



Revista de
*Medicina e
Investigación*

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Comunicación entre células gliales y neuronas II. Células gliales que forman mielina

A. Martínez-Gómez*

Laboratorio de Biología Molecular y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México

PALABRAS CLAVE

Neurona; Glía;
Oligodendrocitos;
Células de Schwann
que forman mielina;
Mielina; Nodos de
Ranvier; Sinantiositos;
Potencial de acción;
Sistema nervioso
central; Sistema
nervioso periférico.

Resumen Las células gliales han sido consideradas durante mucho tiempo como simples elementos de soporte estructural de las neuronas. Sin embargo, numerosos estudios han implicado a las células gliales en diferentes procesos requeridos para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso. En éste artículo de revisión se detallarán interacciones o como bien es señalado “comunicaciones” entre las neuronas y los dos diferentes tipos de células gliales que forman mielina, los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y las células de Schwann que forman mielina en el sistema nervioso periférico (SNP). Una de las principales funciones de estas células gliales es permitir la propagación saltatoria del impulso nervioso la cual llega a ser de aproximadamente 100 m/s. La importancia fisiológica radica en un elegante arreglo de arquitectura anatómica en los nodos de Ranvier, formado por el axón y los procesos terminales de envoltura de las células que forman mielina. Encontrándose de esta manera una delicada organización y regionalización del nodo de Ranvier, en donde la entrada de ión Na^+ que dirige la despolarización de la membrana axonal se lleva a cabo en la región nodal del axón, contigua a esta región se localiza la región paranodal, en donde las moléculas de adhesión celular juegan un papel crucial en la comunicación axon-glía y finalmente se ubica la región yuxtaparanodal, donde los canales de K^+ permiten la salida de este ión, restableciendo de esta manera el potencial de reposo de membrana axonal. Las implicaciones del desarreglo de esta arquitectura de los nodos de Ranvier se encuentra estrechamente asociado a enfermedades de tipo desmielinizante.

KEYWORDS

Neuron; Glia;
Oligodendrocytes;
Myelinating Schwann

Communication glia-neurons II. Myelinating glial cells

Abstract Glial cells have been long regarded as mere elements of structural support of neurons. However, numerous studies have implicated glial cells in different processes required for

*Autor para correspondencia: Paseo Tollócan y Jesús Carranza, Toluca, Estado de México. C.P. 50180. Teléfono: (722) 2702899 ext. 222, fax: 2174142. Correo electrónico: amartinezgo@uaemex.mx (A. Martínez-Gómez)

cells; Myelin; Ranvier nodes.

the proper functioning of the nervous system. In this reviewing article interactions are detailed or as it is designated “communication” between the neurons and the two different types of glial cells that form myelin, oligodendrocytes in the central nervous system (CNS), and Schwann cells form myelin the peripheral nervous system (PNS). One of the main functions of these glial cells is to allow saltatory propagation of the nerve’s impulse which comes to be about 100 m/s. The physiological importance is an elegant arrangement of anatomical architecture at Ranvier nodes, comprising the axon terminals and processes wrap myelin-forming cells. Finding thus a delicate organization and regionalization Ranvier node, where the influx of Na⁺ ion directs the depolarization of the axonal membrane and it takes place in the nodal region of the axon, next to that region, the paranodal region is located, wherein the cell adhesion molecules play a critical role in axon-glial cell communication and finally the juxtaparanodal region, where K⁺ channels allow the ion output, thereby re-establishing the resting potential of axonal membrane. The implications of this architecture derangement of the Ranvier nodes is closely associated with demyelinating diseases.

Introducción

Las neuronas se reconocen como los elementos celulares fundamentales del sistema nervioso (SN) y responsables del procesamiento de información de ese sistema, debido a una de sus propiedades fundamentales, la excitabilidad eléctrica. Sin embargo, en años recientes numerosos trabajos de investigación ponen de manifiesto, que las células gliales juegan un papel fundamental en el correcto trabajo del SN; por lo que, el estudio de las interacciones entre las neuronas y sus respectivos axones con las células gliales se ha convertido en un paradigma que nos obliga a replantearnos la integración funcional del SN.

De esta forma, éste artículo de revisión tratara de enfocarse en detallar procesos de interacción entre las células gliales que forman mielina los oligodendrocitos en el en el sistema nervioso central (SNC) y las células de Schwann que forman mielina (CSFM) en el sistema nervioso periférico (SNP) y las neuronas, con el objetivo de generar una conceptualización de “comunicación entre células gliales y neuronas”, el cual resulta ser un pensamiento novedoso, ya que típicamente se comprende que las neuronas son las únicas células de realizar funciones vitales en el SN¹.

La actividad neuronal libera mensajeros químicos no únicamente en las uniones sinápticas sino también a regiones extrasinápticas de las neuronas, sugiriendo que las funciones de la comunicación neurona-glía se encuentran más allá de las que se encuentran asociadas con la transmisión sináptica. Por ejemplo, la glía puede regular la formación de sinápsis, puede controlar la fuerza sináptica y puede participar en el procesamiento de la información al coordinar la actividad entre diferentes grupos de neuronas. De manera contraria, la actividad del impulso nervioso regula un amplio rango de actividades gliales, incluyendo la proliferación, la diferenciación y la mielinización¹.

La comunicación entre neuronas y células gliales no está limitada a las sinapsis, disparos axonales de alta frecuencia ocasionan la fosforilación de la proteína básica de mielina (MBP), un componente de la mielina en los tractos de materia blanca del hipocampo. Esta señalización dirigida hacia los oligodendrocitos de manera dependiente de la actividad axonal es mediada por óxido nítrico, el cual es liberado por los axones y estimula la fosforilación de MBP en los oligodendrocitos a través de un mecanismo dependiente de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAP-K)^{1,2}.

