, 35). Recientemente se ha definido la astrogliosis (o gliosis reactiva astrocitaria) como una reacción defensiva astrogliá, constitutiva de estas células, conservada durante la evolución, que comprende diferentes estadios y grados de respuesta (28) a lo que podíamos añadir que está

regulada por factores intrínsecos (neuronales, gliales y homeostáticos) y extrínsecos al SN y en cuyo proceso se producen diferentes sustancias neuroactivas y gliactivas (30). Ello implica que tengamos que considerar la posible existencia de muchos tipos (fenotipos) de células astrogliales reactivas, tanto morfológica como (en especial) funcionalmente, incluyendo incluso la posibilidad de una neo-proliferación astrogliá (hiperplasia) que conduzca a tipos celulares diferentes a los derivados de los astrocitos normales residentes en el área del SN afectada (es decir, podrían existir distintas poblaciones de células astroglióticas derivadas de astrocitos pre-existentes así como de astrocitos neoformados).

En la mayoría de los trabajos se usa el término “(astro)gliosis” cuando se observan astrocitos hipertróficos o normotróficos hiperinmunoteñidos con anticuerpos contra GFAP, sin considerar otros parámetros morfofuncionales como el incremento del número de células (hiperplasia) con o sin inmunoreactividad contra GFAP, el porcentaje de células reactivas, el tipo de cambios acaecidos en su cuerpo celular o en sus prolongaciones, la hiperproducción de sustancias activadoras neuronales o la existencia de síntesis de nuevas sustancias neuroactivas (neurotrofinas, citoquinas o quimioquinas). Realmente los cambios morfológicos en el número y tipo de los procesos gliales y en el número de células así como los cambios en los efectos neuronales, o bien no son estudiados o pueden pasar desapercibidos, especialmente cuando los astrocitos son GFAP negativos o débilmente positivos (35).

Para entender la “astrogliosis” que ocurre en cada momento en cada región del SNC, tanto si se trata de un proceso patológico localizado, como un trauma focal, como general del SNC, como una enfermedad neurodegenerativa, hay que analizar los diferentes tipos de células gliales existentes, la desorganización glial dentro de la citoarquitectura propia de la región y las respuestas morfofuncionales de cada elemento glial. Si analizamos en profundidad y con detenimiento los cambios observados en diferentes situaciones patológicas se pueden poner de manifiesto diferentes “patrones” de (astro)gliosis que, pueden tener importantes implicaciones en la patogenia y en la terapéutica. En el cerebro, hemos observado que existen diversos tipos y subtipos de células astrocitarias que presentan diferentes grados de hipertrofia en su cuerpo y prolongaciones y de inmuno-reactividad contra GFAP en la senilidad fisiológica y en la Enfermedad de Alzheimer (35).

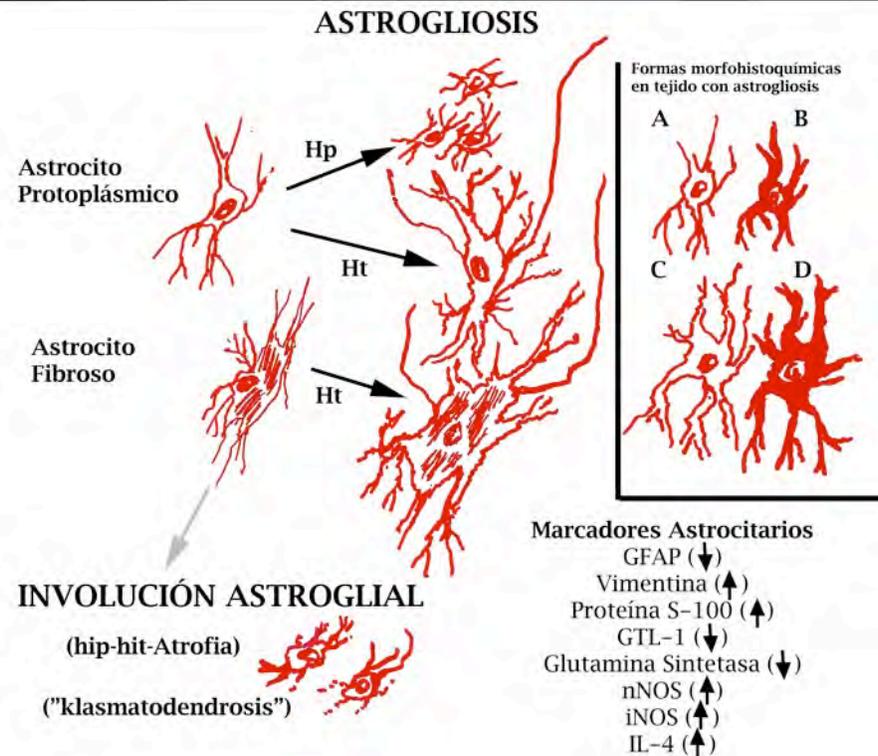


Figura 6. Astrogliosis. Involución astrogliar. Los astrocitos protoplasmáticos y fibrosos sufren un proceso de activación (astrogliosis) en respuesta a diferentes situaciones (trauma, neurotoxicidad, infección, degeneración etc.) que se caracteriza por varios fenómenos: hiperplasia (Hp), hipertrofia (Ht), aumento de contenido de proteína glial fibrilar acidófila (PGFA o GFAP por su nombre inglés *glial fibrillar acidic protein*) y de otros marcadores astrocitarios, (vimentina, proteína S-100, etc.). Así mismo, se pueden alterar marcadores como glutamino sintetasa o el transportador de glutamato (GTL-1) relacionadas con la neurotransmisión glutamatérgica. La hiperreactividad de PGFA se considera signo de astrogliosis, pero muchas células reactivas, sobre todo las nuevas formas hiperplásicas, tienen muy escasa o nula inmunoreactividad. En algunos casos, la hipertrofia se manifiesta con aumento de largas prolongaciones. Tanto si los astrocitos son protoplasmáticos como fibrosos, como si se evidencian numerosos o escasos "paquetes" de gliofibrillas, en caso de astrogliosis aumenta la inmunoreactividad ante PGFA, pero no existe buena correspondencia entre subtipo de astrocito, grado de reactividad funcional e inmunopositividad frente a PGFA. Esto se ocurre especialmente en el envejecimiento fisiológico y las enfermedades neurodegenerativas, donde se observan astrocitos normotróficos-normorreactivos (A); normotróficos-hiperreactivos (B); hipertróficos-normorreactivos (C), e hipertróficos- hiperreactivos (D). La astrogliosis puede sufrir también una involución ("senescencia" "asternia") que se manifiesta por hipoplasia (hip); hipotrofia (hit) o atrofia. Signos morfológicos de involución ("klasmatotodendrosis") fueron ya descritos por Cajal (ver Figura 1).

