

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR**

ESCUELA DE BIOANÁLISIS

**TRABAJO DE DISERTACIÓN FINAL PARA LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE HISTOCITÓLOGO**

**La astrogliosis y formación de la cicatriz glial: comportan
beneficios y perjuicios para el tejido nervioso lesionado.**

AUTOR: David Sánchez

DIRECTOR: Lic. Nora Albornoz

Quito, enero 2016

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **DAVID CAMARI SÁNCHEZ CARRASCO**, C.I. 1719664979, autor del trabajo de graduación intitulado **“LA ASTROGLIOSIS Y FORMACIÓN DE LA CICATRIZ GLIAL: COMPORTAN BENEFICIOS Y PERJUICIOS PARA EL TEJIDO NERVIOSO LESIONADO”**, previa a la obtención del grado académico de **HISTOCITOLOGA** en la Escuela de Bioanálisis.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 10 de diciembre de 2015



David Camari Sánchez Carrasco

C.I. 1719664979

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCION

2. DESARROLLO

2.1 Conceptos fundamentales

2.1.1 Astrogliosis

2.1.2 Formación de la cicatriz glial

2.1.2.1 Astrocitos reactivos

2.1.2.2 Microglía

2.1.2.3 Fibroblastos y Células endoteliales

2.1.2.4 Membrana basal

2.2 Controversia existente: La astrogliosis y la formación de la cicatriz glial son perjudiciales y a la vez benéficas para la recuperación del tejido nervioso lesionado.

2.2.1 Perspectiva tradicional del problema: ¿Los astrocitos son perjudiciales para la regeneración del tejido lesionado?

2.2.1.1 Fundamentos que apoyan esta perspectiva

2.2.2 Perspectiva reciente del problema: Los astrocitos pueden ser benéficos dependiendo de las condiciones en que se encuentren.

2.2.2.1 Fundamentos que apoyan esta perspectiva

3. PAPEL DE LA ASTROGLIOSIS Y LA CICATRIZ GLIAL EN LAS PRINCIPALES PATOLOGIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

3.1 Estudios en enfermedades neurodegenerativas

3.1.1 La enfermedad de Huntington

3.1.2 La enfermedad de Alzheimer

3.1.3 La enfermedad de Parkinson

3.2 Estudios en traumas y lesiones del tejido nervioso

3.3 Estudios post quirúrgicos

4. APORTES DE INVESTIGACIONES Y ENSAYOS: ¿DE QUÉ DEPENDE QUE LA ASTROGLIOSIS Y LA CICATRIZ GLIAL SEAN BENÉFICAS O PERJUDICIALES PARA LA REGENERACION DEL TEJIDO NERVIOSO LESIONADO?

4.1 Investigaciones que muestran el efecto benéfico de la astrogliosis y la cicatriz glial

4.2 Investigaciones que muestran la perjudicialidad de la astrogliosis y la cicatriz glial

5. CONCLUSIONES

6. PERSPECTIVAS

7. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

RESUMEN

De la premisa clínica expuesta a partir de las graves secuelas causadas por lesiones en el tejido del Sistema Nervioso, se ha puesto en marcha un gran esfuerzo por parte de la comunidad científica para mitigar estos efectos. Nació entonces un tema de discusión buscando encontrar los procesos responsables de que el tejido no pueda regenerarse. Así, a través de los años se ha implicado a la astrogliosis y a la cicatriz glial como principales responsables de la perjudicialidad en la recuperación tisular, sin embargo a medida que las investigaciones avanzaron también se descubrió que estos procesos jugaban un rol clave en el mantenimiento del equilibrio después de una lesión, incluso aportando beneficios para su regeneración. En este estudio se propuso tomar estas dos perspectivas opuestas y revisar sus fundamentos teóricos, con el fin de conciliarlas y proponer una perspectiva más integral, facilitando experimentar sin sesgos y buscando la forma de potenciar la regeneración tisular después de producida una lesión. Para este propósito se llevó a cabo una revisión bibliográfica en investigaciones que abarcan el tema, también se constató la dicotomía existente entre los diferentes resultados y se evaluó sus causas. Al final se pudo concluir que los procesos de astrogliosis y cicatriz glial, no son más que parte de una red de mecanismos que se producen tras una lesión en el tejido nervioso y que como traen consigo consecuencias positivas o negativas para la regeneración del tejido, los efectos que presentan dependen también de otros diversos factores.

Palabras clave: astrogliosis, cicatriz glial, lesión del tejido nervioso, inhibición de la regeneración tisular, beneficios de los astrocitos.