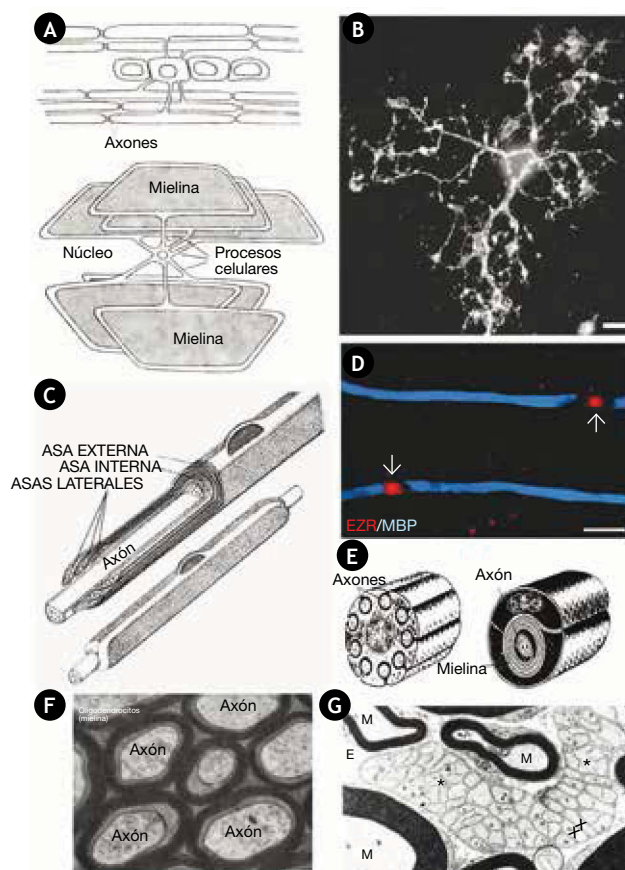
Por otra parte, estudios tanto en el SNC como en el SNP indican que la actividad del impulso neuronal en fetos, como en la etapa postnatal temprana, influyen en el desarrollo de la glía que forma mielina³. Esta comunicación es mediada por cambios iónicos en el espacio extracelular que acompaña la actividad del impulso neuronal así como de la liberación de neurotransmisores no sinápticos, factores de crecimiento o moléculas especializadas en la señalización axón-glía. El bloqueo de canales de K⁺ en células precursoras de oligodendrocitos ya sea con agentes despolarizadores o toxinas específicas del canal iónico, previenen la proliferación y diferenciación de este tipo de célula glial^{1,4}.

De esta forma, se puede observar que una amplia y compleja red de comunicación entre los axones y las células formadoras de mielina, forma parte del funcionamiento adecuado del SN, el cual puede verse afectado cuando se presentan desarreglos en la mielina, lo que irremediablemente conduce a enfermedades o síndromes de tipo desmielinizante como la esclerosis múltiple en el SNC, o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en el SNP.

Las células gliales formadoras de mielina

Los oligodendrocitos (fig. 1A y B) y las CSFM (fig. 1C y D) son las células que mielinizan a los axones envolviéndolos mediante una vaina múltiestratificada de mielina. La mielina está presente en todo el SN y está particularmente concentrada en áreas donde hay principalmente axones (en el SNC, se conoce como la materia blanca). La materia blanca de un cerebro de mamífero contiene cerca del 50 al 60% de mielina en base a su peso seco⁶, mientras que los nervios periféricos mielinizados son todavía más ricos en mielina, O’Brien et al.⁷, calculó que la mielina de las raíces intradurales de buey puede llegar a ser de un 75% del peso seco.

Anatómicamente tanto los axones mielinizados del SNC como del SNP tienen una ultraestructura básicamente similar cuando son analizados mediante microscopía electrónica (fig. 1F y G, respectivamente). Pero, existen notables diferencias entre ambos tipos de células. Morfológicamente los oligodendrocitos extienden procesos celulares que mielinizan varios axones simultáneamente (fig. 1A), mientras que las CSFM mielinizan un sólo axón (fig. 1C); también, es importante recordar que en el SNP los nervios se encuentran envueltos por las células de Schwann que no forman mielina



A) Esquema de un oligodendrocito, el cual como se puede observar cubre con la vaina de mielina varios axones de manera simultánea, las vainas de mielina se extienden de un núcleo externo mediante procesos celulares (arriba). En el esquema inferior, se puede observar la cubierta trapezoidal de la vaina de mielina haciendo una representación gráfica extendida de la membrana celular del oligodendrocito. **B)** Microfotografía de un oligodendrocito en cultivo marcado con anti-O4 (proteína específica de oligodendrocitos) mediante inmunocitoquímica. **C)** En el SNP, las células encargadas de formar mielina son las CSFM que cubren con la vaina de mielina un sólo axón en una relación 1 a 1, aunque a lo largo de un axón cubierto por mielina se pueden encontrar miles de CSFM. En un corte longitudinal de la CSFM y el axón se puede observar la peculiar forma de la cubierta de mielina que genera una asa interna en estrecho contacto con el axón, una asa externa que queda en contacto con la lámina basal (LB) y las asas laterales que son formadas hacia la parte final de la de la célula, como producto del enrollamiento de la membrana plasmática. **D)** Microfotografía de células de Schwann que forman mielina de rata, las cuales muestran un internodo marcado mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo MBP en azul y un nodo de ranvier (flechas) marcado en rojo de manera específica con la proteína ezrina (EZR). **E)** Modelos de diferentes axones que conforman un nervio periférico maduro en (a) axones amielínicos envueltos por una CSNFM y en (b) un axón mielinizado por una CSFM, donde se pueden observar las capas de mielina formadas por el enrollamiento de la membrana plasmática de la CSFM sobre el axón y por otra parte el núcleo en el citoplasma abaxonal de la célula. Este modelo es muy similar al encontrado para los oligodendrocitos del SNC, el núcleo del oligodendrocito es totalmente externo. **F)** Microfotografía electrónica de oligodendrocitos del nervio óptico de ratón, mostrando axones mielinizados, en la cual no se puede apreciar que los oligodendrocitos se encuentren cubiertos por LB. **G)** Microfotografía electrónica de un corte transversal de un ganglio de la raíz dorsal de gato (X13,000), el cual muestra una unidad de axones no mielinizados (figura de pato), envueltos por una CSNFM, los axones pueden estar agrupados (*) o de manera solitaria (x). Los axones marcados por un círculo están cubiertos por lámina basal (LB), sin ser cubiertos por una CSNFM y embebidos dentro del espacio del endoneuro (EE). En esta imagen también se pueden apreciar axones mielinizados (M), distinguiéndose de manera evidente por las gruesas capas de mielina (negro) de las CSFM y también se puede observar el prominente núcleo hacia el citoplasma exterior de la CSFM, conocido como citoplasma abaxonal. En la parte más externa de estos axones mielinizados se puede apreciar que se encuentran cubiertos de LB. Barras, 25 μm B); 12.5 μm en D) y 200 nm en F). Adaptada de Hirano y Llena⁴³, 1995; Berthold y Rydmark⁴⁴, Melendez-Vasquez et al.⁴⁵.