2.2. Significado de la astrogliosis y variaciones en su presentación

La astrogliosis, tal como se dijo más arriba, tiene diferentes significados en cuanto a su función neuroprotectora/neurorreparadora o neurotóxica. Pero además, muchos aspectos de la reactividad astrogliar nos plantean otras cuestiones fisiopatológicas todavía no resueltas como son la existencia o no de diferentes subtipos/subconjuntos de células astrogliales con diferente capacidad para la gliosis (que pueden coexistir con los diferentes grados o niveles de respuesta de cada elemento astrogliar) o la existencia tanto de una respuesta astrogliar generalizada y organizada (homogénea en cada elemento de un subtipo glial) en una región del SN, como de respuestas astrogliales desorganizadas (heterogéneas en cada elemento de un subtipo glial) que parecen responder más a erráticos comportamientos de cada célula astrocitaria en esa región del SN (30). En algunas

situaciones patológicas experimentales se puede apreciar una respuesta generalizada de todos los elementos gliales de amplias regiones del SNC (generalmente hiperinmunoreactividad contra GFAP, tal como se muestra en la Figura 7 en un modelo de intoxicación por pilocarpina (30)) sin que parezca existir hiperplasia ni alteraciones glioarquitectónicas significativas, mientras que en la mayoría de los casos la respuesta astrogliar dentro de esas mismas regiones es variable. De manera casi constante existen diferentes elementos morfohistoquímicos astrocitarios (normotróficos-normorreactivos, normotróficos-hiperreactivos, hipertróficos-normorreactivos, hipertróficos-hiperreactivos. Figura 6). Esta variabilidad es entendible en algunas situaciones patológicas cuando depende de cambios del medio ambiente de esas áreas, tal como ocurre en las diversas zonas periféricas a una lesión focal que puede cursar hacia la destrucción de una parte del tejido nervioso y/o a la formación o no de una cicatriz glial

permanente (Figura 3). Por el contrario, no es fácil de explicar la variabilidad en la reacción astrogliosa de muchos de los procesos generalizados del SNC, como ocurre en los procesos neurodegenerativos que siempre muestran elementos dispersos glióticos de variable intensidad (Figuras 6 y 7). En este caso, donde además existe un variable grado de hiperplasia, hipertrofia, distrofia y atrofia de las células astrogliales, y parece más que existe una respuesta neuro-glial a cambios micro-locales, de mayor o menor intensidad, que se solapan e interfieren, y que afectan de diferentes maneras no sólo a los astrocitos y otras células gliales, sino a neuronas y a sus conexiones, dando lugar a deterioros importantes de los circuitos neuronales (35).

2.3. Patrones característicos de reactividad glial en algunas patologías del SN

Existen algunos “patrones” de reacción astrogliosa en muchas capas o subregiones del SN que se consideran bastante característicos de algunas situaciones patológicas del SN. Con frecuencia se describe en la capa I y II de la corteza cerebral una mayor (astro)gliosis en la enfermedad de Alzheimer y en la de Creutzfeldt-Jakob (30) (Figura 7). En la corteza cerebelosa, en los procesos neurodegenerativos existe una mayor hipertrofia-hiperreactividad en las zonas de transición entre las capas

(sustancia blanca –capa de los granos; capa de los granos/capa de Purkinje/capa molecular, (35) – Figuras 8 y 9). Esta mayor reactividad en la transición de las capas también se observa en el hipocampo. Además, en estas zonas se puede apreciar hiperplasia de elementos de subtipos específicos de la zona que tienen una muy variable inmunorreactividad contra GFAP tal como se comentará más adelante. En algunas zonas como las capas moleculares del hipocampo y la corteza cerebelosa, se tejen las prolongaciones hipertróficas astrocitarias formando unas “redes” (“*networks*”) muy características (Figura 7) (35). También se puede observar que se delimitan en ciertos centros del SNC unos “espacios gliales” formados por acumulación de procesos cortos hipertróficos de astrocitos (Figura 9). El espesor alcanzado por estos acúmulos permite su observación a nivel de la MO, cuando las finas prolongaciones de la astrogliosis normal no son apreciables (35). En situaciones especiales, probablemente porque existen factores locales inductores de una mayor gliosis, puede ocurrir que elementos hipertróficos de unas capas invadan otras a las que normalmente no llegan sus prolongaciones. Esto ocurre, por ejemplo, con astrocitos velamentosos de la capa de los granos del cerebelo que invaden las capas de Purkinje y molecular (Figura 9) (35).

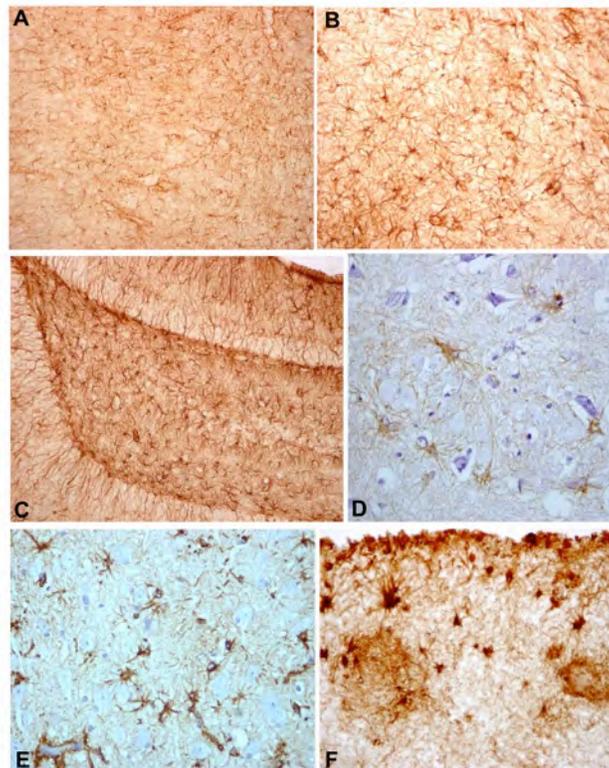


Figura 7. Astroglial changes. A-C. Astroglial changes generalized in rat by pilocarpine (25mg/Kg, 24 h before sacrifice), A- Normal astrocytic network in rat frontoparietal cortex. B. Rat cortex after treatment. C. Rat hippocampus after treatment. D-F. Astroglial changes in human frontal cortex. D. Reactive astrocytes surrounding senile plaques. Astroglial changes in physiological aging. F. Different types of astrocytes (with greater or lesser hypertrophy and different degree of immunoreactivity to GFAP) in the cortex of a case of Alzheimer's disease. A-C = x 60; D = x 180; E-F = x 60.