I. INTRODUCCIÓN

En este estudio y revisión se plantea un tema muy controvertido y muy estudiado en los últimos años por la ciencia médica, quizá por tratarse de uno de los sistemas más importantes del organismo humano, casi desconocido hace un siglo, o quizá por su especificidad y características únicas en el ser humano, el Sistema Nervioso Central (SNC). Mayoritariamente se toma como pauta las lesiones en el Sistema Nervioso, además de las enfermedades Neurodegenerativas muy prevalentes en la actualidad por su afectación a una cantidad considerable de personas que va en aumento.

La Neurociencia, la Neurología, la Neuropatología, y otras nuevas ciencias, combinadas con las más modernas técnicas moleculares, se dedican al estudio de las enfermedades neurodegenerativas y el tratamiento de lesiones en el SNC. Cada día se buscan más dianas terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas que afectan al cerebro como son: la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y muchas otras, se estudia las consecuencias de las lesiones tanto de medula espinal como cerebrales, y se intenta atenuar sus efectos devastadores como son la pérdida de movilidad, de las capacidades cognitivas, y de memoria, o incluso la llegada al estado vegetal y posterior muerte. Todo esto se lleva a cabo para mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de estos males y, ¿por qué no?, también lograr en su futuro una total recuperación.

Un tema más que investigado en las lesiones del SNC es el proceso inflamatorio posterior a cualquier injuria sufrida (Frontczak Malgorzata, et al, 2011); al ser un tejido más especializado y complejo que otros órganos del cuerpo humano, se pretende determinar e investigar los mecanismos de la inflamación así como sus consecuencias posteriores. Uno de los primeros procesos que se desencadena en el lugar de la lesión es la astrogliosis, que como su nombre lo indica es la proliferación y aumento de número de los astrocitos, células frecuentes en el SNC y muy importantes para su funcionamiento normal, posteriormente este proceso mediante muchos mecanismos termina en la formación de la cicatriz glial. Se cree que los astrocitos, conjuntamente con otras células que conforman el sistema de la glía en el SNC, desarrollan un papel vital para la homeostasis, así como para actuar de reguladores en los momentos de injuria (Sofroniew, 2010). El problema principal es la creencia conservada, que ha sido avalada por varios estudios, de ser un elemento negativo cuando se exagera, pues afecta más que beneficia al tejido remanente sano (Dunja Lukovic, et al, 2015), y la principal teoría para asegurar dicho postulado es la incapacidad de generar nuevas conexiones neuronales en el lugar de la cicatriz

glial y la inhibición de la regeneración axonal (Miller, et al, 2004). Sin embargo, existen muchos otros investigadores que han planteado sus estudios evidenciando que la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial tienen un efecto benéfico en la regeneración de la lesión, pues los astrocitos son capaces de reconstruir la barrera hemato-encefálica, controlar la inflamación hasta su resolución, e incluso producir factores neurotróficos (Asya Rolls, et al, 2009). Otros estudios (Dunja Lukovic, et al, 2015)(Dana Toy and Uk Namgung, 2013), al observar esta dicotomía contradictoria de las diferentes perspectivas, se han propuesto el comparar los efectos benéficos y perjudiciales de estos procesos en sus investigaciones, usando diferentes métodos y estrategias para demostrar sus postulados con el objetivo de esclarecer la relación causal que existe entre el daño y la reparación que producen la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial, y así poder considerarlos como buenos o malos para la regeneración del tejido.

Es en este punto es donde se encuentra enmarcado este estudio, efectivamente se revisa los ensayos e investigaciones recolectados y se comparara sus resultados, también se analiza las implicaciones de los procesos de astrogliosis y formación de la cicatriz glial en las enfermedades neurodegenerativas más importantes, en las lesiones producidas por traumas, en la hipoxia e isquemia, y se analiza muchos ensayos, la mayoría con modelos animales experimentales, que intervienen y manipulan estos procesos con el fin de proponer una diana terapéutica para la regeneración del tejido afectado. Al final, se llegará a proponer y corroborar un acuerdo entre ambas partes contrarias, planteando una perspectiva propia que sea conciliadora y que tome en cuenta todo lo revisado en el trabajo, tanto los efectos benéficos como perjudiciales de estos procesos. Se deduce que, se lleva a cabo un estudio exhaustivo de las posturas opuestas, también se procura subsanar al máximo falencias y descuidos que se hayan pasado por alto en las investigaciones, y así solo delimitar la propuesta planteada a encontrar el punto de equilibrio, es decir, determinando las cualidades de estos posesos que favorecen y potencian la regeneración del tejido nervioso lesionado. Así para los investigadores y científicos que estudien el tema, le es más sencillo el llegar a un consenso cooperativo, y valorar en sus experimentos el potenciar las ventajas y reducir las consecuencias negativas de estos procesos, siempre con el fin de ayudar a tantos enfermos.

