

“Neurobiología de la glía y sus funciones en el desarrollo, la fisiología y la patología del SNC”

Dra. Gabriela Beatriz Acosta

Investigadora Independiente del CONICET

Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA) CONICET-UBA

Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica,

Universidad de Buenos Aires (UBA).

Junín 956. 5 ° piso.

C1113AAD. Buenos Aires.

Argentina

Resumen

En este artículo se realiza una revisión de las investigaciones más recientes donde las células gliales son los actores fundamentales en todos los aspectos del desarrollo del cerebro, en su función y la enfermedad. Mucho más activa de lo que se pensaba, las células gliales fuerzan el control de la formación de sinapsis, la función y el flujo sanguíneo. Las células gliales segregan sustancias cuyas funciones aún se desconocen, y son las representantes centrales en la lesión del sistema nervioso central (SNC) y en diversos desórdenes neurológicos.

Introducción

Un poco de historia

El tejido glial fue descrito por primera vez en 1856 por el [patólogo Rudolf Virchow](#) (Kettermann y Ranson, 2005) quien lo caracterizó como un tipo de cola o pegamento nervioso; para él, las células gliales eran más bien elementos estáticos sin una función relevante. Lo describió como el tejido conectivo propio del cerebro.

Fue [Santiago Ramón y Cajal](#), en 1891, quien descubrió las células gliales, y las diferenció de las neuronas (la teoría de que las neuronas son las unidades fundamentales del cerebro) y las identificó claramente como parte del tejido nervioso, y no creyó que la glía era necesariamente pegamento.

En 1919, Pío del Río Hortega desarrolló una técnica histológica, con base en carbonato de plata, que permitió diferenciar la microglía de las neuronas, en el cerebro de mamíferos.

Se pensó que las *células gliales* (conocidas también genéricamente como glía o neuroglía) eran células nodriza del SNC que desempeñaban la función de soporte de las neuronas e intervenían en el procesamiento cerebral de la información.

La palabra *glía* deriva del griego *gliok*, que se traduce como pegamento o también puede significar fango, limo, ciénaga (Volterra y Meldolesi, 2005).

George Somjen **comenzó la historia** de la glía para responder a las preguntas que se habían hecho algunos investigadores por primera vez hace más de un siglo (Somjen, 1988) (**no queda clara la frase**). Aunque ha habido un gran progreso, las preguntas principales sobre el desarrollo del cerebro, la función y el desarrollo de las enfermedades cerebrales son relativamente poco conocidas. ¿Cómo se forman las sinapsis, cómo se estabilizan y cómo se logra su especificidad? ¿Cómo podemos aprender y recordar? ¿Cómo son las neuronas y células gliales generadas? ¿Cómo sucede la mielinización? ¿Cómo hace el SNC para regenerar los axones?

- Si se observan al microscopio cortes del cerebro de **pacientes con** diferentes enfermedades neurológicas, no sólo se ven neuronas sino que, al menos la mitad del volumen del cerebro humano, está constituido por células gliales como astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía (Barres, 2008; Allen and Barres, 2009). La especialización de las diferentes células gliales son (Figura 1):
- **Microglía:** son las células inmunes en el SNC que en respuesta a una injuria (**es mejor decir “daño”**), pueden migrar hacia ese sitio, donde a través de la liberación de sustancias químicas pueden contribuir al daño neuronal. Son las células más pequeñas y se hallan dispersas en todo el SNC. En sus pequeños cuerpos celulares se originan prolongaciones ondulantes ramificadas que tienen numerosas proyecciones como espinas. Son inactivas en el SNC normal, proliferan en la enfermedad y son activamente fagocíticas (su citoplasma se llena con lípidos y restos celulares). Son acompañados por los monocitos de los vasos sanguíneos vecinos.
- **Oligodendrocitos:** tienen la función de la mielinización central de los axones. La disfunción de estas células está asociada con enfermedades como la esclerosis múltiple.

- **NG2+**: son células maduras del SNC. La función de estas células no se conoce demasiado, son también llamadas precursores de oligodendrocitos. Se expresan en canales voltaje-dependiente, a pesar de que su densidad es insuficiente para generar un potencial de acción y reciben conexiones sinápticas inhibitorias y excitatorias.
- **Astroцитos**: se unen, con otros para constituir uniones estrechas (*gap junctions*) formando un sincicio. Los numerosos procesos de los astroцитos pueden contactarse con la vasculatura y con la sinapsis de las neuronas. Esta relación estructural brinda la oportunidad de señales bidireccionales entre las neuronas y la vasculatura. Por lo tanto, los astroцитos tienen una importante función como soporte metabólico y en **converger** los niveles de la actividad neuronal de la vasculatura para regular el flujo local de sangre. Las prolongaciones de los astroцитos contienen manojos de filamentos intermedios específicos formados por la proteína ácida fibrilar. **(No es claro)**

¿Qué hacen los astroцитos? ¿Tienen una función en la formación de las sinapsis y la plasticidad? (Potenciales funciones de los astroцитos en la formación de las sinapsis y la plasticidad)

Los astroцитos podrían tener funciones tan heterogéneas como las neuronas. Se dividen en dos grupos: los astroцитos protoplasmáticos, que se encuentran en la sustancia gris; y los astroцитos fibrosos, que se encuentran en la sustancia blanca (Figura 2). Los astroцитos protoplasmáticos están íntimamente asociados con el cuerpo neuronal de las células y la sinapsis y los vasos sanguíneos. Los astroцитos fibrilares (o fibrosos) se asocian con axones neuronales, contactan con el nódulo de Ranvier y los vasos sanguíneos. Los tipos de astroцитos protoplasmáticos difieren entre varias zonas de la sustancia gris. Esto no es sorprendente, porque, si van a cumplir diferentes funciones, estas células deben adaptarse a las sinapsis de las regiones específicas del cerebro, así como a los vasos sanguíneos (Araque y cols., 1999; Ventura y Harris, 1999; Bushong y cols., 2002). Los astroцитos protoplasmáticos, se encuentran fundamentalmente en la sustancia gris y sus prolongaciones son anchas, con un contenido menor en filamentos intermedios. Estos filamentos intermedios están compuestos en su gran mayoría por una proteína denominada proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP). Sin embargo, existen otros tipos de células GFAP-inmuno-reactivas difícilmente clasificables como astroцитos. Por ejemplo, las

células radiales de la glía, presentes en el córtex cerebral durante el desarrollo, las células de Bergmann del cerebelo o las células de Müller de la retina. En cualquier caso, la característica común a todos los astrocitos, en todo momento de su desarrollo, es la presencia y la expresión de la GFAP, por ello, puede utilizarse para caracterizar indistintamente cualquier tipo de astrocito (Barres, 2008). La glía está evolutivamente conservada. Está presente en una forma u otra en todas las especies examinadas, desde el más simple invertebrado hasta el humano. La proporción de la glía parecería estar relacionada con el tamaño del animal: los gusanos nematodos poseen poca glía; la mosca de la fruta posee un 25% de glía; el cerebro de ratón posee un 65% de estas células, mientras que el cerebro humano tiene aproximadamente un 90 % y el cerebro de elefante contiene un 97% de glía (Allen y Barres, 2009).