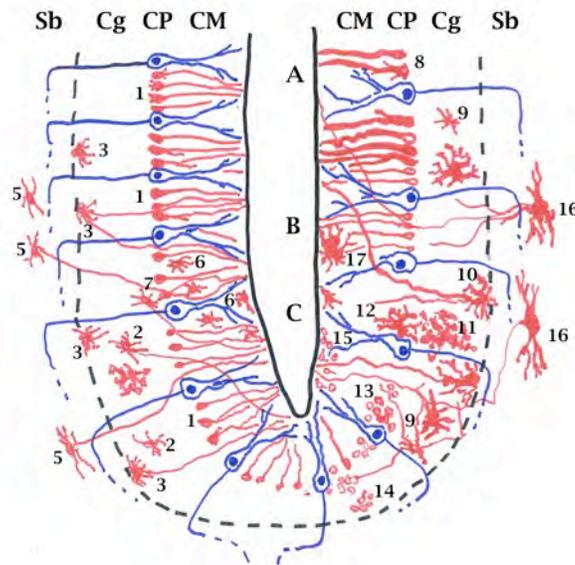


Figura 8. Esquema sobre los cambios astroglicales observados en el cerebelo humano en la senilidad fisiológica y en la Enfermedad de Alzheimer (EA). En el lado izquierdo se esquematiza la situación en el adulto (18-50 años) y en la derecha en la senilidad y EA (>65 años). En el adulto normal, en la capa molecular se evidencia una “empalizada” de fibras homogéneas (las fibras de Bergmann, que son las prolongaciones de las células de la glía epitelial de Golgi, tipo específico de astrocito en el cerebelo) (1). En la capa de los grano se observan astrocitos de tipo estrellado o “velamentoso” (2), siendo algunos específicos de la transición capa de los granos/substancia blanca (CG/Sb) (3) o la de capa de los granos/capa de los granos/capa de Purkinje y molecular (7). También existen tipos específicos en la sustancia blanca (5) y en la capa molecular (6). Algunas de todas estas células (2 a 7) mandan algunas prolongaciones largas a la capa molecular simulando fibras de Bergmann (perpendiculares a la superficie glial) o siendo normales a estas últimas (fibras de Weigert). En envejecimiento y EA, se aprecian muchos astrocitos glióticos (hipertróficos y/o PGFA-hiperreactivos) pero también existe hiperplasia (generalmente hiporreactiva) e involución astrogliol (hipoplasia, involución glial o PGFA- hiporreactividad): Fibras de Bergmann hipertróficas (8); astrocitos hiperreactivos normotróficos (9) en la capa de los granos e hipertróficos hiperreactivos en la transición de capas y en el espesor de todas las capas (10-12) así como en la sustancia blanca (16) y zona subpial (17). Existen focos de hiperplasia a nivel de la capa de Purkinje (13), capa de los granos (14) y zonas subpiales (15). Aumentan las fibras largas de los astrocitos fibrosos y se manifiesta en algunas áreas de la molecular un complejo entramado de fibras de Veigert paralelas a la superficie pial. Existen áreas de diversa reactividad frente a PGFA (ver Figura 9): de alta gliosis (A) de gliosis similar al adulto (B) y de muy baja reactividad (C) aunque células aisladas de cualquier subtipo sean altamente hiperactivas. Modificado de (35).

A pesar de esta existencia de patrones de reactividad glial, en muchos casos, incluso en procesos sistémicos o generalizados del SNC, como los procesos neurodegenerativos, lo más llamativo son respuestas focales de variable intensidad en capas y/o subregiones del SNC (30). En diversas áreas de capas de las cortezas cerebrales y cerebelosa se puede apreciar focos más o menos extensos de astrogliosis que son detectados por aumento de un tipo de elementos gliales o bien por la presencia de grandes elementos hipertróficos-hiperactivos. Algunas veces coexisten con otros signos neuropatológicos propios de la enfermedad (p.e., acumulaciones de amiloide y existencia de neuronas o neuritas distróficas en las enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer o

Creutzfeldt-Jakob), a los que se responsabiliza de la gliosis, pero en otros casos no se aprecian cambios celulares significativos que pueden ser origen del proceso (aunque habría que considerar la posible existencia de cambios moleculares que inducirían la astrogliosis local). Probablemente, cambios locales en factores neuronales o gliales pueden ser responsables de la respuesta glial aparentemente anómala (35) (Figura 1). También habría que señalar que neuronas de una capa que se hacen ectópicas en otra (bien de manera fisiológica o bien de manera patológica), se rodean de células gliales generalmente hipertróficas o bien se convierten en focos donde se orina hiperplasia astrogliol.

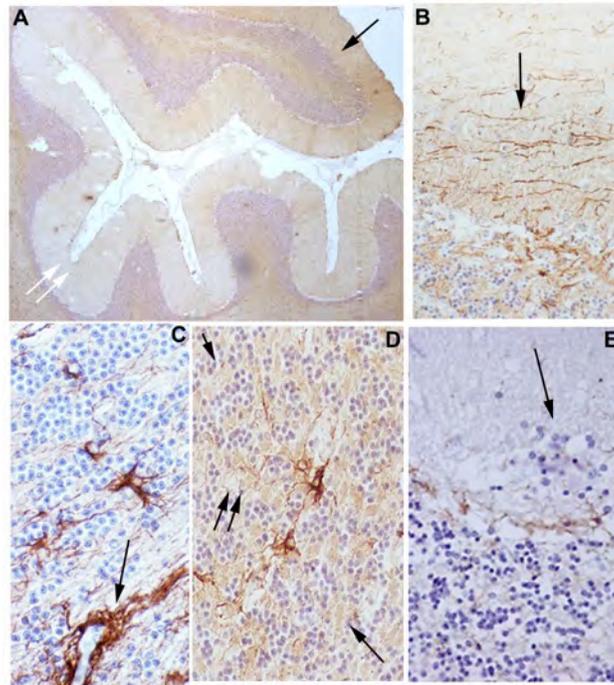


Figura 9. Astrogliosis en cerebelo humano en la Enfermedad de Alzheimer. A. Imagen panorámica de un corte histológico donde se observan varias laminillas cerebelosas con diferente inmunoreactividad frente a PGFA en las fibras de Bergmann de la capa molecular (elevada –flecha negra- y muy débil –dos flechas blancas), pero con fuerte reactividad en los astrocitos de la sustancia blanca. B. Fibras de Veigert muy inmunoreactivas en una región de gran hipoactividad y/o involución de las fibras de Bergmann. C y D Astrocitos estrellados hipertróficos en la capa de los granos con reactividad elevada pero variable frente a anticuerpos PGFA en sus cuerpos y en los pies vasculares (flecha en C). La densidad de estos astrocitos en la capa de los granos nos hace suponer que existen otros con muy escasa reacción. Si comparamos las dos imágenes, observamos como en D existen grandes “espacios gliales”, débilmente reactivos, que son la imagen óptica de la hipertrofia de prolongaciones de astrocitos “velamentosos” de esta capa (flechas; dos flechas, núcleo astrocitario) y que no se observa en C. E. “Nicho” de células astrocitarias hiperplásicas (neoformadas) de reacción negativa situado en la capa molecular en contacto con la capa de Purkinje. A = x 10; B-E = x 180.

