

Atlas de Histología Vegetal y Animal

Tipos celulares **ASTROCITO**

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Octubre 2022)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1 Astrocito

1

1 Astrocito

Los astrocitos son células localizadas en el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal). Forman, junto con los oligodendrocitos, células de Schwann y la microglía, el grupo de células gliales del sistema nervioso. Los astrocitos son el tipo de célula glial más abundante en los mamíferos. Durante mucho tiempo se ha considerado a los astrocitos como células de menor importancia cuando se comparaban con las neuronas, y sus funciones parecían limitarse a mantener la homeostasis neuronal y participar en la formación de las barreras en los límites del sistema nervioso central. Sin embargo, hoy se les atribuyen papeles adicionales más diversos, como controlar la barrera hematoencefálica, regular el flujo sanguíneo, dar soporte metabólico y antioxidante a las neuronas, reciclar neurotransmisores, y regular la sinaptogénesis y la transmisión sináptica. A veces, otras funciones surgen en situaciones patológicas o durante el desarrollo. Últimamente se les ha relacionado incluso con el procesamiento de la información que manejan las neuronas. Es un dato interesante que durante la evolución de los primates la proporción de astrocitos respecto a las neuronas se ha incrementado.

Forma

Los astrocitos contienen una proteína específica en su citoesqueleto denominada proteína glial fibrilar ácida. El nombre de astrocito viene de la forma estrellada que tienen estos filamentos intermedios del citoesqueleto cuando se ponen de manifiesto en su citoplasma, aunque la forma celular real puede ser muy variable, dependiendo además de si se encuentran en la sustancia gris, denominados astrocitos protoplásmicos, o en la sustancia blanca, denominados astrocitos fibrosos. También hay astrocitos muy modificados como son la glía de Bergmann en el cerebelo y la de Müller en la retina (Figura 1).

Los astrocitos protoplásmicos emiten muchas prolongaciones que se pueden ramificar varias veces. Los extremos de estas ramificaciones se denominan pies terminales, los cuales recubren vasos sanguíneos, superficie pial y a las sinapsis (un astrocito puede englobar varios miles de sinapsis). Los astrocitos fibrosos se encuentran en la sustancia blanca y tienen pro-

longaciones mucho más delgadas y casi sin ramificar. Los pies terminales de los astrocitos fibrosos envuelven a los nodos de Ranvier de los axones y a los vasos sanguíneos de los tractos de fibras donde se encuentran.

Número

Los astrocitos son el tipo glial más numeroso en el encéfalo (Figura 2). El número de astrocitos es variable dependiendo de la zona, pero suelen representar del 20 al 25 % del volumen de la mayor parte de las áreas del encéfalo. En el encéfalo de ratas y gatos son tan numerosos como las neuronas.

Los astrocitos se generan en el periodo perinatal, una vez que se está acabando la producción de neuronas. Esto se ha comprobado en humanos y en gatos. Los astrocitos pueden diferenciarse desde varias fuentes. Por ejemplo, en la corteza cerebral se pueden originar desde la glía radial, desde las paredes ventriculares y desde la glía indiferenciada tipo NG2. Todas estas fuentes darían inicialmente astrocitos progenitores, los cuales podrían diferenciarse directamente en astrocitos maduros o sufrir una serie de divisiones mitóticas para aumentar la población de potenciales astrocitos maduros. Sin embargo, los astrocitos pueden también proliferar en estado adulto. La producción local de astrocitos en etapas juveniles y adultas podría provenir de la actividad mitótica de algunas de estas células progenitoras que han permanecido en estado indiferenciado. En gatos se ha comprobado que en el periodo perinatal el cociente glía/neurona es del 0.86, mientras que en adultos es del 1.4, es decir, aumenta hasta sobrepasar el número de neuronas encefálicas.