Como los animales han evolucionado, la glía comienza a ser, no solo diversa y especializada sino **esencial**: sin ella las neuronas se mueren.

Los astrocitos en el corteza cerebral del humano son mucho más complejos que en otros mamíferos, y probablemente estén relacionados en el procesamiento de la información (Allen y Barres, 2009).

¿Qué hacen en las sinapsis los astrocitos? **Función de los astrositos en la sinapsis**

Ayudan a controlar los niveles de algunos iones como el K^+ extracelular que se acumula como resultado de la actividad neuronal y de los neurotransmisores (NT) en el espacio extracelular (Lovatt y cols., 2007; Cahoy y cols; 2008). Los astrocitos expresan receptores para una variedad de neurotransmisores y pueden liberar algunas sustancias neuroactivas, como también factores neurotróficos. El significado funcional de casi todas las señales **aún no se conoce en profundidad**. Pero es probable que ayuden a controlar el desarrollo y la función de las sinapsis, el flujo de los vasos sanguíneos y la supervivencia neuronal.

Para tratar de entender mejor la función de los astrocitos en las sinapsis, Pfrieger y Barres (1997) utilizaron células ganglionares de la retina, porque este es uno de los pocos tipos de neuronas del SNC que pueden ser altamente purificados y cultivados en un medio libre de suero con alta supervivencia con la ausencia total de células gliales. El purificado de las células ganglionares de la retina elabora dendritas y axones, que son eléctricamente excitables, y muestran un poco de actividad sináptica. En cambio, cuando las células se cultivan con los

astrocitos, o con un medio de cultivo que ha estado condicionado por los astrocitos, aumenta su actividad sináptica alrededor de 100 veces. **En contraste, el co-cultivo con otros tipos de células como los fibroblastos y los oligodendrocitos no aumentan su actividad sináptica.**

¿Los astrocitos tienen la capacidad para mejorar la actividad sináptica debido al aumento del número de sinapsis o a la función de la sinapsis, o a ambos?

Ullian y colaboradores (2001) mediante análisis cuánticos, por imágenes de secreción de células vivas con marcadores como el FM1-43, con inmunotinción y microscopía electrónica, determinaron que existen en cultivo de células ganglionares de la retina pocas sinapsis en ausencia de astrocitos y que las pocas sinapsis que se forman son funcionalmente inmaduras. Los astrocitos aumentan el número de sinapsis que se forman en casi 10 veces, pero también mejoran su función tanto presináptica como postsináptica. Del mismo modo, las células de Schwann promueven la formación y el mantenimiento de la unión neuromuscular (Feng y Ko, 2008). Estos resultados indican una tarea activa de los astrocitos y de las células de Schwann en la formación de sinapsis y la función *in vitro*. La posibilidad de que los astrocitos actúen de manera similar *in vivo* es muy razonable por la relación entre la forma, el momento y la localización de las sinapsis con la generación de los astrocitos *in vivo*.

¿Cuáles son las señales para la liberación de astrocitos que promueve la sinaptogénesis en el SNC? Señales para la liberación de astrocitos que promueve la sinaptogénesis en el SNC

Christopherson (2005) encontró que los astrocitos liberan una matriz asociada a una proteína llamada trombospondina (TSP) (Figura 3). Las trombospondinas están formadas por una familia de cinco proteínas homólogas, que comparten la capacidad de inducir sinaptogénesis. Al menos cuatro de estos miembros de la familia se expresan en los astrocitos del cerebro, en particular durante el desarrollo y después de un daño. La trombospondina es suficiente para inducir la ultraestructura de la pre y la postsinapsis de la sinapsis normal, la agrupación normal de las proteínas pre y postsinápticas, como la sinapsina y la PSD-95, respectivamente. Estas sinapsis, sin embargo, son postsinápticamente silenciosas, con falta de sensibilidad por el glutamato.

Los astrocitos secretan una proteína diferente, aún no identificada, que induce una respuesta postsináptica a glutamato a través de los receptores AMPA (Christopherson y cols., 2005). Además, los astrocitos derivados de colesterol mejoran la fuerza de la función presináptica alrededor de 100 veces más (Mauch y cols., 2001). Por otra parte, la función TSP1 y TSP2 son esenciales para promover la sinaptogénesis, ya que se vio que en ratones doble mutantes de TSP1/TSP2 muestran una reducción dramática en el número de sinapsis se formaron durante las etapas postparto. Por lo tanto, los TSP son las señales claves sinaptogénicas en un medio condicionado de astrocitos, de alto nivel expresión de TSP que coincide con la sinaptogénesis de alto nivel *in vivo* (Freedman, 2005), Además, recientemente se identificó el receptor neuronal que media las trombospondinas que inducen la sinaptogénesis y los antagonistas de este receptor afectan profundamente la sinaptogénesis *in vitro* e *in vivo* (Eroglu, C. y Barres, B. **datos no publicados**). Por lo tanto, los astrocitos secretan señales que promueven la formación y la función de sinapsis.

Uno de los grandes misterios sin resolver en la comprensión del desarrollo del cerebro es cómo los cambios a corto plazo en la actividad sensorial de las neuronas puede alterar la estructura sináptica durante un período crítico del desarrollo cerebral.

¿Los astrocitos presentan un período crítico en la plasticidad?

La posibilidad de que los astrocitos puedan tener un papel primordial en este proceso ha sido revisado recientemente (Eroglu y cols., 2008). Uno de los experimentos más llamativos fue el que llevó a cabo Müller (Müller y Best, 1989). Trasplantó astrocitos inmaduros en la corteza visual primaria de los gatos adultos y se restableció la plasticidad de dominancia ocular. La secreción de las trombospondinas por los astrocitos inmaduros está bajo el control de la ATP (adenosin trifosfato) y otros neurotransmisores (Tran y Neary, 2006), lo que sugiere la posibilidad de que la actividad neuronal pueda controlar la capacidad de los astrocitos para promover sinaptogénesis. Además, la trombospondina es uno de los pocos genes que se ha encontrado en el cerebro humano y que está regulado positivamente en comparación con el cerebro de los primates, lo que sugiere que puede contribuir a la plasticidad del cerebro en los seres humanos. La eliminación inadecuada de las conexiones sinápticas es también un componente crítico de la plasticidad del cerebro (Boulanger y Shatz, 2004).

Presumiblemente, las células gliales desempeñan un papel crítico en el control de las fechas, la ubicación, el número, la función y la plasticidad de las sinapsis, y tal vez, en la evolución presentan una mayor plasticidad sináptica en el cerebro humano.

Las ondas gliales de calcio, la gliotransmisión y la función de circuitos neuronales. ¿Los astrocitos activan la función de control de circuitos neuronales en el SNC adulto?