2.4. Cambios astroglicales regresivos: involución, atrofia, senescencia o astenia de la astroglicia

En los últimos años, en las enfermedades neurodegenerativas (especialmente en la EA), se ha descrito que junto a la gliosis de muchos de los elementos astrocitarios, existen signos regresivos o involutivos de algunos otros, bien produciéndose una disminución del número total de astrocitos (hipoplasia astrocitaria), bien manteniéndose la densidad de estas células (25-28). Se han descrito diversos signos de atrofia de los procesos gliales, disminución de la inmunoreactividad ante anticuerpos contra GFAP y disminución de la expresión génica de enzimas específicas de los astrocitos relacionadas con el metabolismo del glutamato (36). Esta involución o regresión de los astrocitos ya fue descrita por Cajal y algunos de sus discípulos que consideraban que los astrocitos en la senilidad fisiológica y en ciertas situaciones patológicas (como enfermedades neurodegenerativas) tenían tendencia a la lisis (3,4, 6-8) (Figura 1). A este fenómeno lo denominaron “*klasmatodendrosis*” (27, 28), postulando que podría producirse bien por una verdadera involución o atrofia de algunos astrocitos normales (senescencia) o tras haberse “agotado” tras la astrogliosis (astenia), o bien porque sufrieran algunos cambios que los hicieran sensibles al

procesamiento histológico (fijación o tinción) (Figura 1).

En muchos casos, de igual manera que se encuentran “nichos” o pequeñas/medianas áreas locales con alto grado de astrogliosis con o sin hiperplasia, también se encuentran “nichos” o pequeñas/medianas áreas locales prácticamente carentes de células astrocitarias (Figura 8). Habría que estudiar más a fondo estas situaciones ya que han de tener una gran importancia en la patogenia de muchas enfermedades así como en su posible tratamiento cuando se pueda regular farmacológicamente el comportamiento de la astroglicia.

Las consecuencias de esta involución astroglicial parecen claras pues ante la consecuente desaparición de las respuestas gliales oportunas (de función plástica/adaptativa en el estado de reposo y neuroprotectora/neurorreparadora en la gliosis), se produce una falta de mantenimiento de las neuronas y sus conexiones que abocan a una degeneración neuronal. La aparición y curso de la atrofia o astenia astroglicial es difícil de evaluar ya que los cambios observados en muchas situaciones patológicas pueden interpretarse de muy distinta manera. Puede considerarse como el origen: cambios homeostáticos gliotóxicos, neurotoxicidad o microgliotoxicidad contra los astrocitos, falta de respuesta astroglicial adecuada ante una agresión al SN, degeneración celular como etapa final de la

New concepts on the functionality of the nervous system...

astrogliosis neuroprotectora/neurorreparadora, etc. (30, 35).

3. RESPUESTAS DE LAS CÉLULAS DE LA OLIGODENDROGLÍA

Las respuestas de cada uno de los tipos de las células de la oligodendroglía (mielinizantes y no mielinizantes, ver monografía anterior (1)) no están bien estudiadas, especialmente la oligodendrogliosis. Sólo las respuestas de los subtipos de oligodendroglía que producen mielina, y precisamente por su capacidad de mielinizar fibras nerviosas, han merecido un estudio más pormenorizado. La desmielinización consecutiva a la hipoplasia y/o la involución o atrofia globalizada de la oligodendroglía (actualmente se visualiza muy bien la atrofia de la sustancia blanca con las modernas técnicas de neuroimagen) parece ser un fenómeno bastante característico de la senilidad fisiológica y de la patogenia de muchas enfermedades del SNC, mientras que la remielinización puede considerarse uno de los fenómenos más importantes en la protección contra la neurodegeneración (37). Íntimamente relacionada con la remielinización tenemos que considerar la gliosis reactiva de las células NG2+ (células gliales inmunorreactivas frente a anticuerpos contra la proteína común neuronal-gliial tipo 2), denominadas también “progenitores adultos de oligodendrocitos” (1), que tiene una gran importancia en la regulación del curso patogénico ya que estas células pueden dar lugar tanto a estirpes oligodendrocitarias como astrocitarias y a neuronas (1, 38). La desmielinización origina enlentecimiento y alteraciones en la conducción de las señales nerviosas, lo que implica disfunción de los circuitos neuronales y tendencia a la neurodegeneración. La gliosis reactiva de las células NG2+ es un tema que se ha colocado en la primera línea de investigación por la posibilidad de que puedan utilizarse como fuente de neurogénesis reparativa espontánea o experimental (38, 39).

En la sustancia gris, en el envejecimiento y algunas situaciones tóxicas o degenerativas del SNC, se han descrito también cambios de los oligodendrocitos no mielinizantes aunque su significado es todavía impreciso. Así mismo se ha constatado que estas situaciones patológicas se pueden presentar variaciones muy marcadas en las zonas en donde comienzan a mielinizarse los axones que van a emerger a la sustancia blanca así como una

mielinización aberrante focal dentro de la misma sustancia gris.

4. RESPUESTAS DE LAS CÉLULAS DE MICROGLÍA

4.1. *Microgliosis: respuesta de las células microgliales residentes y reclutamiento de nuevas células microgliales*

La familia microglial responde de manera muy rápida y con efectos muy marcados en el SN. Los cambios plásticos adaptativos hacen que estos elementos gliales “residentes” (los “vigilantes del sistema inmunitario innato”) tengan un papel primordial en el mantenimiento y plasticidad de las neuronas y en la “vigilancia y control” de muchos factores del medio interno (1, 41, 42). En el envejecimiento y cuando se producen alteraciones patológicas, estas células residentes sufren cambios morfológicos y bioquímicos profundos y son acompañados de hiperplasia de algunos elementos (“microgliosis de los elementos residentes”) (20, 21, 42) (Figura 10). Esta microgliosis origina un proceso conocido como “neuroinflamación” o “respuesta neuroinflamatoria” que tiene una gran repercusión sobre el tejido nervioso, y que aunque parece tener un significado primario de neuroprotección, puede a posteriori ser neurotóxico (42-45) (Figura 11). En el proceso se integra, además, con otro importante fenómeno, el reclutamiento de nuevos elementos microgliales a partir de células procedentes de la médula ósea y que circulan por el torrente sanguíneo (42-45). El proceso neuroinflamatorio se acelera por influjo de nuevas sustancias astrogliales que ayudan a que muchos macrófagos se permeabilicen desde los espacios perivasculares y subpiales (espacios de Virchow-Robin) hasta introducirse en el parénquima nervioso donde se transforman en células de microglía activas (46-48) (Figura 10). Estos nuevos elementos microgliales reclutados presentan, en principio, una diferente tipología pero se llegan a hacer morfológicamente indistinguibles (pues dan lugar tanto a células con prolongaciones como redondeadas sin prolongaciones). Sin embargo, existen subconjuntos que expresan algunos genes de manera específica, por lo que pueden ser diferenciados algunos subtipos de microglía y que son la base empleada para definir distintas líneas o formas de respuesta microglial (o de respuesta neuroinflamatoria) (46-48).