Además de las células de origen, también es importante la región en la que se generan. Esta regionalización puede ser un componente que afecte a la diversidad morfológica y funcional de los astrocitos. De hecho, se ha demostrado que el lugar de nacimiento de los astrocitos determina su posición final en el cerebro y en la médula espinal. Una parte de la diversificación de los astrocitos no depende de las neuronas que los rodean sino del patrón de genes expresados que adquirieron en el momento de su generación. Incluso su identidad podría ser irreversible una vez generados. Sin embargo, también hay señales externas que

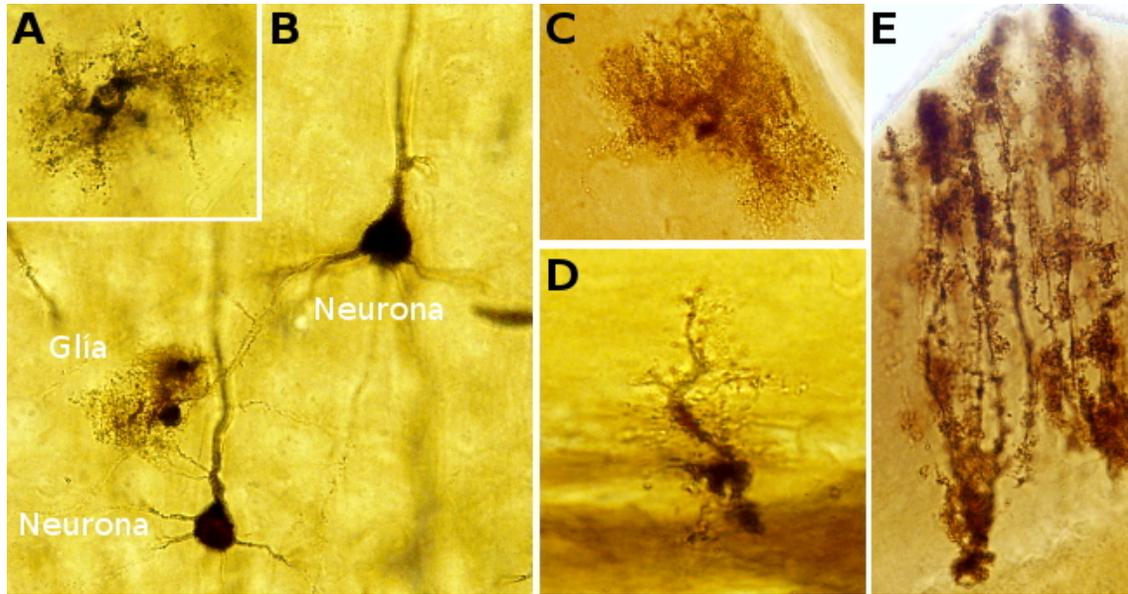


Figura 1: Imágenes de células gliales. A, C y D muestran astrocitos localizados en el cerebro. B muestra las diferencias en tamaño y morfología entre glía y neuronas. A a C muestran astrocitos protoplásmicos, mientras que en D es uno fibroso. En E aparecen células gliales de Bergmann, localizadas en la corteza cerebelosa.