Los astrocitos son células secretoras y, dada su proximidad en las sinapsis, no es sorprendente que haya indicios de que la glía secreta señales diferentes que controlan la función sináptica. Pero exactamente cómo son estas señales y cuál es su significado funcional, todavía no han sido objeto de estudio. Desde hace tiempo se sabe que la aplicación de neurotransmisores induce ondas de calcio intracelular que se propagan entre los astrocitos en cultivo. Las neuronas liberan una variedad de sustancias, como el ATP y el glutamato, que activan los receptores acoplados a proteínas G en los astrocitos, lo que conduce a la elevación de los receptores IP₃ (inositol trifosfato) y este IP₃ promueve la liberación de calcio del retículo endoplásmico (Agulhon y cols., 2008). En estudios de estos últimos años, se demostró de forma concluyente que la actividad neuronal de ratones despiertos se correlaciona con el calcio intracelular transitorio de los astrocitos (Wang y cols., 2006; Dombeck y cols., 2007; Petzold y cols., 2008; Schummers y cols., 2008).

Por imágenes, se ha descubierto que los astrocitos, como las neuronas, responden a estímulos visuales con distintos campos receptivos del espacio y de ajuste a los estímulos visuales, entre ellos los de orientación y de frecuencia espacial (Schummers y cols., 2008). Sorprendentemente, Schummers y colaboradores (2008) encontraron que estas ondas de calcio de los astrocitos en general no se propagan a otros astrocitos *in vivo*, lo que demuestra que los astrocitos pueden responder como células individuales, al igual que las neuronas, con sus propios patrones de respuesta única.

Todos estos grupos (Wang y cols., 2006; Dombeck y cols., 2007; Petzold y cols., 2008; Schummers y cols., 2008) encontraron que las ondas de calcio en los astrocitos se correlacionan con el aumento del flujo microvascular. Aunque esto podría ser una correlación, una variedad en la manipulación farmacológica aporta pruebas de que las señales neuronales pueden inducir a las células gliales a elevar sus niveles de calcio y liberar las señales que regulan la vasodilatación. Los astrocitos pueden liberar sustancias vasoconstrictoras o

vasodilatadorAs en función del contexto (Zonta y cols., 2003; Metea y Newman, 2006; Gordon y cols., 2007), pero la naturaleza de las señales, los contextos pertinentes y el significado funcional no está claro todavía. Datos recientes sugieren que el grado de acoplamiento de las uniones estrechas (*gap junction*) entre los astrocitos es dependiente de la región y de los astrocitos así como de la actividad neuronal, lo que sugiere la existencia de circuitos gliales (Houades y cols., 2006). Esto indica que las uniones estrechas gliales pueden ayudar a eliminar los iones de toxinas y los metabolitos de las sinapsis, entregar los nutrientes, o ambos. Esta conexión estrecha entre las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos se ha denominado **unidad neurovascular**. Las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos trabajan juntos en una obligada simbiosis para controlar nuestras funciones cognitivas, y el deterioro de esta simbiosis puede conducir al deterioro de la enfermedad cognitiva, entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (Takano y cols., 2007). La importancia de la unidad neurovascular para la función normal del cerebro y la disfunción cerebral merece mucha más atención.

Una cuestión controvertida en la biología de la glía ha sido evaluar si la actividad neuronal, mediante la inducción de ondas de calcio en los astrocitos, estimula la secreción de sustancias neuroactivas en las sinapsis mediante un proceso conocido como gliotransmisión. La liberación de glutamato en las sinapsis neuronales gliales NG2+ en las células gliales, las células precursoras de oligodendrocitos (CPO), se ha demostrado de manera concluyente (Paukert y Bergles, 2006), aunque su función es misteriosa. Se ha afirmado repetidamente, sin embargo, que los astrocitos *in vivo* secretan cantidades de glutamato que son regulados por la liberación vesicular del glutamato. Hay muchas razones para ser escépticos. En primer lugar, los astrocitos, a diferencia de las neuronas, son altamente enriquecidos en la enzima glutamina sintetasa, que degrada el glutamato a glutamina (Figura 4). En consonancia con esto, es fácil de detectar inmunorreactividad de glutamato en las neuronas, pero no en los astrocitos. Además, los astrocitos *in vivo* no expresan ninguno de los transportadores de glutamato vesicular conocidos, ni expresan **cualquiera** de los componentes de la liberación vesicular que median la liberación de glutamato en las neuronas (Cahoy y cols., 2008). Algunos laboratorios no han hallado pruebas de calcio inducido por la liberación de glutamato en las neuronas postsinápticas (Agulhon y cols., 2008). La mayoría de los argumentos que postulan que los astrocitos liberan glutamato en respuesta a elevados niveles de calcio *in vivo* son indirectos y

están, por ejemplo, basados en el **bloqueo** de una respuesta a **bloqueadores** de receptores glutamatérgicos metabotópicos mGluR5. Sin embargo, en el cerebro maduro este receptor mGluR5 es expresado principalmente por las neuronas. Generalmente la regulación de la liberación de glutamato por parte de los astrocitos en las neuronas a partir de la sinapsis tripartita, aún no es muy convincente.

Si bien los astrocitos no parecen poseer un tipo de liberación vesicular como el utilizado por las neuronas, los estudios recientes manifiestan que los niveles elevados de calcio en los astrocitos inducen un tipo especial de secreción que regula la secreción de lisosomas (Jaiswal y cols., 2007; Zhang y cols., 2007; Li y cols., 2008). Los lisosomas secretados están enriquecidos con ciertos tipos de células, como las células inmunes y las células gliales. En oligodendrocitos, los lisosomas de secreción producen proteínas de la mielina y es probable que desempeñen un papel crítico en la mielinización (Trajkovic y cols., 2006). En los astrocitos, la secreción de lisosomas permite la liberación de ATP, el bloqueo y la liberación de ATP a partir de ondas de calcio entre los astrocitos vecinos. Aunque estos estudios se han centrado hasta ahora en los astrocitos en cultivo, es probable que ocurra un mecanismo similar de liberación *in vivo* de forma aguda, dado que los astrocitos aislados expresan los genes implicados en la secreción de los lisosomas (Cahoy y cols., 2008). La liberación de ATP por parte de los astrocitos regula la transmisión sináptica del SNC *in vivo* (Pascual y cols., 2005). El complejo formado por las células sinápticas y la glía circundante constituyen la base de un nuevo concepto que contempla la sinapsis con un elemento tripartito, es decir, que la **glía** es un elemento dinámico de la sinapsis capaz de regular la sinaptogénesis (Pfrieger, 2002) y la transmisión sináptica (Oliet y cols. 2004) (Figura 5).