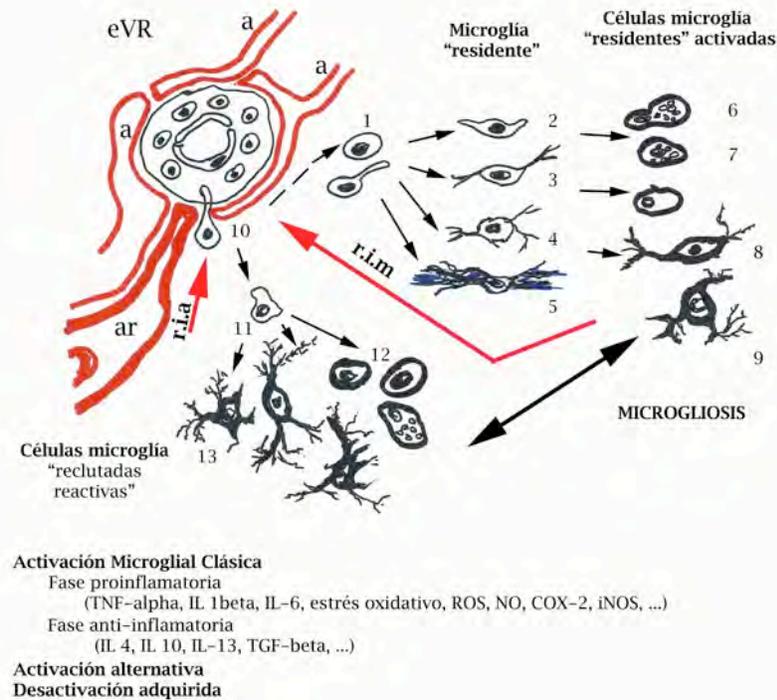


Figura 10. Microgliosis. Esquema donde se representa la formación de células de microglía activadas. Por una parte, diferentes subtipos de células “residentes” de microglía, con pocas o muchas prolongaciones (2-4), parenquimatosas o perivascular (5), que provienen de la diferenciación en diversas estirpes morfológicas de las células morfológicas invasoras del SNC durante el desarrollo embriológico [1], se activan produciendo diferentes subtipos de células “residentes” reactivas con diversidad de formas y prolongaciones (6-7), con diferentes capacidades funcionales y que expresan diferentes genes (6-9). Esta primera oleada de células microgliales “neuroinflamatorias” provocan una reacción inflamatoria (r.i.m.) que junto a la reacción inflamatoria astrogliar (r.i.a) facilita el ingreso al parénquima nervioso de células macrofágicas (10) desde los espacios perivascular de Virchow-Robin (eVR). Estas células se convierten en células de microglía “reclutadas” (11) que se activan configurando diversas estirpes de células reactivas de diferente morfología (redondeada y con prolongaciones) (12, 13) que se suman a las “residentes” produciendo diverso cuadros de microgliosis en distintos tipos y fases de las reacciones neuroinflamatorias.

4.2. Líneas o formas de respuesta microglial

En los últimos años se han ido perfilando diversas líneas, formas o procesos de respuesta microglial, íntimamente relacionados con respuestas pro- y anti-inflamatorias (Figura 11). Río-Hortega describió la activación de la microglía como un fenómeno relacionado con la fagocitosis de los restos celulares (neuronales en su mayoría) tras la destrucción del tejido nervioso ante una agresión o tras un proceso degenerativo (43). Consideró como signos de la activación de las células residentes la pérdida de prolongaciones y la transformación en células redondeadas. Pero actualmente se considera que existen diferentes líneas de “activación” o “respuesta” de la microglía y diferentes subtipos o subconjuntos de células microgliales que expresan distintas sustancias pro-inflamatorias y anti-inflamatorias que, en última instancia, producen importantes cambios en la estructura y función de las neuronas y sus circuitos y en las células gliales acompañantes, estando implicadas en diversos fenómenos de neuroprotección, neurorreparación y/o neurodegeneración (49). En este sentido se ha descrito una amplia gama de citoquinas y quimioquinas (y de sus

receptores) que son producidas por los diversos subtipos, variedades o subconjuntos de células microglióticas, residentes y reclutadas, así como de receptores que promueven la fagocitosis de sustancias y productos de desecho celular (44-46).

Entre las distintas formas o líneas de respuesta microglial se ha descrito (Figura 11):

- la “activación microglial clásica” que consta de varias fases: Su primera fase, “fase pro-inflamatoria”, es lo que se puede considerar la respuesta inmune innata específica del tejido nervioso (1) y que en principio protege contra patógenos y restos tóxicos derivados de la necrosis neuronal. Está asociada a la producción y liberación de citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias como el TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-1 β , IL-6 (interleuquinas 1 y 6) (23, 49) y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Esta fase estaría dedicada a eliminar neurotoxinas pero las sustancias producidas podrían tener un efecto neurotóxico importante que diera lugar a neurodegeneración (49, 50). Esta fase inicial es seguida por otra fase, “fase anti-inflamatoria”, que se asocia a la producción y liberación de citoquinas y quimioquinas anti-inflamatorias como TGF β (factor de transformación del

crecimiento tumoral), IL-4, IL-10, IL-13 (interleuquinas 4, 10 y 13) (23, 51-56), que tienden a detener la progresión de la primera fase, en primer lugar, y luego a reparar el tejido dañado en aquella fase. En estas dos fases existe una cooperación de los astrocitos activados y de células T sanguíneas (56).

- La denominada “activación alternativa de la

microglía” y la “desactivación adquirida” (51-54) son formas de respuesta que presentan activación de otros conjuntos de genes distintos a los observados en la activación clásica, que pueden cursar en fases (todavía no bien diferenciadas) y que parecen promover la reparación del tejido.