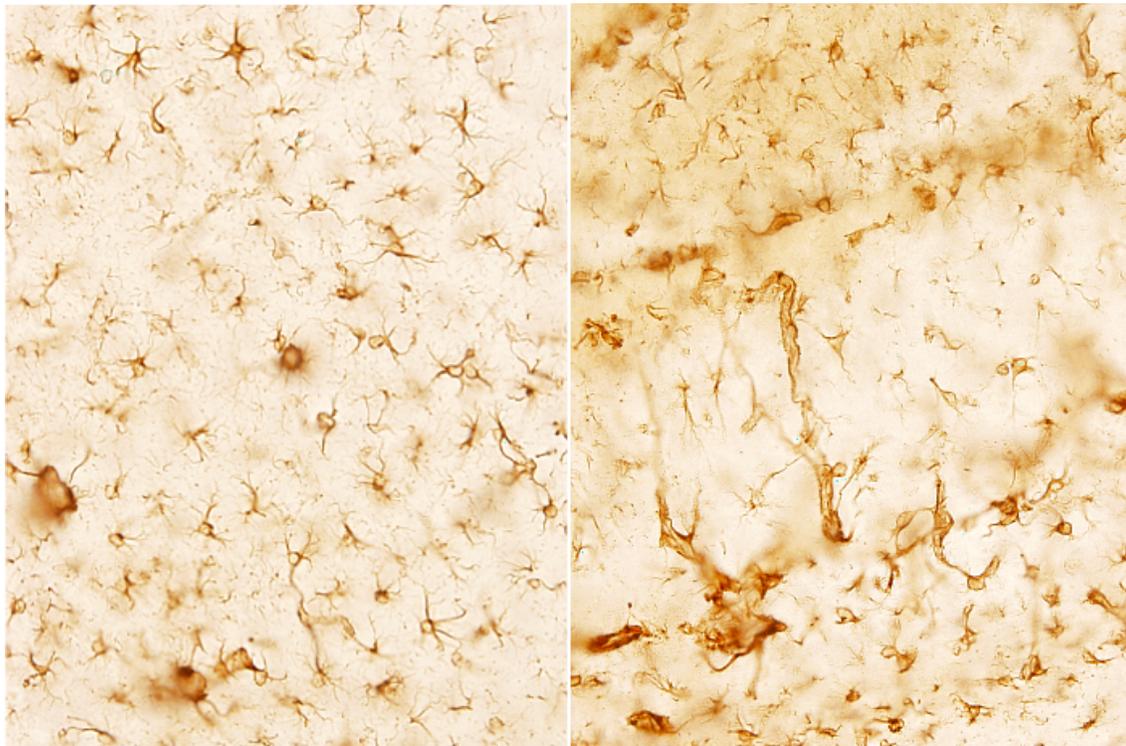


Figura 2: Imágenes de astrocitos en las áreas corticales del cerebro de una rata, teñidos mediante inmunocitoquímica con anticuerpos contra la proteína fibrilar ácida glial.

modulan la actividad de los astrocitos. A través de estas señales, el microambiente influye en la actividad astrocitaria.

Funciones

Los astrocitos se han considerado tradicionalmente homogéneos en cuanto a sus funciones cuando se comparaban distintas regiones del sistema nervioso central, pero ahora se sabe que son funcionalmente diversos. Las diferencias inter e intrarregionales entre astrocitos se deben sobre todo a cambios en la expresión de proteínas como canales u otras proteínas de membrana. Éstas hacen que subpoblaciones de astrocitos respondan diferencialmente frente a estímulos similares. Los astrocitos son eléctricamente silenciosos luego sus funciones no se pueden estudiar de la misma manera que se estudian las neuronas.

Actividad neuronal

A los astrocitos se les ha atribuido tradicionalmente una función un tanto pasiva respecto a las neuronas. Se pensaba que eran células que se limitaban a alimentar, mantener la homeostasis de las neuronas, hacer de soporte estructural y contribuir al buen funcionamiento nervioso mediante el aislamiento de las sinapsis entre sí, impidiendo que la actividad de una neurona pueda afectar a otras a las que no debería. También se ha encontrado que participan en el aclarado o inactivación de neurotransmisores como el glutamato extracelular, mantienen los niveles de potasio extracelular, redistribuyen o sequestran potasio extracelular por encima de unos ciertos niveles, los cuales deterioran la actividad neuronal. Todo ello afecta indirectamente a la actividad de las propias sinapsis. Sin embargo, hoy se sabe que tienen un papel mucho más activo en el procesamiento de la información nerviosa. Las prolongaciones celulares de los astrocitos se encuentran alrededor de las neuronas, de las sinapsis y de los nódulos de Ranvier en los axones. Se ha estimado que un astrocito puede estar relacionado con miles de sinapsis.