Figura 1 Ilustración de los dos principales tipos de células gliales que forman mielina tanto en el SNC como en el SNP

(CSNFM) las cuales envainan varios axones (de calibres menores a 2mm), cada uno de los cuales se sitúa sobre una porción de la membrana plasmática de la CSNFM (fig. 1E).

La mielina esta principalmente compuesta de lípidos que aproximadamente llegan a ser de alrededor de un 70% del

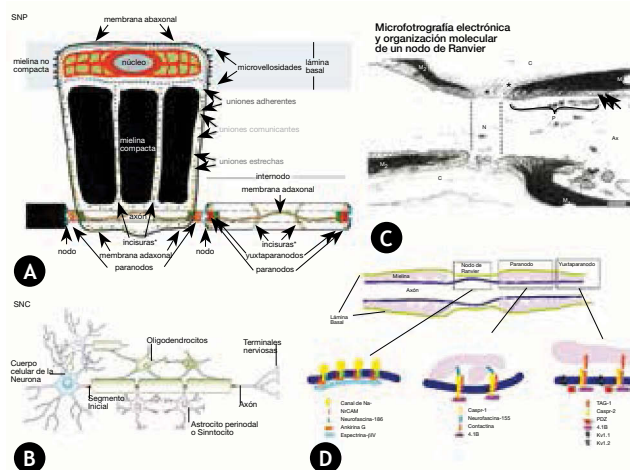
peso seco en el SNC⁸ mientras que en el SNP son de un 90%. Los principales componentes de la mielina son el colesterol, glicerofosfolípidos y esfingolípidos. La mielina del SNC es diferente de la del SNP, por ejemplo, en el SNP es menor la cantidad de cerebrósido y colesterol, y mayor la cantidad

de esfingomielina que en el SNC¹⁰. El glucoesfingolípido cerebroside, representa el 20% del peso seco de la mielina en el SNC y el 15% en el SNP^{8,11}. Otra diferencia importante entre los oligodendrocitos y las CSFM es la que se aprecia en la composición proteica de la vaina de mielina donde ambos tipos de células expresan distintos tipos de proteínas (tabla 1). En aves y mamíferos las proteínas de mielina más importantes en el SNC son la proteína proteolípida (PLP) y la proteína básica de mielina (MBP), mientras que en el SNP es la proteína cero (P_0)¹². Sin embargo, en peces, el principal componente de la vaina de mielina en el SNC y en el SNP es P_0 ; mientras que en los anfibios y reptiles aparece la expresión de PLP en el SNC, la cual coexiste con P_0 ¹³. Esto sugiere que la expresión de P_0 en la composición de la vaina de mielina, puede estar relacionada con la capacidad de regeneración de los axones lesionados en el SNC, ya que los peces y anfibios tienen una notable capacidad de regeneración, mientras que las aves y los mamíferos no la presentan.

Comunicación entre oligodendrocitos o CSFM con neuronas

Los oligodendrocitos así como las CSFM despiertan un gran interés de estudio debido a su estrecha vinculación con desórdenes neurológicos desmielinizantes como la esclerosis múltiple, la cual es una de las principales causas de incapacidad neurológica del SNC en adultos jóvenes, cuya etiología es multifactorial y desconocida¹⁴; o el síndrome de Charcot-Marie-Tooth el cual es uno de los desórdenes neurológicos hereditarios del SNP más comunes y se sugiere es originado por mutaciones en genes que codifican proteínas de mielina como es la proteína de mielina periférica 22-kDa (PLP-22), a P_0 , o al gen que codifica a conexina-32 (Cx32)¹⁵. Las vainas de mielina son una adaptación fundamental de los vertebrados, en donde los axones mielinizados tanto del SNC como del SNP están cubiertos casi en su totalidad por la vaina de mielina, exceptuando los nodos de Ranvier que son pequeños espacios (aproximadamente de 1mm) (fig. 1D) relativamente expuestos al medio extracelular¹⁶. Los nodos de Ranvier se mantienen en contacto con finos procesos de las células formadoras de mielina (asas paranodales) así como con las microvellosidades de las CSFM y la lámina basal en el SNP (fig. 2C)¹⁷, mientras que en el SNC son cubiertas por los procesos celulares de los astrocitos perinodales o sinantocitos (fig. 2B)¹⁸.

La estructura de los axones mielinizados del SNP se esquematiza en la figura 2A, en ella se representan dos internodos, uno de los cuales ha sido desenvuelto mostrando la estructura trapezoidal de una CSFM (este modelo es similar al descrito en los oligodendrocitos, considerando que estas células gliales no se encuentran recubiertas con lámina basal). En el caso de las CSFM, la superficie que establece contacto con la lámina basal denominada abaxonal (basal), mientras que la superficie que establece contacto con el axón es llamada adaxonal (apical). En el axón recubierto por las CSFM o por los oligodendrocitos, la vaina de mielina se hace más delgada conforme se aproxima a la región nodal, de esta manera los bordes adaxonales quedan ligeramente distantes del nodo de Ranvier, mientras que los bordes abaxonales forman asas más próximas a la región nodal. Las asas formadas por las células se encuentran