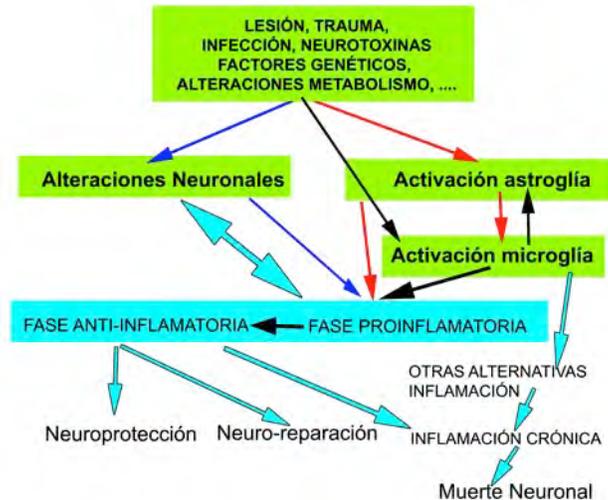


Figura 11. Neuroinflamación. La “neuroinflamación” es un proceso (o conjunto de procesos) específico del SN basado en la microgliosis (recuérdese que la microglía representa el componente celular del sistema inmune innato del SN [1]) con la colaboración de la astrogliosis y en estrecha relación (causa y efecto) de las alteraciones neuronales. En este muy simplificado esquema se muestra como diversas causas externas o internas al organismo y/o el cerebro y (lesiones, traumas, infecciones, alteraciones genéticas o del metabolismo, envejecimiento etc.) provocan activación de la microglía (en especial) y de la astrogliá e inducen alteraciones neuronales. Las sustancias pro-inflamatorias originadas inician los procesos neuroinflamatorios que dan lugar a cambios en el tejido que, en principio, tienden a reparar las lesiones neuronales. En la “vía (o proceso) neuroinflamatoria clásica”, la más frecuente ante agresiones agudas, existe una fase “pro-inflamatoria” que activa mecanismos de defensa y una fase antiinflamatoria en donde se protegen las neuronas o se reparan sus daños. Si fracasa esta neuroprotección/neuroreparación; si se produce una inflamación crónica (envejecimiento, enfermedad neurodegenerativa) o si se activan vías alternativas neuroinflamatorias, se puede aumentar la agresión neuronal e inducir la muerte de las neuronas.

La expresión de algunos genes son utilizados en algunos trabajos para calificar las distintas poblaciones de células en microgliosis. En los procesos agudos del SN, como traumas cerebrales, se observa una respuesta clásica con una buena definición de sus fases, pero en los procesos crónicos, especialmente los neurodegenerativos, se aprecian conjuntamente diferentes estados de activación dentro de las distintas fases de las posibles líneas de respuesta microglial, pues existen simultáneamente elementos microgliales supuestamente característicos de distintas fases de respuestas inflamatorias (30, 49). Tanto los estudios neuropatológicos/morfohistoquímicos, que han mostrado una gran variedad de cuadros de infiltración de células de microglía en el tejido, como los bioquímicos, que muestran la existencia de una gran variedad de moléculas pro- y anti-inflamatorias, hacen muchas veces muy difícil la interpretación del papel de la microglía en estos procesos patológicos crónicos. Por ejemplo, aunque todos los autores coinciden en la importante implicación de la microglía y de la neuroinflamación en la patogenia de la EA, existe una gran controversia entre los autores sobre las ubicaciones y las funciones que se asigna a la microglía en las distintas “cascadas patogénicas” descritas para

explicar la génesis y el curso clínico de la enfermedad (30).

En los estudios anatomopatológicos, en algunos casos se puede observar la coexistencia de las dos variedades básicas morfológicas (células con o sin prolongaciones) empleando una misma reacción histoquímica, mientras que en otros existe un predominio de una o de otra morfología (bien de manera generalizada o bien con predominio específico de algún tipo en alguna de las regiones del SNC) (Figura 12). Quizá el ejemplo más típico de esta diversidad la podemos encontrar en las enfermedades priónicas. En el cerebelo de las ovejas con scrapie o en el Creutzfeldt-Jakob humano se pueden observar diferencias de infiltración microglial en las capas (molecular, de Purkinje, de los granos y sustancia blanca) así como presentación de casos con predominio de uno u otro tipo morfológico (Figura 12) (30). Este hecho no ha sido todavía ni bien estudiado ni bien explicado, y podría responder bien a la existencia de distintos tipos de respuesta neuro-microglial, bien a diferentes fases en la evolución de un proceso patológico y/o bien a distintas sub-patologías dentro de un mismo proceso clínico (con manifestaciones clínicas similares).

Los diferentes tipos de reacción microglial pueden tener diversos significados neuroprotectores o neurotóxicos para las neuronas del entorno y son la base del proceso neuroinflamatorio. El proceso neuroinflamatorio es un componente determinante del curso de la patogenia de las enfermedades del cerebro pues condicionará la supervivencia o no de las neuronas. La supervivencia de las funciones superiores cerebrales

(pensamiento, aprendizaje, memoria, ...) en enfermedades neurodegenerativas y tóxicas estará condicionada por la neuroprotección y la neurorreparación del tejido nervioso en áreas clave del cerebro basadas en las respuestas astrogliales y microgliales asociadas a la neuroinflamación, que también incluye destrucción de neuronas dañadas y eliminación de sus restos (30, 44-49).

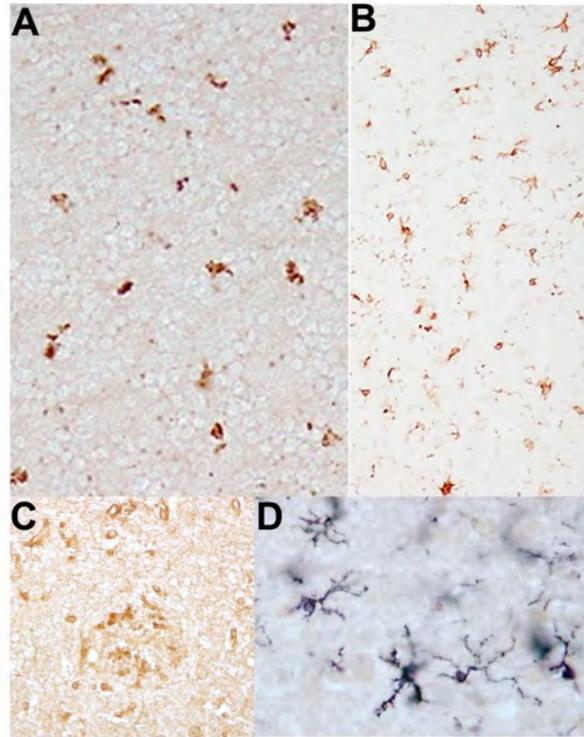


Figura 12. Microgliosis en la enfermedad de Alzheimer. A Microgliosis en la capa de los granos del cerebelo. Formas redondeadas, especialmente fagocitarias inmunoteñidas con CD-68. B. Intensa microgliosis de formas variadas con prolongaciones en la corteza cerebral prefrontal inmunoteñida con anticuerpos contra la proteína Iba-1. C Intensa microgliosis de formas esencialmente sin prolongaciones en la corteza cerebral prefrontal en estrecha relación con placas amiloides, inmunoteñida con anticuerpos contra lectina de tomate. D. Células de microglía muy hipertróficas y con grandes prolongaciones en hipocampo. A, C, D= x180; B = x 60.