Los astrocitos responden de manera activa a una serie de neurotransmisores como monoaminas, neuropéptidos, GABA, acetilcolina, óxido nítrico y endocannabinoides. En la membrana de los astrocitos hay receptores para todos ellos. Estos transmisores

actúan sobre los astrocitos, no de manera sináptica, sino en lo que se denomina transmisión en volumen. Es decir, los astrocitos son capaces de responder a la actividad neuronal. Esto se ha comprobado mediante la observación de un incremento en la concentración de calcio en el interior de los astrocitos que se encuentran próximos a sinapsis activas. Cuando esto ocurre, los astrocitos son capaces de liberar moléculas denominadas gliotransmisores, tales como el glutamato, el ATP o la adenosina. Las neuronas tienen receptores para estas moléculas y por tanto su actividad se ve afectada por ellas. Hoy se habla de la sinapsis tripartita (Figura 3) como modelo fisiológico, la cual estaría formada por una neurona presináptica, una neurona

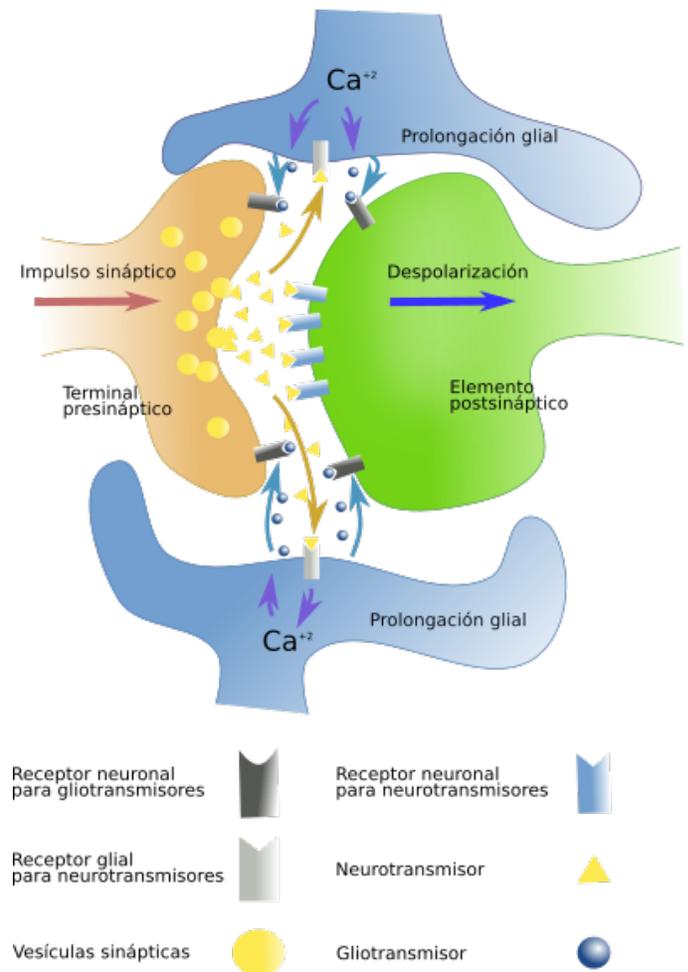


Figura 3: Sinapsis tripartita. Se muestran las relaciones entre los tres elementos que participan en el procesamiento sináptico: elemento presináptico, elemento postsináptico y glía.

postsináptica y por la glía que envuelve a dicha sinapsis.

Hay otras acciones activas de los astrocitos relacionadas con la plasticidad del sistema nervioso. Participan en la formación, maduración y mantenimiento de las sinapsis, y son capaces de eliminar sinapsis por fagocitosis. Durante el desarrollo ayudan al establecimiento de las conexiones neuronales favoreciendo la migración de los axones.