- Hay muchas otras sustancias liberadas por los astrocitos que probablemente regulen la transmisión sináptica. Tal vez la más interesante de estas sustancias sea la D-serina, un importante neurotransmisor que cumple la función de un coagonista junto con el glutamato de los receptores NMDA (Mustafa y cols., 2004, Panatier y cols., 2006). A pesar de los niveles de ARNm para la enzima serina racemasa sintética que se expresan en partes iguales por las neuronas y los astrocitos, sólo las células gliales pueden sintetizar la D-serina (Scolari y Acosta, 2007), (Figura 6). Además, es muy factible que los astrocitos sirvan como un proveedor primario de las cuatro columnas vertebrales de carbono para la síntesis *de novo* de glutamato y GABA neuronales debido a la piruvato

descarboxilasa que se encuentra principalmente en los astrocitos (Hertz y cols., 2007, Cahoy y cols., 2008). La gliotransmisión es un proceso donde los astrocitos se comportan como elementos dinámicos que regulan la transmisión sináptica, la sinaptogénesis y la neurogénesis. Los gliotransmisores mejor conocidos son el glutamato, el ATP y D-serina. Los fundamentos necesarios para comprender cómo se comporta un verdadero gliotransmisor, son los mismos que rigen la neurotransmisión química típica. Futuros experimentos relacionan los astrocitos y la gliotransmisión con desórdenes psiquiátricos y neurológicos, y se postula que podrían ser blancos de nuevas estrategias terapéuticas (Scolari y Acosta, 2007).

El transcriptoma del astrocito

A fin de obtener nuevas pistas sobre la misteriosa función de los astrocitos y las células relacionadas con ellos, varios grupos de investigadores desarrollaron nuevos métodos para aislar diferentes tipos de células gliales altamente purificadas, a fin de extraer sus ARNm y utilizarlo para el estudio del perfil de genes manejando una técnica de análisis de chips genéticos Affymetrix, y compararlas con las neuronas. Esto ha permitido estudiar los astrocitos, los oligodendrocitos, las neuronas y los transcriptomas gliales de Müller (Lovatt y cols., 2007, Cahoy y cols., 2008, Roesch y cols., 2008) El gen **Aldh1L1** fue identificado como un marcador altamente específico para el antígeno de astrositos, con un modelo mucho más amplio de la expresión que el tradicional marcador de astrocitos **GFAP**. La vía **Draper/Megf10** fue localizada en los astrocitos de la *Drosophyla*, en el que interviene la poda del axón, y recientemente se han localizado en las células de Schwann (Bishop y cols., 2004). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que los astrocitos intervengan en la eliminación de sinapsis por fagocitosis mediante estas vías, ya sea durante el desarrollo, la edad adulta normal o después de una lesión.

Los astrocitos podrían promover la supervivencia neuronal por el simple hecho de inducir a las neuronas del SNC para formar sinapsis, o pueden secretar otras señales que activan las vías de supervivencia neuronal específica. Los transcriptomas revelan una gran variedad de factores tróficos realizados (**producidas**) por los astrocitos que sugieren que puede, de hecho, contribuir a la supervivencia neuronal, y esto será interesante para investigar en futuros estudios. Uno de los mayores secretos que rodean al transcriptoma de los astrocitos se refieren a de las funciones de la mayor parte de sus genes específicos, que son altamente expresables y son todavía relativamente poco conocidos. Estos genes son ApoE, ApoJ, MFGE8 y cistatina C. Los tres primeros

probablemente funcionen como lípidos o lípidos asociados a transportadores ligados con la señal de las partículas de lipoproteínas que los astrocitos secretan y, posiblemente, también funcionen como opsoninas para cubrir sinapsis no deseadas y permitir su remoción por fagocitosis astrocitaria.

Los astrocitos, la barrera hematoencefálica(BH) y los desórdenes neurológicos

Las células vasculares son un componente celular importante en el cerebro ya que contribuyen a su desarrollo y funcionamiento. Las células vasculares guían el desarrollo de los axones (Makita y cols., 2008), proporcionan apoyo trófico a las señales de diferenciación de las neuronas y a las células madre (Shen y cols., 2004; Dugas y cols., 2008) proporcionando un nicho de células madre neurales (Tavazoie y cols., 2008). Una de las funciones que comúnmente se señala para los astrocitos es que inducen la barrera hematoencefálica, aunque todavía hay relativamente poca evidencia de que lo hacen en un cerebro sano. La barrera hematoencefálica presenta varios obstáculos diferentes, que incluyen uniones estrechas (*gap junctions*) entre las células endoteliales del cerebro, un bajo rango de células cerebrales endoteliales que pasan por endocitosis y un alto nivel de transportadores (Zlokovic, 2008). Una función para los astrocitos es la formación de un sellado de la barrera después de la lesión cerebral (Bush y cols., 1999) debido a que se cree que ésta se forma tras el nacimiento junto con la generación de los astrocitos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la barrera hematoencefálica está intacta desde el primer momento en que los vasos sanguíneos entran en el parénquima del SNC, durante los días 11 o 12 en embriones de ratones (Saunders y cols., 2008; Barres, 2008). Existen diferentes vías de señalización de control de los aspectos de la BH, e incluyen la señalización de Wnt, que deriva de las células madre neurales y de las unidades específicas SNC-angiogénesis, de la migración endotelial cerebral y de la expresión de al menos algunos de los transportadores (Barres, 2008). Debido al gran número de señales y tipos de células que participan en el control de la BH, no es sorprendente pensar que tantas enfermedades cerebrales la pongan en peligro.

Los astrocitos constituyen casi la mitad de las células en el cerebro humano, no hay ninguna enfermedad del SNC que no los implique en forma sustancial. La inflamación de los astrocitos es un componente fatal y muy dañino de cualquier lesión neurológica aguda, como el accidente cerebrovascular y el traumatismo cerebral; sin embargo, todavía no se sabe

suficientemente por qué los astrocitos tienen más probabilidades que las neuronas de inflamarse, y cómo se puede disminuir esa inflamación. Las enfermedades neurológicas, incluso las desmielinizantes y la epilepsia, pueden resultar de mutaciones específicas en los genes de los astrocitos. La gliosis reactiva (astrocitosis) también acompaña a todas las enfermedades neurológicas. Aunque la astrocitosis reactiva es claramente beneficiosa, ya que puede encapsular las infecciones y ayudar a sellar la BH dañada, se ha comprobado que hay muchas formas perjudiciales. La cicatriz glial contribuye sustancialmente a las señales que inhiben las células gliales cortadas en la regeneración de los axones en el SNC (Silver y Miller, 2004). Los astrocitos reactivos regulan la sinapsis de los genes inductores como trombospondinas, que presentan un potencial para ayudar a reparar el cerebro (Liauw y cols., 2008), pero también pueden provocar sinapsis no deseadas que pueden causar epilepsia o dolor neuropático (Boroujerdi y cols., 2008). En estudios recientes se ha encontrado que los astrocitos enfermos pueden liberar una señal extremadamente neurotóxica. Por ejemplo, los astrocitos pueden poseer una variante de la enzima superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1) mutante (G93A) que puede llevar a la liberación de un alelo con una señal tóxica que mata rápidamente las neuronas motoras de tipo salvaje (Di Giorgio, y cols., 2007; Nagai y cols., 2007, Lobsiger y Cleveland, 2007).