II. DESARROLLO

2.1 Conceptos fundamentales

En la lesión de cualquier órgano que compone el sistema nervioso central (SNC), el resultado es llamado neurodegeneración, existe una destrucción de sus diferentes componentes y grupos celulares. El proceso de muerte neuronal efectuado por cualquier agente lesivo constituye un complejo mecanismo que conlleva a una respuesta del medio celular circundante muy importante para el mantenimiento de las funciones de este sistema, quizás el sistema más importante del cuerpo humano. Los agentes causantes del daño tisular son muy diversos, pudiendo causar un daño y una reacción celular análoga a lo que pasa en cualquier otro tejido del organismo, la diferencia principal estriba en que el tejido nervioso es uno de los tejidos más especializados del cuerpo, pues posee células que solo existen en este lugar y que también producen proteínas únicas. A continuación se explican los procesos que desencadena el astrocito, la célula en que se centra el estudio, a partir de una lesión en el tejido nervioso:

2.1.1 Astrogliosis

Es un aumento del número de astrocitos (hiperplasia) después de que se produce una lesión en el tejido nervioso, este proceso tiene varias implicaciones fisiopatológicas para el tejido, principalmente en la resolución de la inflamación, la protección del tejido sano remanente y la reparación de la barrera hemato-encefálica (Sofroniew, 2010). Las neuronas muertas afectadas por esta lesión son reemplazadas por tejido glial, especialmente por nuevos astrocitos que migran al lugar del daño para lograr una curación más eficaz. La teoría más aceptada de la causa de la astrogliosis es que se produce como una forma de aislar la lesión del tejido sano (Fitch and Silver, 1997), La causa del daño puede ser múltiple: las enfermedades neurodegenerativas, los traumatismos, enfermedades autoinmunes, etc. En condiciones fisiológicas los astrocitos desempeñan funciones vitales en la bioquímica cerebral tales como: la homeostasis del fluido extracelular, regular el flujo de sangre, la mantención de la barrera hemato-encefálica, regulación de la función sináptica, y equilibrio en los iones y transmisión de señales sinápticas (Dana Toy and Uk Namgung, 2013).

La astrogliosis producida puede ser de intensidad leve, moderada o grave, siendo esta última la más peligrosa porque puede inhibir el crecimiento axonal y formar una cicatriz glial, con la consecuente pérdida de función.

2.1.2 Formación de la cicatriz glial

La cicatriz glial se forma generalmente como resultado de una injuria al tejido cerebral y como consecuencia de una astrogliosis severa, es importante destacar que con este proceso comienza la curación del tejido cerebral, pues la cicatriz glial no siempre es una entidad permanente ya que puede ser inestable y desaparecer con el tiempo (M. FRONTCZAK-BANIEWICZ and M. WALSKI, 2006). La cicatriz glial es una estructura compleja que está formada por los siguientes componentes:

2.1.2.1Astrocitos reactivos

Los astrocitos son el principal componente de la cicatriz glial, los cuales después de producido el daño o la lesión entran en un proceso de cambios morfológicos y funcionales principalmente con la sobreproducción de la proteína ácida glial fibrilar (GFAP), este filamento intermedio es el principal componente del citoplasma del astrocito y es el responsable de formar el esqueleto de los seudópodos que prolonga. Posteriormente todas estas extensiones de los astrocitos forman una red que llena el espacio dejado por la muerte de las neuronas, este es el proceso llamado astrogliosis.

El ambiente de la matriz extracelular también es importante para la formación de la cicatriz glial y el reclutamiento de los astrocitos, así la matriz que rodea la lesión puede secretar laminina, proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), fibronectina, y tenascina C, que pueden tener un efecto negativo sobre las neuronas nacientes e inhibir la neuroregeneración (Jerry Silver, et al, 2015).

2.1.2.2 Microglía

Es el segundo tipo de célula constitutiva de la cicatriz glial, se cree que su función principal es análoga a la de los macrófagos en el sistema inmunitario. La

microglía se activa rápidamente y secreta citosinas, lípidos bioactivos, factores de coagulación, especies reactivas de oxígeno y factores neurotróficos. La secreción de estas moléculas depende de la localización de la microglía con respecto a la lesión, mientras más cerca se encuentre más moléculas activadas secretará (Jerry Silver, et al, 2015).