Otros ejemplos de la interacción funcional entre astrocitos y neuronas son los siguientes. En algunas regiones, como la corteza y el estriado, algunos astrocitos se activan sólo cuando un determinado tipo de neuronas son estimuladas, es decir, son sensibles a la información que se está procesando. Su actividad, además, puede afectar a algunos tipos de interneuronas de manera diferente por lo que podrían regular elementos concretos del circuito nervioso. Además, los patrones rítmicos de algunos marcapasos neuronales necesitan de la buena salud de los astrocitos para realizar su función adecuadamente. En el hipotálamo, gracias a la presencia de receptores para la leptina, los astrocitos son capaces de controlar el circuito neuronal responsable de la ingesta. También en el hipotálamo, la insulina activa astrocitos y la eliminación de estos receptores de insulina provoca alteraciones en la alimentación y control de los niveles de glucosa.

Membrana glial limitante

Los astrocitos recubren la superficie externa del encéfalo y médula espinal (Figura 4). Los pies terminales (por ejemplo en monos) o los somas (por ejemplo en ratones) de los astrocitos forman una capa limítrofe que aísla a las neuronas de las membranas meníngeas que recubren la superficie del encéfalo y de la médula espinal, denominada genéricamente como membrana glial limitante o “glia limitans”. En la barrera glial limitante los pies terminales o cuerpos de los astrocitos están adheridos a una membrana basal, y ésta a su vez a la membrana pial interna. No se conoce muy bien la función de esta capa glial pero se ha propuesto que actúa simplemente como barrera física que encierra a las neuronas. En el ratón la separación entre neuronas y lámina basal está formada por una capa de astrocitos superficiales, excepto el bulbo ol-

fativo y el cerebelo. Algunos autores sugieren que los astrocitos que forman la glía limitante son diferentes a los fibrosos y a los protoplásmicos.

Barrera hematoencefálica

Paul Ehrlich se dio cuenta de que el encéfalo y la médula espinal eran estructuras especiales puesto que cuando inyectaba tinta en el sistema circulatorio, todos los órganos se teñían menos el nervioso. Es decir, había algo que impedía que la tinta extravasase los capilares del encéfalo. Esto es debido a la denominada barrera hematoencefálica, una estructura formada por el endotelio, pericitos, una lámina basal y las prolongaciones de los astrocitos llamados pies terminales (Figuras 5 y 6). En el sistema nervioso central las células del endotelio se encuentran más juntas que en ningún otro tejido puesto que poseen una gran cantidad de complejos de unión del tipo uniones estrechas que sellan el espacio intercelular, de manera que las moléculas que quieran entrar y salir del tejido nervioso tendrán que cruzar las células endoteliales. Parece ser que los pies de los astrocitos, que no forman una verdadera barrera, podrían afectar a estos complejos de unión regulando así el tráfico de moléculas a través del endotelio.

El nombre de barrera, sin embargo, es engañoso puesto que no es una barrera estricta ya que hay un intenso trasiego de moléculas entre la sangre y la matriz extracelular del tejido nervioso, incluso los linfocitos pueden atravesarla. La barrera hematoencefálica puede ser atravesada por moléculas de menos de 500 kDa, liposolubles o que usen un transportador presente en la barrera. Sin embargo, la labor de protección selectiva que ejerce la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso es también un obstáculo para la difusión de muchas moléculas, incluidas muchos tipos de fármacos. Curiosamente, cuando la barrera hematoencefálica se rompe, por ejemplo, por la muerte de una célula endotelial, la microglía, otro tipo de célula glial, envuelve y tapiza la zona dañada del vaso.

Flujo sanguíneo

Los astrocitos son activados por el glutamato liberado en las sinapsis, el cual aumenta la concentración interna de calcio. Éste a su vez hace in-