¿Cómo se mielinizan las células de Schwann y los oligodendrocitos? La mielinización neuronal y la función de las células de Schwann y de los oligodendrocitos

La estrecha asociación de astrocitos y neuronas refleja la importancia de sus interacciones funcionales, tal vez no hay interacción celular más íntima que la de los oligodendrocitos y las células de Schwann, ya que envuelven sus membranas alrededor de los axones que forman la mielina. Además de proporcionar aislamiento y soporte trófico a las neuronas, la mielinización de la glía es un participante activo en la función del SNC. Las células de Schwann también ayudan a promover la regeneración de los axones, la formación y la función de las sinapsis en la unión neuromuscular. Sorprendentemente, nuestra comprensión de cómo las células de Schwann y los oligodendrocitos se mielinizan es aún muy limitada.

Los oligodendrocitos son generados por las células precursoras de oligodendrocitos (CPO) que migran desde sus zonas germinales durante el desarrollo y luego de una injuria (daño) los axones son desmielinizados y envuelve a los axones. (¿? El párrafo es confuso)

Si bien los mecanismos de ajuste siguen siendo en gran parte desconocido, la **neurregulina-1** fue identificada como una señal de control de la mielinización axonal crítico en el sistema nervioso periférico (SNP), y la **gliomedina** fue identificada como una señal clave de células de Schwann que activa la agrupación de los canales de sodio en los nodos de Ranvier (Eshed y cols., 2005; Brinkmann y cols., 2008). Aunque durante mucho tiempo se pensó que las señales en el SNC y el SNP eran las mismas, la regulación diferencial de las señales sensoriales axonal por NGF indicó que se trata de mecanismos diferentes (Chan y cols., 2004). De hecho, la isoforma de neurregulina-1 para el control de la mielinización de células de Schwann no resultó ser esencial para la mielinización del SNC, y la gliomedina no ha sido involucrada en la agrupación de los canales de iones inducidos por los oligodendrocitos. Asimismo, los mecanismos moleculares que permiten a los oligodendrocitos reconocer y envolver los axones aún no se conocen.

Además, los ratones *knock-out* que no expresan las principales proteínas y lípidos de la mielina poseen una sorprendentemente buena mielinización, con la excepción de la proteína básica de mielina, que resulta necesaria para envolver a los axones del SNC (pero no del PNS) **No es PNS sino (SNP) Sistema nervioso periférico**

Algunas enfermedades del SNC tienen que ver con la mielina

La esclerosis múltiple presenta desmielinización debido a un ataque autoinmune a la mielina y los oligodendrocitos. La depresión mayor involucra una pérdida masiva de oligodendrocitos y mielina dentro del lóbulo temporal. Mediante el análisis del extracto de ARNm del lóbulo temporal humano se halló un perfil de genes 3 veces menor de oligodendrocitos. Esta pérdida se produjo independientemente de si los pacientes hubiesen sido tratados con medicación antidepresiva. Una opinión predominante ha sido que la depresión es un trastorno causado por una disminución de los niveles de serotonina (5HT), pero es interesante observar que los oligodendrocitos expresan altos niveles de dopa descarboxilasa (enzima que cataliza la descarboxilación de la dihidroxifenilalanina a dopamina). Es imprescindible que se

realicen estudios adicionales para confirmar estos hallazgos, ya que hay importantes alcances **podrían resultar clave** para el desarrollo de nuevos tratamientos.

¿Cuál es función específica de la microglía? Función específica de la microglía

Son las células más pequeñas, se distinguen de otro tipo de células gliales, por la presencia de pequeños núcleos rodeados por escaso citoplasma (Fawcett, 1994) y se hallan dispersas en todo el SNC (Naftel y cols., 2006). Estas células del sistema inmunitario constituyen aproximadamente el 10% de la glía SNC (Hanisch y Kettenmann, 2007; Soulet y Rivest, 2008). Existe bastante misterio sobre las funciones de la microglía tanto en la salud como en la enfermedad. Al igual que los macrófagos perivascuales del cerebro, la microglía deriva de las células progenitoras no comprometidas mieloide que se encuentran en el cerebro neonatal (Santambrogio y cols., 2001). **Estas células progenitoras mieloides *in vitro* son bipotenciales, dependiendo del contexto, pueden convertirse en los fagocitos (como las células dendríticas inmaduras), o en las células. En el cerebro normal no está claro su fenotipo. ESTÀ CONFUSO** Al igual que otros tipos de células gliales, gran parte de su función sigue siendo un misterio, y también como en el caso de los astrocitos reactivos, se ha planteado un gran debate acerca de si sus funciones son útiles o perjudiciales. Cada vez hay más evidencia de la heterogeneidad de la microglía en el cerebro, con la **presencia** de antígeno parecido a las células dendríticas ubicadas en el tejido cerebral sano (Carson y cols., 2007; Bulloch y cols., 2008; Bailey-Bucktrout y cols., 2008; Gowing y cols., 2008). Normalmente, los macrófagos se encuentran en el espacio perivascular, mientras que la microglía se encuentra dentro del parénquima cerebral. En el cerebro normal, la microglía parece actuar como sensor del medio extracelular, respondiendo rápidamente a los cambios y, potencialmente, a las lesiones de las células que rodean los nervios de las células inmunes. Recientemente se han encontrado interacciones dinámicas entre la microglía y las neuronas en el cerebro después de una lesión (Dávalos *et al.*, 2005, Nimmerjahn *et al.*, 2005). A pesar de que la microglía posee la capacidad de fagocitosis, hasta ahora no parece tener la capacidad de fagocitosis fuertemente exhibidas por los macrófagos activados. La microglía dendrítica, como se ha demostrado, presenta antígenos de mielina a las células T en el cerebro, donde cumple una función esencial en el impulso en la progresión de la encefalomiелitis

experimental autoimmune, en un modelo de ratón de la enfermedad desmielinizante esclerosis múltiple (Miller *et al.*, 2007).

La microglía activada secreta altos niveles de citoquinas como factor de necrosis tumoral (TNF α), una citoquina proinflamatoria implicada en las enfermedades desmielinizantes. Este factor TNF α emite señales directamente a los linfocitos y macrófagos para controlar su función, pero en investigaciones originales han llamado la atención sus acciones sobre las células neuronales. En la microglía derivados de TNF α (Es alfa? Por tipografía no se reconoce el caracter) desempeñan un función fundamental en la promoción de la generación de nuevos oligodendrocitos en modelos de ratón desmielinizados (Arnett *et al.*, 2001). Las citoquinas liberadas por la microglía debilitan la integridad de la BH en la inflamación del cerebro. El TNF α , generalmente controla la función normal y la plasticidad de los circuitos neuronales *in vitro* e *in vivo* (Stellwagen y Malenka, 2006; Kaneko *et al.*, 2008). El bloqueo de las entradas sinápticas de la actividad neuronal del hipocampo, es un efecto dependiente de la microglía derivado de TNF α . Los astrocitos expresan los receptores de las células precursoras de oligodendrocitos (CPO) y TNF α , pero no está claro si las neuronas normalmente lo hacen. Por lo tanto, es posible que TNF α microglial ejerza sus efectos sobre las neuronas indirectamente, al actuar sobre la sinapsis de los astrocitos. Los efectos de las citoquinas en la actividad neuronal, tanto en forma normal y después de la lesión, son merecedores de una mayor atención. Es probable que este TNF α derive de la microglía, que en general es un contaminante en los cultivos de astrocitos.