A) Modelo de una CSFM extendida, en la cual se pueden observar su prominente núcleo externo embebido en la zona de mielina no compacta el la cual se extiende la mayor parte del citoplasma de la célula. Esta célula se encuentra polarizada y de esta manera la región apical de la célula es conocida como la región abaxonal mientras que la región que establece contacto con el axón es conocida como región adaxonal. En la región abaxonal hacia los extremos de la membrana celular se extienden las microvellosidades, también esta región establece un estrecho contacto con la lámina basal. En esta CSFM extendida se puede observar en la región media, las zonas de mielina compacta compuesta principalmente por lípidos y proteínas de mielina, entre estos bloques de mielina compacta se esquematizan las incisuras de Schmidt-Lanterman (incisuras*) que son espacios citoplasmáticos entre los cuales se observan uniones adherentes y comunicantes, en la membrana externa de la célula se presentan uniones estrechas, dichas uniones celulares se establecen entre las asas de la CSFM y entre las CSFM y el axón. En esta misma figura, adyacente a la célula extendida, se muestra una CSFM envolviendo un axón forma una región intermodal aislando el axón del medio extracelular y permitiendo una conducción del impulso nervioso de manera saltatoria de nodo a nodo de Ranvier. (Adaptado de Scherer¹⁶). B) Modelo de un oligodendrocito mielinizando 2 axones. El axón principal es también mielinizado en un internodo por un oligodendrocito diferente. En el SNC los nodos de Ranvier son cubiertos por los procesos celulares de los astrocitos perinodales o sinantocitos (Adaptada de Poliak et al.¹⁸). C) Microfotografía electrónica de un nodo de Ranvier. (M_1 y M_2) son dos CSFM, (N) es la región nodal. (*) microvellosidades. Las asas paranodales (flechas) se encuentran en estrecho contacto con la membrana axonal. (p) Región paranodal. (Ax) Axón. (c) Fibras de colágena que se encuentran en el espacio extracelular (Adaptada de Jessen y Mirsky¹⁷). D) Esquema de la organización molecular generada de la interacción de la CSFM y el axón hacia la región nodal (en el SNC la organización es prácticamente la misma). Antes de los nodos de ranvier se establece la región yuxtaparanodal, posteriormente la región paranodal y finalmente región nodal; también se muestran las diferentes proteínas e interacciones moleculares que se llevan a cabo en dichas regiones anatómicas (Adaptada de Trapp y Kidd²⁰).

Figura 2 Esquema de un axón mielinizado en el SNP y SNC

estrechamente unidas y forman contactos con la membrana axonal, esta región se conoce como paranodo (p, en la figura 2C); la región anterior a la paranodal se llama yuxtaparanodal¹⁹⁻²¹.

Tabla 1 Porcentaje de proteínas de mielina en el SNC y el SNP de mamífero

Marcador Antigénico	SNC	SNP
Proteína cero (P ₀)	-	>50%
Proteína proteolípida (PLP)	50%	<1%
Proteína básica de mielina (MBP)	30%	10%
Glicoproteína asociada a la mielina (MAG)	1%	<1%
Proteína básica P ₂ (P ₂)	-	Variable
Fosfodiesterasa (CNP)	40%	<1%
Glicoproteína de mielina de oligodendrocito (OMgp)	1%	-

Como se puede observar en el SN de los mamíferos las proteínas PLP y MBP se encuentran en un alto porcentaje en el SNC, mientras que la proteína P₀ es exclusiva del SNP (Adaptada de Monuki y Lemke¹²).

De esta forma, las membranas plasmáticas de la región nodal y paranodal son sitios de alta especialización, debido a su particular adhesión celular, pero también son centros de señalamiento celular. Las asas paranodales se adhieren estrechamente al axón a través de una continua espiral formando una unión axo-glial, que es muy similar a las uniones septadas de los invertebrados¹⁹⁻²¹.

La organización de la unión axón con las CSFM o los oligodendrocitos (fig. 2D) es muy peculiar y prácticamente similar. En la región axonal yuxtaparanodal se localizan agrupaciones de canales de K⁺ tipo "shaker" Kv1.1, Kv1.2 y Kv2.2, además de la proteína de adhesión Caspr-2 perteneciente a la superfamilia de las neurexinas. En la membrana adaxonal de las CSFM se localizan canales de K⁺ tipo "shaker" Kv1.5 y canales de Ca²⁺ activados por K⁺. Además, uniones adherentes conectan las asas de mielina no compacta de las regiones paranodales, así como en las incisuras. Estas uniones están compuestas de Cadherina E y catenina a y b. La proteína MAG se encuentra enriquecida en esta zona por lo que se sugiere que participa en la adhesión celular. También se encuentran uniones comunicantes entre las uniones adherentes en la región paranodal así como en la membrana adaxonal. Mutaciones en Cx32 están estrechamente relacionadas con el desarrollo del síndrome de Charcot-Marie-Tooth, por lo que fallas en la difusión de moléculas a través de las CSFM, pueden dañar la vaina de mielina y el axón, dando como resultado la desmielinización y destrucción del axón¹⁹⁻²².

En la región paranodal del axón (fig. 2D) se localiza la glicoproteína llamada Caspr-1 o paranodina también perteneciente a la superfamilia de las neurexinas²³. En moscas cuando se anula la proteína Neurexina IV (homóloga de Caspr-1) no se forman uniones septadas. Tait et al.²⁴ identificaron a la proteína de adhesión celular neurofascina 155 (NF155) en la zona paranodal de oligodendrocitos y CSFM,

Caspr-1 y NF155 colocalizan en imágenes de microscopía confocal, por lo que se ha sugerido que NF155 establece unión con Caspr-1 ya sea directamente o a través de proteínas de enlace como es la contactina^{20,25}. Caspr-1 y Caspr-2 se unen a las proteínas adaptadoras de citoesqueleto 4.1R y 4.1B, las cuales a su vez anclan a las neurexinas al citoesqueleto^{22,26}.

En el nodo de Ranvier (fig. 2D) se localizan agrupaciones de canales de Na⁺ dependientes de voltaje e intercambiadores de Na⁺-K⁺ dependientes de ATP, los cuales mantienen el equilibrio iónico de la membrana nodal. También se han localizado las moléculas de adhesión celular tenasina, NF186 y NrCAM, así como las proteínas de membrana ankirinas_G, isoformas 480 y 270 kDa^{27,28}. Las ankirinas_G interactúan con NF186, NrCAM y los canales de Na⁺, por lo que son consideradas proteínas clave para el ensamblaje de los complejos macromoleculares al citoesqueleto de actina en los nodos de Ranvier^{16,20,22}.

Los nodos de Ranvier, se sitúan a intervalos regulares dependiendo del diámetro del axón, aproximadamente 100 veces el diámetro del axón, teniendo un intervalo entre 2.0 mm. a 150 mm y actúan como propagadores del impulso nervioso. La importancia fisiológica de este arreglo radica en la entrada de Na⁺ en la región nodal que despolariza la membrana axonal, mientras que en la región yuxtaparanodal los canales de K⁺ permiten la salida de este ión, con lo que se restablece el potencial de membrana después de un potencial de acción^{1,20}.