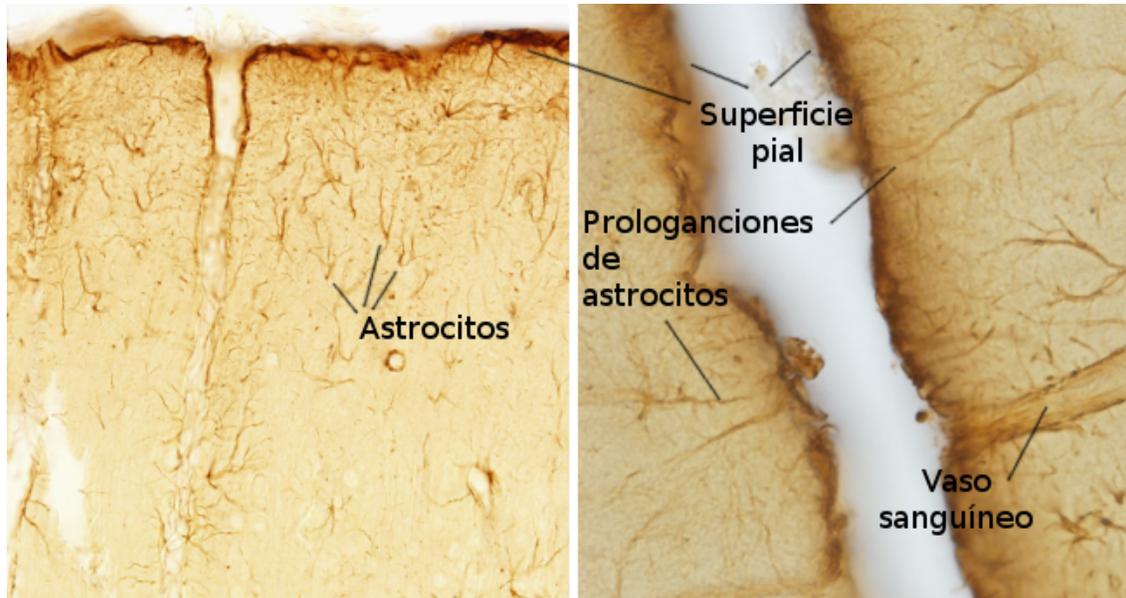


Figura 4: Imágenes de astrocitos marcados con inmunocitoquímica para la proteína fibrilar ácida en la corteza de un ratón emitiendo prolongaciones hacia la superficie pial.

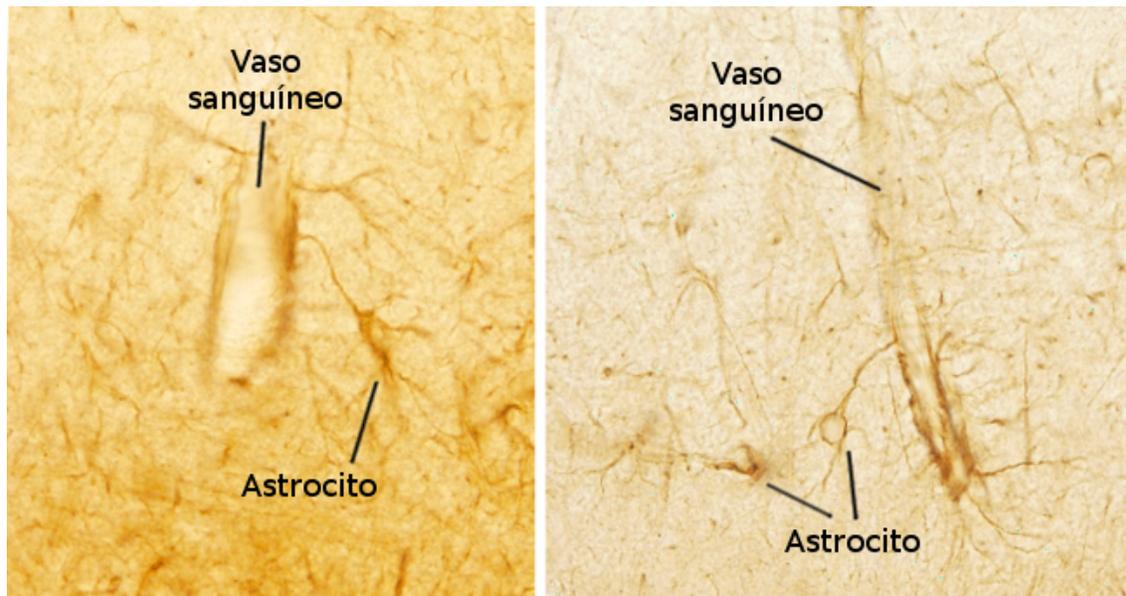


Figura 5: Imágenes de astrocitos marcados con inmunocitoquímica para la proteína fibrilar ácida en la corteza de un ratón emitiendo prolongaciones hacia los vasos sanguíneos.