5. CONCLUSIONES

Todos los miembros de las familias de la neuroglía tienen la capacidad de adoptar un estado reactivo (“gliosis” de manera general; “astrogliosis”, “oligodendrogliosis” y “microgliosis”, en su forma más específica) que las convierte en “nuevas células con nuevas funciones”, actores principales en el escenario donde se representan los dramas de las situaciones patológicas del SN. Las respuestas gliales son fundamentales en la resolución de muchas alteraciones del SN y también son causa de la presentación y progresión de muchas patologías.

Los estudios sobre estos diferentes tipos de células activas han ampliado en una importante manera los conocimientos que teníamos sobre la patogenia de las enfermedades del SN, pero también nos están dando a conocer que pueden ser importantes apoyos para definir dianas farmacológicas terapéuticas o crear nuevas terapias celulares que ayuden a controlar el avance de las “cascadas patogénicas” por la vía de activar la neuroprotección-

neurorreparación e inhibir la neurotoxicidad-neurodegeneración (1, 57-59).

El gran reto reside en definir qué genes astrogliales o microgliales deben activarse o que subtipo de células gliales activadas deben ser utilizadas en las terapias celulares para proteger y ayudar al mantenimiento de las neuronas (o los circuitos neuronales) o a que éstas no degeneren. También, en este sentido, es de suma importancia definir dianas celulares en las células gliales que pueden activar en estas células su capacidad para prevenir la neurodegeneración, tal como se ha descrito que pudiera llevarse a cabo regulando los receptores para glutamato sensibles al calcio que existen en los astrocitos y que pueden normalizar la neurotransmisión glutamatérgica neuronal por su implicación directa de la astrogliía en la neurotransmisión neuro-neuronal (57-59).

En el envejecimiento fisiológico del cerebro, en el envejecimiento patológico/EA (la gran “epidemia” del siglo XX – y del XXI) y en todas las afecciones neurodegenerativas distintas a la EA pero que cursan con

demencia (como el Parkinson, la demencia frontoparietal, las enfermedades priónicas, etc.) existen profundos cambios gliales. Generalmente, los cambios observados son interpretados de manera negativa, sin una base cierta en muchos trabajos. Así mismo, muchos de los cambios neurotóxicos apreciados en ciertos centros del SNC son directamente extrapolados a todo el cerebro sin analizar su papel real en cada región del mismo. Se considera apriorística y erróneamente que cualquier tipo de gliosis observado es un factor desencadenante o acelerador del proceso neurodegenerativo. Sin embargo, existe una base científica cierta para pensar que no es tan importante la gliosis en algunos casos o que puede tener una significación neuroprotectora en otros (30, 41, 56). El mayor problema en estas situaciones involutivas del cerebro es diferenciar qué modificaciones gliales son beneficiosas y que modificaciones son perjudiciales para el cerebro. Se necesitan investigaciones más profundas, llevadas a cabo sobre cerebros humanos y cerebros de modelos experimentales, de manera comparativa morfológica, histoquímica y bioquímica, para obtener conclusiones definitivas sobre la implicación de la reactividad de cada tipo y subtipo glial y definir dianas terapéuticas gliales específicas que proporcionen la neuroprotección y eviten o disminuyan la toxicidad glial.

En esta revisión se ha tratado de presentar los distintos tipos de reacciones gliales y su posible papel en la patogenia de las enfermedades del SNC para que se reflexione sobre su posible el verdadero papel de la glía en la patogenia, diagnóstico y tratamiento (preventivo o paliativo). Los resultados obtenidos en estudios en humanos que padecieron diversas enfermedades del SNC y en modelos animales de las mismas, sugieren que los cambios reactivos en las distintas familias gliales son tanto responsables de distintos procesos patológicos (que deben ser combatidos) como de la existencia de fenómenos neuroprotectores/repadores que los combaten (y que deben ser estimulados).

6. REFERENCIAS

1. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Nuevos conceptos sobre la funcionalidad del sistema nervioso: la revolución de las células gliales. I. Las relaciones neuro-gliales. *An Real Acad Farm* 2015; 81:11-8.
2. Virchow R. *Die Cellular pathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlín: Verlag 1858.
3. Ramón y Cajal S. Contribución al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano. *Trab Lab Invest Biol* 1913; 11: 255-315.
4. Ramón y Cajal S. Contribution á la connaissance de la névroglie cérébrale et cérébelleuse dans la paralysie générale progressive. *Trav. Lab Recher Biol Univ Madrid* 1925; 23: 157-216.
5. Del Río Hortega P. El "tercer elemento" de los centros nerviosos. Poder fagocitario y movilidad de la microglía. *Bol Soc Esp Biol* 1919; 8:68-82.
6. Ramón y Cajal, S. Degeneration and Regeneration of

the Nervous System. New York: Harper Press 1969.

7. Achúcarro N, Gayarre M. Contribución al estudio de la neuroglia en la corteza de la demencia senil y su participación en la alteración celular de Alzheimer. *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* 1914; 12: 68-83.
8. Achúcarro N, Gayarre M. La corteza cerebral en la demencia paralítica con el nuevo método del oro y sublimado de Cajal. *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* 1914; 12: 1-38.
9. Penfield W. Neuroglia: normal and pathological, In: *Cytology and cellular pathology of the nervous system*. (Ed: Penfield W) Vol II. New York: PB Hoeber Inc. 1932: pp 423-79.
10. Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev* 2014; 94: 1077-98.
11. Azizi G, Mirshafiey A. The potential role of proinflammatory and antiinflammatory cytokines in Alzheimer disease pathogenesis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34:881-95.
12. Mitew S, Kirkcaldie MT, Dickson TC, Vickers JC. Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34:2341-51.
13. Rodríguez JJ, Yeh CY, Terzieva S, Olabarria M, Kulijewicz-Nawrot M, Verkhatsky A. Complex and region-specific changes in astroglial markers in the aging brain. *Neurobiol Aging* 2014; 35:15-23.
14. Kamphuis W, Kooijman L, Orre M, Stassen O, Pekny M, Hol EM. GFAP and vimentin efficiency alters gene expression in astrocytes and microglia in wild-type mice and changes the transcriptional response of reactive glia in mouse model for Alzheimer's disease. *Glia* 2015; 63:1036-56.
15. Whitaker-Azmitia PM, Wingate M, Borella A, Gerlai R, Roder J, Azmitia EC. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 beta show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res* 1997; 776:51-60.
16. Zimmer C, Sampaolo S, Sharma HS, Cervós-Navarro J. Altered glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in rat brain following chronic hypoxia. *Neuroscience*. 1991; 40:353-61.
17. Berciano MT, Andres MA, Calle E, Lafarga M. Age-induced hypertrophy of astrocytes in rat supraoptic nucleus: a cytological, morphometric, and immunocytochemical study. *Anat Rec* 1995; 243:129-44.
18. Herx LM, Yong VW. Interleukin-1 beta is required for the early evolution of reactive astrogliosis following CNS lesion. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:961-71.
19. Eddleston M, Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes implications for their role in neurologic disease. *Neuroscience* 1993; 54:15-36.

20. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2:a006346.
21. Meraz-Ríos MA, Toral-Ríos D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernández J, Campos-Peña V. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci* 2013; 13 7:59. doi:10.3389/fnint.2013.00059.
22. Town T, Nikolic V, Tan J. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation*, 2005; 2:24. doi:10.1186/1742-2094-2-24.
23. Colton CA. Heterogeneity of Microglial Activation in the Innate Immune Response in the Brain. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4:399-418.
24. Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39:3-18.
25. Verkhratsky A, Marutle A, Rodríguez-Arellano JJ, Nordberg A. Glial Asthenia and functional Paralysis: A new perspective on neurodegeneration and Alzheimer's Disease. *Neuroscientist* 2014; 14. pii: 1073858414547132.
26. Orre M, Kamphuis W, Osborn LM, Jansen AH, Kooijman L, Bossers K, Hol EM. Isolation of glia from Alzheimer's mice reveals inflammation and dysfunction. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2746-60.
27. Rodríguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, Verkhratsky A. Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. *Cell Death Differ* 2009; 16:378-85.
28. Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Parpura V. Astroglia in neurological diseases. *Future Neurol* 2013; 8: 149-58.
29. Parpura V, Heneka MT, Montana V, Oliet SH, Schousboe A, Haydon PG, et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem* 2012; 121:4-27.
30. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A, Merino JJ, Rodríguez-Arellano JJ. Brain Local and regional neuroglial alterations in Alzheimer's Disease: Cell types, responses and implications. *Curr Alzh Res* 2016; 16 (en prensa).
31. Papa M, De Luca C, Petta F, Alberghina L, Cirillo G. Astrocyte-neuron interplay in maladaptive plasticity. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 35-54.
32. Monzón-Mayor M, Alvarez M, Arbelo-Galván J, Romero-Alemán M, Yanes C, et al. Long-term evolution of local, proximal and remote astrocyte responses after diverse nucleus basalis lesioning (an experimental Alzheimer model): GFAP immunocytochemical study. *Brain Res* 2000; 865:245-58.
33. Hailer NP, Grampp A, Nitsch R. Proliferation of microglia and astrocytes in the dentate gyrus following entorhinal cortex lesion: a quantitative bromodeoxyuridine-labelling study. *Eur J Neurosci* 1999; 11:3359-64.
34. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Diversity and variability of the nicotine effects on different brain cortical regions. Therapeutic and toxicologic implications. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 2010; 10:180-206.
35. Alvarez MI, Rivas L, Lacruz C, Toledano A. Astroglial cell subtypes in the cerebella of normal adults, elderly adults, and patients with Alzheimer's disease: A histological and immunohistochemical comparison. *Glia* 2015; 62:287-312.
36. Kulijewicz-Nawrot M, Syková E, Chvátal A, Verkhratsky A, Rodríguez JJ. Astrocytes and glutamate homeostasis in Alzheimer's disease: a decrease in glutamine synthetase, but not in glutamate transporter-1, in the prefrontal cortex. *ASN Neuro* 2013; 5:273-82.
37. Franklin RJ, Goldman SA. Glia Disease and Repair-Remyelination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. May 2015; 18;7:a020594. doi: 10.1101/cshperspect.a020594.
38. Vanzuli I, Rivera A, Arellano JJ, Butt A. Decreased regenerative capacity of oligodendrocyte progenitor cells (NG2-glia) in the ageing brain: a vicious cycle of synaptic dysfunction, myelin loss and neuronal disruption? *Curr Alzheimer Res* 2016; (en prensa).
39. Crawford AH, Stockley JH, Tripathi RB, Richardson WD, Franklin RJ. Oligodendrocyte progenitors: adult stem cells of the central nervous system? *Exp Neurol* 2014; 260:50-5.
40. Benarroch EE. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology* 2013; 81: 1079-88.
41. Tremblay ME, Stevens B, Sierra A, Wake H, Bessis A, Nimmerjahn A. The role of microglia in the healthy brain. *J Neurosci* 2011; 31:16064-9.
42. Morris GP, Clark IA, Zinn R, Vissel B. Microglia: a new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research. *Neurobiol Learn Mem* 2013; 105: 40-53.
43. Del Río-Hortega P. Microglía. In: *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System, Vol. II*. (Ed: Penfield W). New York: Hafner 1932: pp. 483-534.
44. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015; Dec 17;9:476. doi: 10.3389/fncel.2015.00476. eCollection.
45. Sandu RE, Buga AM, Uzoni A, Petcu EB, Popa-Wagner A. Neuroinflammation and comorbidities are frequently ignored factors in CNS pathology. *Neural Regen Res* 2015; Sep;10(9):1349-55. doi: 10.4103/1673-5374.165208.
46. Prinz M, Priller J, Sisodia SS, Ransohoff RM. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2011; 14:1227-35.
47. Li T, Pang S, Yu Y, Wu X, Guo J, Zhang S.

New concepts on the functionality of the nervous system...

- Proliferation of parenchymal microglia is the main source of microgliosis after ischaemic stroke. *Brain* 2013; 136:3578-88.
48. Nimmerjahn A.; Kirchhoff, F.; Helmchen, F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005; 308:1314-8.
 49. Colton C, Wilcock DM. Assessing activation states in microglia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 174-91.
 50. Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RC. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2001; 22:873-83.
 51. Han, J.; Ulevitch, R.J. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat. Immunol* 2005; 6, 1198-1205.
 52. Mosser, D.M. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol* 2003; 73:209-12.
 53. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:23-35.
 54. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008; 13: 453-61.
 55. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 953-64.
 56. Glezer I, Simard AR, Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neuroscience* 2007; 147: 867-83.
 57. Chiarini A, Dal Pra I, Menapace L, Pacchiana R, Whitfield JF, Armato U. Soluble amyloid beta-peptide and myelin basic protein strongly stimulate, alone and in synergism with combined proinflammatory cytokines, the expression of functional nitric oxide synthase-2 in normal adult human astrocytes. *Int J Mol Med* 2008;16:801-7.
 58. Chiarini A, Gardenal E, Whitfield JF, Chakravarthy B, Armato U, Dal Pra I. Preventing the spread of Alzheimer's disease neuropathology: a role for calcilytics? *Curr Pharm Biotechnol* 2015; 16:696-706.
 59. Chiarini A, Dal Pra I, Marconi M, Chakravarthy B, Whitfield JF, Armato U. Calcium-sensing receptor (CaSR) in human brain's pathophysiology: roles in late-onset Alzheimer's disease (LOAD). *Curr Pharm Biotechnol* 2009; 10:317-26.
 60. Toledano A, Álvarez MI, Toledano-Díaz A. Envejecimiento cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos. *An Real Acad Farm* 2014; 80:500-39.