Interacciones entre las CSFM y los axones

Cuando se ocasiona una lesión por transección o compresión de los nervios periféricos, se produce un proceso conocido como degeneración Walleriana, en el cual los axones y la vaina de mielina se destruye en el sitio de la lesión así como en la región distal del nervio (la región proximal del nervio es la que contiene los cuerpos neuronales, en el caso del nervio ciático, los ganglios de la raíz dorsal). Después del daño neuronal, tanto las células de Schwann que sobreviven como los macrófagos que penetran al sitio de la lesión, limpian restos celulares producidos por el daño al nervio y se favorecen las condiciones que permiten la regeneración de las fibras nerviosas^{29,30}, una vez que se ha limpiado el sitio de la lesión, las células de Schwann de la región distal comienzan a proliferar y sintetizar lamina basal formando tubos endoneurales o bandas de Bungner, con el objetivo de establecer contacto con la región proximal y regenerar el nervio³¹.

Durante la degeneración del nervio ciático de la rata, a una semana de la lesión, los canales de Na⁺ se distribuyen sólo en los heminodos y en espacios internodales aislados, durante esta semana los axones presentan amplias regiones totalmente desmielinizadas. Mientras que durante la regeneración de las fibras nerviosas, las CSFM que están proliferando se adhieren a los axones y comienzan a extender sus procesos para formar la vaina de mielina, agrupaciones de canales de Na⁺ pueden ser observadas en los bordes de los procesos de las CSFM y aparentemente las agrupaciones de canales de Na⁺ parecen desplazarse con la extensión de estos procesos. Las agrupaciones de canales de Na⁺ de SCFM adyacentes se aproximan y aparentemente se fusionan formando la nueva región nodal. De esta manera, la agregación

y movilidad de canales de los Na^+ en axones desmielinizados es controlada por la adhesión de las CSFM con los axones, dando como resultado la formación de nuevos nodos de Ranvier³². Existe controversia sobre el establecimiento de la región nodal, puesto que se ha sugerido que señales provenientes del axón dirigen el arreglo nodal³³; y por otra parte, también se ha observado que un factor soluble proveniente de las células mielinizantes puede inducir y establecer las agrupaciones de canales de Na^+ ³⁴. Por lo que, es necesario que exista una continua comunicación entre las células mielinizantes y el axón para la formación y mantenimiento del nodo de Ranvier¹.

Lev-Ram y Ellisman³⁵, proponen que el complejo nodal opera de manera integrada durante la conducción del impulso nervioso, en el que también participan las células mielinizantes. Sus estudios *in situ*, muestran incrementos en la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ de las CSFM en las regiones paranodales, como respuesta a un estímulo eléctrico. La propuesta de estos autores sugiere que la salida de K^+ durante el potencial de acción despolariza a la membrana paranodal de las CSFM, activando canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (tipo L y T). Estos canales permiten la entrada de Ca^{2+} , el cual dispara la liberación de Ca^{2+} interno a través de los receptores de Ca^{2+} intracelular de rianodina (RyRs)³⁵. El significado fisiológico de esta activación se desconoce pero sugiere que está relacionado con la capacidad de conducción del potencial de acción a través del axón.

Por otra parte, en el SNP, los precursores de las células de Schwann muestran una íntima relación morfológica con los axones, y su proliferación, sobrevivencia y diferenciación depende de manera crítica de señales asociadas a los axones. Los precursores de las células de Schwann son generados a partir de células de la cresta neural durante el desarrollo embrionario. Los precursores de las células de Schwann están presentes en el nervio ciático de la rata en los días embrionarios 14-15, mientras que el fenotipo de las células de Schwann inmaduras se encuentra a los días 18 (en cultivo de precursores de células de Schwann, después de 4 días a partir del día 14 se obtiene un fenotipo similar al encontrado en el día 18). Posteriormente, para al día 21 de gestación (momento del nacimiento, en rata) las células de Schwann inmaduras se han diferenciado y muestran un fenotipo bien establecido, el cual dependiendo de señales axonales (aún desconocidas) se da lugar a las células de Schwann que se asocian con axones de diámetro grande, las cuales eventualmente se diferencian en CSFM y a las células de Schwann que permanecen asociadas con axones de diámetro pequeño, es decir las CSNFM^{20,36}. La manera de poder distinguir el linaje de las células de Schwann es establecido a partir de diferentes marcadores y factores moleculares (tabla 2).

Los precursores de las células de Schwann no pueden sobrevivir en cultivo cuando son desprovistos del contacto axonal, mientras que las células de Schwann inmaduras tienen la capacidad de sobrevivir de manera independiente a los axones mediante mecanismos de señalización autócrina^{22,37}. Estudios realizados en células de Schwann precursoras tanto *in vitro* como *in vivo*, muestran que las neuronas o señales derivadas de las neuronas no solo rescatan a los precursores de las células de Schwann de la muerte celular por apoptosis, sino que también permiten que estos precursores se diferencien en células de Schwann de acuerdo al programa de desarrollo normal³⁸. Por lo que la sobrevivencia de los

precursores de las células de Schwann, depende de señales derivadas del axón, donde las neuroregulinas (NRG) y las endotelinas emergen como los principales candidatos en este proceso.

Neuroregulina-1 es producida por neuronas sensoriales y motoras y es una proteína transmembranal de los axones, esta señal es reconocida por las células de Schwann mediante los receptores de tirosina cinasa compuestos del heterodímero ErbB2, ErbB3 o ErbB4³⁸. *In vitro*, neuroregulina-1 bloquea la muerte celular de los precursores de las células de Schwann, las cuales han sido cultivadas en medio definido, sin ser expuestas a suero u otro tipo de factores de crecimiento. Por otra parte, neuroregulina-1 estimula la síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA) en precursores de las células de Schwann y generan células de Schwann inmaduras en el tiempo establecido de acuerdo con el desarrollo de su linaje. Por último, la sobrevivencia y maduración de los precursores de las células de Schwann es bloqueado al colocar en el cultivo anticuerpos contra ErbB4 en el medio de cultivo³⁹. Ratones mutantes deficientes en b-neuroregulina-1 (NRG-1), de la isoforma III o de sus receptores, las proteínas ErbB2, ErbB3 o ErbB4, muestran la ausencia de precursores de las células de Schwann y por consiguiente de células de Schwann en estadios tardíos de desarrollo³⁶. Mediante la inactivación selectiva del receptor ErbB3, en los nervios periféricos de ratón adulto, se observan severos defectos en la mielinización, los cuales resultan en una formación anormal de la vaina de mielina la cual es mucho mas delgada en comparación con los nervios normales, de esta manera el sistema de señalamiento de NRG no solo regula el número de células de Schwann, sino que también es necesario para una adecuada formación de la vaina de mielina³⁸.