Además de afectar la actividad sináptica, existen datos que avalan una función importante de la microglía durante el desarrollo del SNC, mediante la eliminación selectiva de las uniones sinápticas inadecuadas durante la formación de circuitos neuronales maduros. Por ejemplo: la proteína de iniciación de la clásica cascada del complemento llamado componente del complemento 1 q (C1q) está expresada en sinapsis en desarrollo del SNC (Stevens *et al.*, 2007). El complemento C1q está presente en el SNC adulto, pero después del nacimiento los astrocitos inmaduros emiten una señal que induce a las neuronas (y posiblemente también a la microglía) para la expresión y la secreción de C1q. El C1q neuronal se observó principalmente dentro de la retina, de la microglia a través del desarrollo, pero no en adultos, el SNC expresa altos niveles de C1q.(No queda claro) Una vez secretado el C1q se une a las etiquetas de las sinapsis en desarrollo. Entonces, en todas o algunas de estas sinapsis, la clásica cascada del complemento se

activa, lo que lleva a la deposición sináptica del componente C3 del complemento. Los ratones deficientes en la proteína del complemento C1q o C3 no eliminan muchas sinapsis del SNC, como lo demuestra el perfeccionamiento de las conexiones anatómicas retinogeniculadas y la retención de exceso de inervación funcional de la retina por las neuronas del geniculado lateral. Por lo tanto, la regulación del podado neuronal es un componente crítico durante el desarrollo.

¿Cómo el complemento-marca sináptica es removido? Probablemente sea fagocitado por la microglía. La microglía expresa altos niveles de receptores de C3, que se unen a las señales de la microglía del receptor y los macrófagos de fagocitan. Estos resultados se suman a la progresivas evidencias de que las moléculas del sistema inmunitario son cruciales para el modelado de los circuitos neuronales (Boulanger y Shatz, 2004; Huh y cols., 2000) y afirman un modelo en el que las sinapsis no deseadas, son marcadas por las proteínas del complemento para su eliminación por fagocitosis de las células. Estos resultados indican que el sistema inmunológico presenta una función significativa en el cerebro normal y plantean la pregunta de si desempeña un función similar en las enfermedades cerebrales. Curiosamente, los niveles de C1q son considerablemente elevados en la mayoría de las enfermedades agudas y crónicas del SNC, y en particular en las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, el C1q comienza a aumentar en las sinapsis de la retina, como una manifestación temprana del proceso de la enfermedad en un modelo de ratón con glaucoma (Stevens *et al.*, 2007). En la enfermedad de Alzheimer se han encontrado que los niveles de C1q en el SNC eran unas 70 veces más elevados que los valores normales. Este dato resulta de interés, porque la enfermedad de Alzheimer es provocada por una pérdida masiva de sinapsis colinérgicas. Se ha estimado que cuando se detecta la primera pérdida de conocimiento en un paciente con Alzheimer, algunas regiones de su cerebro ya han perdido hasta el 80% de sus sinapsis. Hasta ahora, los modelos experimentales realizados en ratón de la enfermedad de Alzheimer no han confirmado una pérdida profunda de las sinapsis. Sin embargo, se ha demostrado que la deficiencia de C1q es indicativa de enfermedad de Alzheimer en un modelo murino (Fonseca *et al.*, 2004). Por lo tanto, la clásica cascada del complemento mediada por la pérdida de sinapsis puede ser una característica central de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y el glaucoma. Si fuera así, medicamentos que bloquean la activación del complemento cascada sináptica tendrían el potencial de reducir la neurodegeneración en estas enfermedades.

La función de la microglía en la enfermedad neurológica es, por el momento, cuestión de intriga y debate. La microgliosis y la astrocitosis reactivas generalmente se presentan juntas, pero no sé sabe si existe una relación causal y, en caso afirmativo, en qué dirección. Esta es un área de investigación poco estudiada, que sin duda seguirá siendo fructífera durante mucho tiempo, y es probable que nos enseñe mucho sobre lo normal y lo anormal de la función cerebral.

¿Las células gliales pueden ser blancos de nuevas estrategias terapéuticas? Las células gliales como blancos de nuevas estrategias terapéuticas

Como hemos visto, prácticamente todos los aspectos del desarrollo y la función del cerebro implican a una neurona asociada con la glía. Por lo tanto, la respuesta a cada pregunta importante acerca de la enfermedad del cerebro también implicará a la glía. Las enfermedades cerebrales más comunes son el traumatismo craneoencefálico, el accidente cerebrovascular, la lesión de la médula espinal, la esclerosis múltiple, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Down, el glioma, el trastorno depresivo mayor y el autismo. Aparte de los tratamientos paliativos, actualmente se cuenta con tratamientos poco eficaces que puedan bloquear el proceso de la enfermedad que subyace en cualquiera de estos trastornos, ya que todavía no se ha podido reparar y restaurar un cerebro dañado. Una razón obvia es que aún no se entienden muchos aspectos básicos de la fisiopatología de estas enfermedades. En cada una de ellas, las células gliales son colaboradores centrales, sin embargo, sus funciones son a menudo olvidadas (Miller, 2005). Si se quiere mantener activas las neuronas en estas enfermedades, hay que entender cómo la patología glial contribuye a la disfunción neuronal y viceversa (Lobsiger y Cleveland, 2007). La mayoría de estos experimentos estaban dirigidos exclusivamente a las neuronas. Sin embargo, cómo los astrocitos mueren en el accidente cerebrovascular o en los procesos neurodegenerativos, ha recibido relativamente poca atención. Si la glía (que soporta a las neuronas) deja de existir, entonces ¿cómo las neuronas podrán ser salvadas gobernadas sólo por las neuronas? (No queda claro) Una posibilidad sería preservar a los astrocitos de la muerte en las enfermedades neurodegenerativas. Podría ser una estrategia más efectiva que defender a las neuronas.

¿Por qué resurge el interés de estudiar la glía?

La dificultad histórica en el conocimiento de la glía se ha debido a que nos hemos centrado en la investigación y en el estudio de las neuronas para explicar las funciones del cerebro. Las enfermedades y/o desórdenes más importantes del cerebro entre otros: la injuria (el daño) traumático, la isquemia, la epilepsia, el mal de Parkinson, la depresión mayor, la esclerosis múltiple, el glaucoma, etcétera. Para cada una de las respuestas acerca de estas enfermedades esta involucrada la glía.