crementar el ácido araquidónico, el cual se metaboliza a prostaglandinas y EETs ("epoxyicosatrienoic acid"), que son metabolitos vasoactivos que producen vasodilatación. Pero también hay otra vía molecular

que produce vasoconstricción tras un aumento de la concentración de calcio, cuando el ácido araquidónico es convertido en 20HETE, que es un vasoconstrictor. Podría ser que la acción de los astrocitos, vasocon-

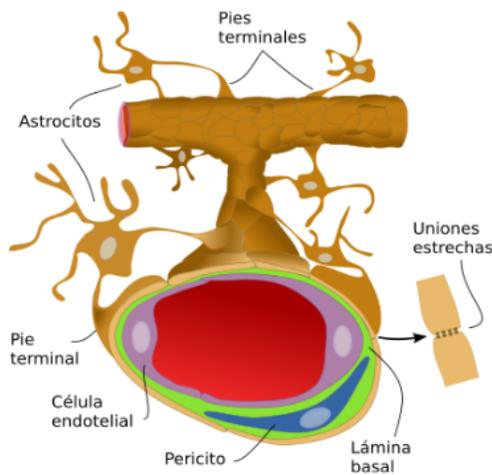


Figura 6: Esquema donde se muestran los elementos que componen la barrera hematoencefálica: endotelio, lámina basal, pericitio y pies terminales de los astrocitos.

strictores o vasodilatadores, dependiera de la concentración de óxido nítrico liberado por las neuronas, el cual también actúa directamente sobre la musculatura de las arterias produciendo variación del diámetro de éstas, y por tanto afectando al flujo sanguíneo.

Los astrocitos están conectados entre sí mediante uniones en hendidura y forman redes extensas en las que sus componentes tienen conectados sus citoplasmas formando una especie de enorme sincitio. Esto permite una actuación sincronizada de grandes poblaciones de astrocitos, que podrían así, junto con las neuronas, controlar el flujo sanguíneo.

Patologías

Los astrocitos son resistentes a la falta de oxígeno y de glucosa, y pueden aguantar mucho más tiempo vivos que las neuronas tras la privación de estas mo-

léculas porque almacenan glucógeno en su interior y pueden obtener ATP de forma anaeróbica. Por ello son importantes en condiciones extremas o patológicas. Cuando se producen traumas o daños en el encéfalo se observa una mayor expresión de GFAP ("glial fibrillar acid protein") e hipertrofia de los astrocitos que pasan a denominarse astrocitos reactivos. Esto es lo que se llama gliosis reactiva. Durante esta proliferación se han encontrado dos tipos de astrocitos con efectos diferentes. Los astrocitos A2 son básicamente reparadores, mientras que los A1 favorecen la degradación del tejido. Los A2 son importantes para la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis). También en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer y la corea de Huntington se observa glía reactiva. Además, debido a su capacidad de división, los astrocitos son responsables de la generación de los tumores cerebrales denominados gliomas.

Otras

Los astrocitos proporcionan moléculas neurotróficas a las neuronas, son una fuente importante de matriz extracelular del tejido nervioso, y son centros de detoxificación, por ejemplo, secuestran metales o amonio.

Bibliografía

Liddel S, Barres B. 2015. SnapShot: Astrocytes in Health and Disease. *Cell*. 162: 1170-1170.e1

Ransom B, Behar T, Nedergaard M. 2003. New roles for astrocytes (stars at last). *Trends in neurosciences*. 26: 520-522.

Tabata, H. 2015. Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis. *Frontiers in neurosciences*. 9, 114 .