Las endotelinas permiten a los precursores de las células de Schwann sobrevivir en cultivo en ausencia de axones, aunque este efecto es también promovido por el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-2). *In vitro*, contrario al resultado obtenido por las NRG, las endotelinas no inducen la síntesis de ADN en los precursores de las células de Schwann y el desarrollo del linaje de los precursores de las células de Schwann a células de Schwann inmaduras es mucho mas lento. En cultivos de precursores de las células de Schwann en los que se combinan Endotelinas y NRG, el progreso a células de Schwann inmaduras también es retrasado si se compara con el efecto producido por neuroregulina-1 actuado de manera independiente en el cultivo. Sugiriendo que las endotelinas desempeñan un papel de reguladores negativos de la transición precursor/célula de Schwann inmadura. La acción de las endotelinas sobre los precursores de las células de Schwann es llevado a cabo a través de los receptores de endotelinas B, los cuales son expresados durante el desarrollo de los nervios periféricos. En ratas, a las que se les inactivó el receptor de endotelinas B, se monitoreó el desarrollo del linaje de las células de Schwann (siguiendo la aparición del marcador S-100) y este fue acelerado, un resultado esperado según los estudios realizados *in vitro*. De esta manera, el sistema de señalamiento de las endotelinas, indica que existe un control preciso de la generación de células de Schwann a partir de sus precursores, tanto *in vitro*, como *in vivo*^{36,40}.

La capacidad de sobrevivir de las células de Schwann de nervios adultos en ausencia de axones por varios meses posterior a una lesión, es crucial para la regeneración, ya que

Tabla 2 Marcadores moleculares relacionados con el establecimiento del linaje de las células de Schwann

a) Células de la cresta Neural	b) Precusores de las células de Schwann	c) Células de Schwann inmaduras
Sox10 ErbB3 P75 ^{NTR} L1 AP2 α Ncad α 4 integrina	Sox10 ErbB3 P75 ^{NTR} L1 AP2 α Ncad α 4 integrina Cad19 BFABP P ₀ Dhh GAP-43 PMP22 PLP	Sox10 ErbB3 P75 ^{NTR} L1 BFABP P ₀ Dhh GAP-43 PMP22 PLP S100 GFAP Oct-6 O4
Se asocian con la matriz extracelular, en cultivo su sobrevivencia a NRG-1 es dependiente de la matriz extracelular	Se asocian con los axones, en cultivo su sobrevivencia a NRG-1 es independiente de la matriz extracelular. Factores de sobrevivencia en cultivo, FGF+IGF, ET+IGF, PDGF+NT3+IGF.	Se asocian con los axones, en cultivo su sobrevivencia a NRG-1 es independiente de la matriz extracelular. Factores de sobrevivencia en cultivo, FGF+IGF, ET+IGF, PDGF+NT3+IGF En cultivo, presentan sobrevivencia independiente de NRG-1, mediante mecanismos autócrinos. Presencia de lámina basal.

Cambios en los perfiles fenotípicos de las células de Schwann de acuerdo al progreso de su linaje Los marcadores que nos son compartidos durante el desarrollo embrionario de las células de Schwann son mostrados en colores diferentes, mostrando de esta manera los cambios en expresión de genes que toman lugar durante este proceso. Es importante hacer notar que cadherina 19 (Cad19) es expresada exclusivamente en precusores de las células de Schwann. Las células de la cresta neural que se diferenciaron en células de Schwann, en cultivo no pueden sobrevivir en la presencia de varios factores que permiten una adecuada sobrevivencia de los precusores/células de Schwann inmaduras, incluyendo combinaciones tales como, el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) más factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), endotelina (ET) más IGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) más neurotrofina 3 (NT3) e IGF. La proteína ácida glial fibrilar (GFAP) es un marcador tardío de células de Schwann y su expresión no es observada hasta el nacimiento. Los precusores de las células de Schwann no muestran expresión de la proteína de unión a calcio (S-100), mientras que es el marcador por excelencia de las células de Schwann, mediante inmunohistoquímica. AP2-a: proteína activadora 2a; BFABP: proteína que une ácidos grasos del cerebro; DHH: desert hedgehog; ErbB3: receptor de neuroregulina; GAP-43: proteína asociada al crecimiento 43; L1: molécula de adhesión L1; N-cad: cadherina N; OTC6: factor de transcripción 6 que une octameros; O4: antígeno de lípidos; PLP: proteína proteolípida; PMP22: proteína de mielina periférica 22-kDa; P₀: proteína cero; p75^{NTR}: receptor de neurotrofina p75 y SOX10: SRY (región Y de determinación de sexo) caja 10; (Adaptada de Jessen y Mirsky, 2005b).

las células de Schwann proporcionan sustratos adherentes así como factores tróficos que promueven el crecimiento axonal. La sobrevivencia de las células de Schwann en ausencia de axones es debida en parte a la existencia de circuitos autócrinos de señalamiento celular que permiten a las células de Schwann sobrevivir. Esto representa una diferencia fundamental entre las células de Schwann y sus precusores, los cuales son completamente dependientes de NRG axonal para sobrevivir. En ensayos *in vitro*, en donde el medio de cultivo condicionado de células de Schwann que han sido cultivadas a máxima confluencia y que posteriormente se transfiere a cultivos primarios de células de Schwann, permite la sobrevivencia de células de Schwann, pero cuando este medio es transferido a precusores de las

células de Schwann, estas no son capaces de sobrevivir, este medio no es mitogénico para ambos tipos de células. De esta manera, componentes del señalamiento autócrino de las células de Schwann han sido identificados y entre estos se encuentran el IGF-2, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), neurotrofina 3 (NT3) y el factor inhibitorio de leucemia, por otra parte, la laminina actúa junto con estos componentes como un promotor para prolongar la sobrevivencia³⁵.