Al examinar cómo todas estas células trabajan juntas, ojalá que los neurobiólogos avancen en la importancia de otros tipos celulares en el SNC y su relación simbiótica con la glía (Allen y Barres, 2009).

Es muy posible que las funciones más importantes de la glía aún no hayan sido descubiertas

Bibliografía

Agulhon C, Petracic J, McMullen AB, Sweger EJ, Minton SK, Taves SR, Casper KB, Fiacco TA, McCarthy KD (2008). What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology? *Neuron* 59, 932–946.

Allen NJ, Barres BA (2009). Glia –more than just brain glue. *Nature* 457: 675-678.

Araque A, Parpura, V., Sanzgiri, R.P., and Haydon, P.G. (1999). Tripartite synapses: glía, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* 22, 208–215.

Arnett, H.A., Mason, J., Marino, M., Suzuki, K., Matsushima, G.K., and Ting, J.P. (2001). TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat. Neurosci.* 4, 1116–1122.

Aston C, Jiang L, Sokolov BP (2005). Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 10, 309–322.

Bailey-Bucktrout SL, Caulkins SC, Goings G, Fischer JA, Dzionek A, Miller S.D. (2008). Cutting edge: central nervous system plasmacytoid dendritic cells regulate the severity of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 180, 6457–6461.

Barres BA (2008). The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron* 60, 430-440.

Bishop DL, Misgeld T, Walsh MK, Gan WB, Lichtman JW (2004). Axon branch removal at developing synapses by axosome shedding. *Neuron* 44, 651–661.

Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, Kim DS, Figueroa KW, Chung JM, Luo ZD (2008). Injury discharges regulate calcium channel alpha-2-delta-1 subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain* doi:10.1016/j.pain.2008.05.004, in press.

Boulanger LM, Shatz CJ (2004). Immune signalling in neural development, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 521–531.

Brinkmann BG, Agarwal A, Sereda MW, Garratt AN, Müller T, Wende H, Stassart RM, Nawaz S, Humml C, Velanac V, et al. (2008). Neuregulin-1/ErbB signaling serves distinct functions in myelination of the peripheral and central nervous system. *Neuron* 59, 581–595.

Bulloch K, Miller MM, Gal-Toth J, Milner TA, Gottfried-Blackmore A, Waters EM, Kaunzer UW, Liu K, Lindquist R, Nussenzweig M, et al. (2008). CD11c/EYFP transgene illuminates a discrete network of dendritic cells within the embryonic, neonatal, adult and injured mouse brain. *J. Comp. Neurol.* 508, 687-710.

Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH, Polito A, Ostenfeld T, Svendsen CN, Mucke L, Johnson MH, Sofroniew MV (1999). Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice. *Neuron* 23, 297–308.

Bushong EA, Martone ME, Jones YZ, Ellisman MH (2002). Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *J. Neurosci.* 22, 183–192.

Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, Foo LC, Zamanian JL, Christopherson KS, Xing Y, Lubischer JL, Krieg PA, Krupenko SA, et al. (2008). A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J. Neurosci.* 28, 264–278.

Carson MJ, Bilousova TV, Puntambekar SS, Melchior B, Doose JM and Ethell IM (2007). A rose by any other name? The potential consequences of microglial heterogeneity during CNS health and disease. *Neurotherapeutics* 4, 571–579.

Chan JR, Watkins TA, Cosgaya JM, Zhang C, Chen L, Reichardt LF, Shooter EM and Barres BA (2004). NGF controls axonal receptivity to myelination by Schwann cells or oligo-dendrocytes. *Neuron* 43, 183–191.

Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, Mallowney CE, Hell JW, Agah A, Lawler J, Mosher DF, Bornstein P, Barres B.A. (2005). Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 120, 421–433.

Dávalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, Littman DR, Dustin ML, Gan WB (2005). ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat. Neurosci.* 8, 752–758.

Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC, Maniatis T, Eggan K (2007). Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nat. Neurosci.* 10, 608–614.

Dombeck DA, Khabbaz AN, Collman F, Adelman TL, Tank DW (2007). Imaging large-scale neural activity with cellular resolution in awake, mobile mice. *Neuron* 56, 43–57.

Dugas JC, Mandemakers W, Rogers M, Ibrahim A, Daneman R, Barres BA (2008). A novel purification method for CNS projection neurons leads to the identification of brain vascular cells as a source of trophic support for corticospinal motor neurons. *J. Neurosci.* 28, 8294–8305.

Eroglu C, Barres BA, Stevens B (2008). Glia as active participants in the development and function of synapses. In *Structural and Functional Organization of the Synapse*. Ehlers, J.W., Hell, M.D., eds. (New York: Springer).

Eshed Y, Feinberg K, Poliak S, Sabanay H, Sarig-Nadir O, Spiegel I, Bermingham JR, Peles E. (2005). Gliomedin mediates Schwann cell-axon interaction and the molecular assembly of the nodes of Ranvier. *Neuron* 47, 215–229.

Fawcett D. *En Bloom and Fawcett-A textbook of histology*: Chapman & Hall. New York. London. 1994; pp 355-357

Feng Z, Ko CP (2008). The role of glial cells in the formation and maintenance of the neuromuscular junction. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1132, 19–28.

Fonseca M, Zhou J, Botto M, Tenner A (2004). Absence of C1q leads to less neuropathology in transgenic mouse models of Alzheimers disease. *J. Neurosci.* 24, 457–465.

Freedman MR (2005) Glial Control of Synaptogenesis. *Cell* 120, 292-293

Gordon GR, Mulligan SJ, MacVicar BA (2007). Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia* 55, 1214–1221.

Gowing G, Philips T, Van Wijmeersch B, Audet JN, Dewil M, Van Den Bosch L, Billiau AD, Robberecht W, Julien JP (2008). Ablation of proliferating microglia does not affect motor neuron

degeneration in amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant superoxide dismutase. *J. Neurosci.* 28, 10234-10244.

Hanisch UK, Kettenmann H (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat. Neurosci.* 10, 1387–1394.

Hertz L, Peng L, Dienel GA (2007). Energy metabolism in astrocytes: high rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 219–249.

Houades V, Rouach N, Ezan P, Kirchhoff F, Koulakoff A, Giaume C (2006). Shapes of astrocyte networks in the juvenile brain. *Neuron Glia Biol.* 2, 3–14.

Huh GS, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ (2000). Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 290, 2155–2159.

Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, Lee PR, Kozlov SV, Stewart CL, Fields RD (2006). Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron* 49, 823–832.

Jaiswal JK, Fix M, Takano T, Nedergaard M and Simon SM (2007). Resolving vesicle fusion from lysis to monitor calcium-triggered lysosomal exocytosis in astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 14151–14156.

Kaneko M, Stellwagen D, Malenka RC, Stryker MP (2008). Tumor necrosis factor- α mediates one component of competitive, experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Neuron* 58, 673–680.