2.1.2.3 Fibroblastos y células endoteliales

Los fibroblastos son células que se encuentran en el tejido conectivo y su principal función es la secreción de sustancias que ayudan a la formación de la matriz extracelular. Después de producida una lesión en el tejido nervioso, varias moléculas neurotróficas secretadas por la microglía reclutan y estimulan a los fibroblastos a producir colágeno dentro de la lesión, además también ayudan en el proceso de angiogénesis. Este proceso comienza con la formación de las células endoteliales, que son los principales componentes de los vasos sanguíneos, y que estimulan a su vez a otras células inmunitarias y a más células endoteliales, finalmente la formación de capilares dentro del área de la lesión es dos veces más abundante que la del tejido normal (Dana Toy and Uk Namgung, 2013).

2.1.2.4 Membrana basal

Es un componente histopatológico de la matriz extracelular que se forma dentro de la lesión y principalmente sobre el proceso de la astrogliosis. Está compuesta por tres capas que incluyen la lámina basal, como la capa más prominente, además de dos redes independientes que son formadas dentro de la membrana basal por colágeno IV y laminina para soporte estructural. Molecularmente la membrana basal está formada por glicoproteínas y proteoglicanos, como consecuencia de este proceso los astrocitos se adhieren de la membrana basal y el complejo rodea los vasos sanguíneos y al tejido nervioso para formar la primera cicatriz (Asya Rolls, et al, 2009).

2.2 Controversia existente: La astrogliosis y la formación de la cicatriz glial son perjudiciales y a la vez benéficas para la recuperación del tejido nervioso lesionado.

En la formación de la cicatriz glial que se produce tras la astrogliosis han sido ampliamente estudiados los efectos benéficos y adversos de esta sobre el tejido. Para comenzar la aclaración de la dicotomía existente se expone primeramente la presencia de algunas células en la cicatriz que secretan sustancias como son los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), moléculas que además de sus muchas funciones, pueden afectar la regeneración al no permitir la completa recuperación física ni funcional del tejido nervioso después de una lesión o una enfermedad, al inhibir el crecimiento axonal y tener propiedades anti neurotrópicas (Daniel J. Silver and Jerry Silver, 2014), en contraste, se ha visto que la falta de la cicatriz glial produce una reparación de la barrera hemato- encefálica deficiente, aparte de la no resolución de la inflamación, y la afectación del tejido circundante sano, como ha sido probado en estudios que inhiben el proceso natural de la astrogliosis (Katarina Jarlestedt, et al, 2010). Todas estas evidencias se han venido discutiendo desde muchos años atrás, y como consecuencia se ha generado un debate amplio en donde se busca fundamentar perspectivas distintas, como se verá a continuación.

2.2.1 Perspectiva tradicional del problema: ¿Los astrocitos son perjudiciales para la regeneración del tejido lesionado?

Como ya se había mencionado anteriormente la perspectiva tradicional respecto a la astrogliosis y sus consecuencias en la lesión del tejido nervioso ha sido negativa, ya que desde las primeras investigaciones neurocientíficas se observaba como una lesión en el tejido nervioso acarrea consecuencias devastadoras para la regeneración tisular, y el daño era casi irreparable. Gran parte de estas investigaciones estudió la reacción inflamatoria severa en el tejido, llegando así a descubrir el proceso agresivo de astrogliosis con la que se acompaña. Se vio que este proceso si bien mediaba en la resolución de la inflamación, comprometía el proceso degenerativo y posteriormente su cicatrización mediante la formación de la cicatriz glial (Sofroniew, 2010).

Los pacientes con enfermedades neurodegenerativas y las investigaciones con modelos animales experimentales para dichas enfermedades, demostraron la imposibilidad de la regeneración axonal en el tejido dañado, en su mayor parte por el hecho de existir una barrera física impuesta por la cicatriz glial, pero por otra, muy importante, por la capacidad secretora de los astrocitos de moléculas inhibitoras de crecimiento neuronal (Dunja Lukovic, et al, 2015), dando como resultado una reputación muy negativa de estos procesos y desvirtuándolos con el calificativo de perjudiciales para la recuperación del tejido nervioso.

2.2.1.1 Fundamentos que avalan esta perspectiva

Ya se ha expuesto la visión negativa que se tiene de la astrogliosis y de la formación de la cicatriz glial en la regeneración de una lesión en el SNC, también se han mencionado las generalidades de porque esto es así, sin embargo cabe señalar que dicha hipótesis es fundamentada por investigaciones antiguas que buscaron un culpable para el fallo en la capacidad de recuperación del tejido nervioso (Miller, et al, 2004). Hoy en día se sigue investigando dicha proposición, con el fin de brindar elementos más sólidos que la fundamenten.