En el proceso de diferenciación de las células de Schwann inmaduras, nuevamente las señales del axón se encuentran involucradas, puesto que el contacto de las células de Schwann con los axones apropiados brinda el estímulo necesario para que estos se mielinicen. Usando técnicas de

trasplante de nervios así como de unión cruzada entre nervios mielinizados y no mielinizados, se ha demostrado que las células de Schwann inmaduras reciben señales de los axones para diferenciarse en CSFM y CSNFM, ya que cuando son colocados injertos de nervios mielinizados en nervios no mielinizados son capaces de inducir la producción de mielina³³. Sin embargo, se plantea una controversia, la cual tiene como punto principal de discusión si la mielinización se debe a un umbral en el diámetro del axón, ya que sólo axones de diámetro “grande” se mielinizan o si existen moléculas de señalamiento específicas, entre las CSFM y el axón que induzcan la síntesis de mielina⁴¹.

Conclusiones

El presente trabajo de revisión propone un esquema global en el cual las células gliales lejos de ser las células de soporte de las neuronas, son compañeras interactivas de la actividad neuronal, regulando múltiples procesos que permiten una mayor plasticidad del sistema nervioso, convirtiéndose así en una compleja red de cooperación e interacciones celulares¹.

En enfermedades como la esclerosis múltiple, en la cual se altera dramáticamente la vaina de mielina en el SNC, los axones terminan por degenerar y no se conoce si esto es un efecto secundario debido a perturbaciones de la conducción del impulso nervioso, ocasionado por anormalidades en la mielina o si otros mecanismos atrofian al axón, como pueden ser las señales inflamatorias. Sin embargo, es posible que la ineficiencia del axón para conducir el impulso nervioso se deba a una falta de comunicación axón-glía para generar una conducción adecuada.

También en la esclerosis múltiple, se ha observado que hay remielinización de zonas atrofiadas, no obstante, esta remielinización es insuficiente o en situaciones crónicas no se presenta. Esta remielinización es llevada a cabo por las CPOs, las cuales tienen que migrar al sitio de la lesión y posteriormente diferenciarse en oligodendrocitos formadores de mielina; ambos procesos son dirigidos por señales provenientes tanto de axones como de los astrocitos y sin embargo, la desregulación de las señales del medio extracelular llevan al fracaso de una adecuada remielinización¹⁴.

Por otra parte, el punto de vista dogmático sobre la etiología autoinmune de la esclerosis múltiple, en el cual las linfocitos T, macrófagos y microglía destruyen a los oligodendrocitos del cerebro y la medula espinal, es puesta a discusión ya que en un estudio postmortem de 12 pacientes con esclerosis múltiple muestra que se presenta poca infiltración de linfocitos T y macrófagos en las áreas con daño tanto en el cerebro como en la medula espinal, pero lo que sí pueden observar son amplias extensiones las cuales indican apoptosis de los oligodendrocitos, sugiriendo de esta manera que la raíz del desorden neurológico no es debido a la respuesta inmune la cual es probablemente una respuesta secundaria⁴².

Esto nos lleva a reconsiderar la participación de las células gliales en diferentes desordenes neurológicos de tipo desmielinizante, en donde el sistema nervioso sale del contexto normal y comienza a tener un funcionamiento incorrecto es decir, patológico y es en esta condición de patología en la cual las células gliales pueden desempeñar uno de los papeles principales para el progreso de tales desordenes.

Por ejemplo en el caso de la enfermedad Charcot-Marie-Tooth, una amplia lista de mutaciones en genes importantes de mielina o en moléculas de adhesión celular de las células de Schwann se encuentran involucrados con el desarrollo de esta neuropatía, algunos de estas mutaciones son por ejemplo en el gen PLP-22 o P₀, también se encuentran mutaciones en el gen de Cx32 o en Periaxina, sugiriendo que disrupciones de la mielina compacta la cual funciona como un aislante eléctrico del axón o del aparato nodal conllevan progreso de esta neuropatía.

Finalmente, es innegable que las células gliales deben ser consideradas como uno de los principales blancos para el desarrollo de nuevos fármacos así como métodos de diagnóstico y tratamiento clínico.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para llevar a cabo éste artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication". *Science* 2002;298:556-562.
2. Atkins CM, Yon M, Groome GP, Sweatt JD. Regulation of myelin basic protein phosphorylation by mitogen-activated protein kinase during increased action potential firing in the hippocampus. *J Neurochem*. 1999;73:1090-1097.
3. Barres BA, Raff MC. Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity in axons. *Nature* 1993;361:258-260.
4. Chittajallu R, Chen Y, Wang H, Yuan X, Ghiani CA, Heckman T, McBain CJ, Gallo V. Regulation of Kv1 subunit expression in oligodendrocyte progenitor cells and their role in G1/S phase progression of the cell cycle". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:2350-2355.
5. Norton WT, Cammer W. Isolation and characterization of myelin". *Myelin*. 2a Edición. Editado por Pierre Morell. 1984;147-195. Plenum Press, Nueva York.
6. Norton WT, Autilio LA. The lipid composition of purified bovine brain myelin. *J Neurochem*. 1966;13:213.
7. O'Brien JS, Sampson EI, Stern MB. Lipid composition of myelin from the peripheral nervous system: Intradural spinal roots. *J. Neurochem*. 1967;14:357.
8. DeVries GH, Zetuskys WJ, Zmachinski C, Calabrese VP. Lipid composition of axolemma-enriched fractions from human brains. *J. Lipid Res*. 1981;22:208-216.
9. Linington C, Waehneltdt TV, Neuhooff V. The lipid composition of light and heavy myelin subfractions isolated from rabbit sciatic nerve. *Neuroscience Letters*. 1980;20:211-215.
10. Horrocks LA. Composition of myelin from peripheral and central nervous systems of the squirrel monkey. *J. Lipid Res*. 1967;8:569-576.
11. Spritz N, Singh H, Geyer B. Myelin from human peripheral nerves. *J. Clin. Invest*. 1973;52:520-523.
12. Monuki ES, Lemke GE. *Molecular Biology of Myelination*. The axon: structure, function and pathophysiology. Editado por Waxman S.G, Kocsis J.D, Stys P.K. Oxford University Press. New York. USA. 1995. 92-124.