Kettenmann H, Ranson BR. *En Neuroglia*, 2 nd ed, Kettenmann H, Ranson BR, Eds. Oxford University Press. New York, 2005, pp 1-16

Li D, Ropert N, Koulakoff A, Giaume C, Oheim M (2008). Lysosomes are the major vesicular compartment undergoing Ca²⁺-regulated exocytosis from cortical astrocytes. *J. Neurosci.* 28, 7648–7658.

Liau J, Hoang S, Choi M, Eroglu C, Choi M, Sun G, Percy M, Widman-Tobriner B, Bliis T, Guzman RG, et al. (2008). Thrombospondins 1 and 2 are necessary for synaptic plasticity and functional recovery after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 28, 1722–1732.

Lobsiger CS, Cleveland DW (2007). Glial cells as intrinsic component of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. *Nat. Neurosci.* 10, 1355–1360.

Lovatt D, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A, He W, Lin JH, Han X, Takano T, Wang S, Sim FJ, et al. (2007). The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. *J. Neurosci.* 27, 12255–12266.

Makita T, Sucov HM, Gariépy CE, Yanagisawa M, Ginty DD (2008). Endothelins are vascular-derived axonal guidance cues for developing sympathetic neurons. *Nature* 452, 759–763.

Mauch DH, Nagler K, Schumacher S, Goritz C, Müller EC, Otto A, Pfrieder FW (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294, 1354–1357.

Metea MR, Newman EA. (2006). Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J. Neurosci.* 26, 2862–2870.

Miller G. (2005). The Dark Side of Glia. *Science* 308, 778–781.

Miller SD, McMahon EJ, Schreiner B, Bailey SL. (2007). Antigen presentation in the CNS by myeloid dendritic cells drives progression of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1103, 179–191.

Müller CM, Best J (1989). Ocular dominance plasticity in adult cat visual cortex after transplantation of cultured astrocytes. *Nature* 342, 427–430.

Mustafa AK, Kim PM, Snyder SH (2004). D-Serine as a putative glial neurotransmitter. *Neuron Glia Biol.* 1, 275–281.

Naftel JP, Ard MD, Fratkin JD, Huctchins JB. En *Fundamental Neuroscience for basic and clinical applications*. 3rd Edition. Haines DE Editor, Elsevier Inc., Philadelphia, 2006, pp 25-58

Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, Jessell TM, Wichterle H, Przedborski S (2007). Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat. Neurosci.* 10, 615–622.

Nielsen JA, Maric D, Lau P, Barker JL, Hudson LD (2006). Identification of a novel oligodendrocyte cell adhesion protein using gene expression profiling. *J. Neurosci.* 26, 9881–9891.

Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308, 1314–1318.

[-Oliet SH, Piet R, Poulain DA, Theodosis DT \(2004\)](#). Glial modulation of synaptic transmission: Insights from the supraoptic nucleus of the hypothalamus. *Glia.* 47 (3): 258-267

Pacifici R, Rankin D (2008). Foundation led drug discovery. *Scientist* 22, 28–29.

Pascual O, Casper KB, Kubera C, Zhang J, Revilla-Sanchez R, Sul JY, Takano H, Moss SJ, McCarthy K, Haydon PG (2005). Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science* 310, 113–116.

Paukert M, Bergles DE (2006). Synaptic communication between neurons and NG2+ cells. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 515–521.

Petzold G, Albeanu D, Sato T, Murthy V (2008). Coupling of neural activity to blood flow in olfactory glomeruli is mediated by astrocytic pathways. *Neuron* 58, 897–910.

Pfrieger FW, Barres BA (1997). Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science* 277, 1684–1687.

[Pfrieger FW \(2002\)](#). Role of glia in synapse development. *Curr Opin Neurobiol.* 12(5):486-490.

Roesch K, Jadhav AP, Trimarchi JM, Stadler MB, Roska B, Sun BB, Cepko CL (2008). The transcriptome of retinal Müller glial cells. *J. Comp. Neurol.* 509, 225–238.

Santambrogio L, Belyanskaya SL, Fischer FR, Cipriani B, Brosnan CF, Ricciardi-Castagnoli P, Stern LJ, Strominger JL, Riese R (2001). Developmental plasticity of CNS microglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 6295–6300.

Saunders NR, Ek CJ, Habgood MD, Dziegielewska K.M. (2008). Barriers in the brain: a renaissance? *Trends Neurosci.* 31, 279–286.

Schummers J, Yu H, Sur M (2008). Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science* 320, 1638–1643.

Scolari MJ, Acosta GB (2007). D-serine: a new word in the glutamatergic neuron-glia language. *Amino Acids*, 33 (4): 563-574. 2007

Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, Vincent P, Pumiglia K, Temple S. (2004). Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 304, 1338–1340.

Silver J, Miller JH (2004). Regeneration beyond the glial scar. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 146–156.

Somjen G (1988). Nervenkitz: notes on the history of the concept of neuroglia. *Glia* 1, 2–9.

Sorensen A, Moffat K, Thomson C, Barnett SC (2008). Astrocytes, but not olfactory ensheathing cells or Schwann cells, promote myelination of CNS axons in vitro. *Glia* 56, 750–763.

Soulet D, Rivest S (2008). Microglia. *Curr. Biol.* 18, R506–R508.

Stellwagen D, Malenka, RC (2006). Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature* 440, 1054–1059.

Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, et al. (2007). The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 131, 1164–1178.

Takano T, Han X, Deane R, Zlokovic B, Nedergaard M (2007). Two-photon imaging of astrocytic Ca^{2+} signaling and the microvasculature in experimental mice models of Alzheimer's disease (2007). *Ann. N Y Acad. Sci.* 1097, 40–50.

Trajkovic K, Dhaunchak AS, Goncalves JT, Wenzel D, Schneider A, Bunt G, Nave KA, Simons M. (2006). Neuron to glia signaling triggers myelin membrane exocytosis from endosomal storage sites. *J. Cell Biol.* 172, 937–948.

Tran MD, Neary JT (2006). Purinergic signaling induces thrombospondin-1 expression in astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 9321–9326.

Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA (2001). Control of synapse number by glia. *Science* 291, 657–661.

Volterra A, Meldolesi J (2005) Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci.* 6(8), 626-40.

Wang X, Lou N, Xu Q, Tian GF, Peng WG, Han X, Kang J, Takano T, Nedergaard M (2006). Astrocytic Ca²⁺ signaling evoked by sensory stimulation in vivo. *Nat. Neurosci.* 9, 816–823.

Zhang Z, Chen G, Zhou W, Song A, Xu T, Luo Q, Wang W, Gu XS, Duan S (2007). Regulated ATP release from astrocytes through lysosome exocytosis. *Nat. Cell Biol.* 9, 945–953.

Zlokovic BV (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 57, 178–201.

Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, Carmignoto G (2003). Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat. Neurosci.* 6, 43–50.