13. Dent MAR. Daño y reparación del sistema nervioso". *Ciencia Ergo Sum*. 2003;10:68-79.
14. Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis?. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3:705-714.
15. Bjartmar C, Yin X, Trapp B. Axonal pathology in myelin disorders. *J. Neurocytol.* 1999;28:383-395.
16. Scherer SS. Nodes, paranodes, and incisures: from form to function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999;883:131-142.
17. Jessen KR, Mirsky R. Schwann cells and their precursors emerge as major regulators of nerve development". *Trends Neurosci.* 1999;22:402-410.
18. Poliak S, Peles S. The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003;4:968-980.
19. Scherer SS, Arroyo EJ. Recent progress on the molecular organization of myelinated axons". *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2002;7:1-12.
20. Trapp BD, Kidd GJ. Axo-glial septate junctions. The maestro of nodal formation and myelination? *J. Cell Biol.* 2000;150: F97-F100.
21. Arroyo EJ, Xu T, Grinspan J, Lambert S, Levinson SR, Brophy PJ, Peles E, Scherer SS. Genetic dysmyelination alters the molecular architecture of the nodal region". *J. Neurosci.* 2002;22:1726-1737.
22. Martini R. Schwann cells and myelin. *Neuroglia*. 2a edición. Editado por Helmut Kettenmann y Bruce R. Ranson. Oxford University Press. New York. USA. 2005:48-59.
23. Einheber S, Zanzazzi G, Ching W, Scherer S, Milner TA, Peles E, Salzer JL. The axonal membrane protein Caspr, a homologue of neurexin IV, is a component of the septate-like paranodal junctions that assemble during myelination. *J. Cell Biol.* 1997;139:1495-1506.
24. Tait S, Gunn-Moore F, Collinson JM, Huang J, Lubetzki C, Pedraza L, Sherman DL, Colman DR, Brophy PJ. An oligodendrocyte cell adhesion molecule at the site of assembly of the paranodal axo-glial junction". *J. Cell Biol.* 2000;150:657-666.
25. Peles E, Nativ M, Lustig M, Grumet M, Schilling J, Martinez R, Plowman GD, Schlessinger J. Identification of a novel contactin-associated transmembrane receptor with multiple domains implicated in protein-protein interactions". *EMBO J.* 1997;16:978-988.
26. Denisenko-Nehrbass N, Oguievetskaia K, Goutebroze L, Galvez T, Yamakawa H, Ohara O, Carnaud M, Girault JA. Protein 4.1B associates with both Caspr/paranodin and Caspr2 at paranodes and juxtaparanodes of myelinated fibres. *Eur. J. Neurosci.* 2003;17:411-416.
27. Lambert S, Davis JQ, Bennett V. Morphogenesis of the node of Ranvier: co-clusters of ankyrin and ankyrin-binding integral proteins define early developmental intermediates. *J. Neurosci.* 1997;17:7025-7036.
28. Bennett V, Lambert S. Physiological roles of axonal ankyrins in survival of premyelinated axons and localization of voltage-gated sodium channels. *J. Neurocytol.* 1999;28:303-318.
29. Scherer SS, Salzer JL. Axon-Schwann cell interactions during peripheral nerve degeneration and regeneration". *Glial cell development, basic principles and clinical relevance*. Editado por Jessen K.R. y Richardson W.D. Bios Scientific Publishers Limited. Oxford U.K. 1996.
30. Fernandez-Valle C, Bunge RP, Bunge MB. Schwann cells degrade myelin and proliferate in the absence of macrophages: evidence from in vitro studies of Wallerian degeneration. *J. Neurocytol.* 1995;24:667-679.
31. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 1990;13:43-60.
32. Dugandzija-Novakovic S, Koszowski AG, Levinson SR, Shrager P. Clustering of Na⁺ channels and node of Ranvier formation in remyelinating axons. *J. Neurosci.* 1995;15(1 Pt 2):492-503.
33. Bray GM, Rasminsky, Aguayo AJ. Interactions between axons and their sheath cells". *Annu. Rev. Neurosci.* 1981;4:127-162.
34. Waxman SG. Axon-glia interactions: building a smart nerve fiber". *Curr. Biol.* 1997;7:R406-410.
35. Lev-Ram V, Ellisman MH. Axonal activation-induced calcium transients in myelinating Schwann cells, sources, and mechanisms. *J. Neurosci.* 1995;15:2628-2637.
36. Jessen KR, Mirsky R. The Schwann cell lineage. *Neuroglia*. 2a edición. Editado por Helmut Kettenmann y Bruce R Ranson. Oxford University Press. New York. USA. 2005:85-100.
37. Jessen KR, Mirsky R. Signals that determine Schwann cell identity. *J. Anat.* 2002;200:367-376.
38. Garratt AN, Voiculescu O, Topilko P, Charnay P, Birchmeier C. A dual role of erbB2 in myelination and in expansion of the Schwann cell precursor pool. *J. Cell Biol.* 2000;148: 1035-1046.
39. Dong Z, Brennan A, Liu N, Yarden Y, Lefkowitz G, Mirsky R, Jessen KR. Neu differentiation factor is a neuron-glia signal and regulates survival, proliferation and maturation of rat Schwann cell precursors. *Neuron* 1995;15:585-596.
40. Brennan A, Dean CH, Zhang AL, Cass DT, Mirsky R, Jessen KR. Endothelins control the timing of Schwann cell generation in vitro and in vivo". *Dev. Biol.* 2000;227:545-557.
41. Mirsky R, Jessen KR. Schwann cell development and the regulation of myelination. *Sem. Neurosci.* 1990;2:423-435.
42. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* 2004;55:458-468.
43. Hirano A, Llena JF. Morphology of Central Nervous System Axons. The axon: structure, function and pathophysiology. Editado por Waxman S.G, Kocsis J.D, Stys P.K. Oxford University Press. New York. USA. 1995. 180-189.
44. Berthold CH, Rydmark M. Morphology of normal peripheral axons. The axon: structure, function and pathophysiology. Editado por Waxman S.G, Kocsis J.D, Stys P.K. Oxford University Press. New York. USA. 1995. 204-214.
45. Melendez-Vasquez CV, Rios JC, Zanzazzi G, Lambert S, Bretscher A, Salzer JL. Nodes of Ranvier form in association with ezrin-radixin-moesin (ERM)-positive Schwann cell processes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:1235-1240.
46. Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nature Rev Neurosci.* 2005;6:671-682.