En la investigación de (Asya Rolls, et al, 2009), se ha descrito en detalle la formación de la cicatriz glial después de una lesión en el tejido nervioso y sus consecuencias a posteriori para el tejido circundante. Examinada desde un punto de vista como un proceso fisiológico, la astrogliosis se presenta como un mecanismo natural más que se da en el proceso de recuperación, y en el caso de la resolución, con la consecuente formación de la cicatriz glial. Se encuentra entonces los primeros indicios de esta valoración negativa, puesto que en el análisis detallado que se hace de cada molécula y mecanismo de acción del proceso, se observó la formación de nuevos astrocitos y la activación de los presentes cerca del lugar de la lesión, y entre la variedad de moléculas y citosinas que secretaban estos astrocitos estaban los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), estas macromoléculas se encuentran flotando en el espacio extracelular de la lesión y son conocidos por sus varias conformaciones, fundamentalmente por tener una o más proteínas nucleares y por tener adheridos a estos, por enlaces covalentes, algunos glicosaminoglicanos que además de cumplir algunas funciones reguladoras, también lo que llamó la atención de los estudiosos fué la función que cumplen de inhibidores de la regeneración axonal.

Como se indica, es por esta propiedad específica de los CSPGs que se les reconoce como perjudiciales para la recuperación de un paciente con lesiones en su tejido nervioso, consecuentemente, varias investigaciones se han enfocado en ensayar disminuir el efecto inhibitorio de los CSPGs utilizando varias estrategias como el bloqueo de la acción de los CSPGs mediante anticuerpos específicos, o la inhibición de la activación y proliferación astrocítica, atenuando así la formación de la cicatriz glial, etc. (Xingxing Wang, et al, 2012); Los experimentos mencionados sin duda han basado sus hipótesis guiándose en la perjudicialidad de la astrogliosis, no obstante en los resultados se vio que los animales estudiados presentaron muchas más complicaciones derivadas de una falta de resolución de la inflamación, que siempre es mediada por la astrogliosis, y de la perpetuación de dicha inflamación, además de una recuperación pobre del tejido dañado. En base a estos resultados se pudo concluir que la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial juegan un papel fundamental en la recuperación de la lesión del tejido nervioso y no solamente tienen consecuencias negativas para el tejido, sino que también sus mecanismos sirven para una mejor reparación, e incluso una regeneración del tejido por la neurogénesis que se puede dar, y con la ayuda de más investigaciones, hasta se pretende lograr potenciar este beneficio como una ayuda terapéutica para los pacientes (Sofroniew, 2010).

2.2.2 Perspectiva reciente del problema: Los astrocitos pueden ser benéficos dependiendo de las condiciones en que se encuentren.

De los hallazgos citados anteriormente se deriva la nueva perspectiva que se presenta a continuación. La investigación acerca de la lesión en el tejido nervioso avanza a pasos agigantados, especialmente en los casos de lesiones en la medula espinal se busca una posible regeneración total del tejido dañado, y existe un gran esfuerzo por parte de la comunidad científica en la experimentación de nuevas formas para detener la neurodegeneración y lograr el restablecimiento funcional del tejido. Además existe una fuerte evidencia que los tratamientos para la recuperación del tejido nervioso lesionado requieren atenuar la acción inhibitoria de la cicatriz glial sobre la neurogénesis, propuesta aun cuestionada, ya que en la experimentación se ha visto que el trasplantar células neuro precursoras a la superficie de la cicatriz glial favorece a la neurogénesis y neuroregeneración (Tetsuji Sekiya, et al., 2015).

Se ha observado que la visión negativa que tradicionalmente se tenía de los procesos de astrogliosis y formación de la cicatriz glial, no era más que perspectivas infundadas con enfoques cerrados y no científicamente estudiados, esto se demostró gracias a varias investigaciones que utilizaron experimentos para inhibir completamente los procesos de astrogliosis y cicatriz glial, con desastrosas consecuencias para los animales con que se experimentaron, como son la exacerbación del proceso inflamatorio, la no cicatrización de la lesión, e infartos cerebrales posteriores. Se revela entonces que sin estos procesos vitales, el tejido lesionado estaba desprovisto de mecanismos para su defensa y recuperación, dándose graves daños, aparte de los ocasionados por los experimentadores (Hannah M. Tuinstra, et al, 2013).

2.2.2.1 Fundamentos que apoyan esta perspectiva

En el experimento de (Katarina Jarlestedt, et al, 2010), donde se utilizaron ratones knock – out para los genes que traducen las proteínas GFAP y la Vimentina, se observó que si bien se presentaba una gliosis reactiva mucho menor que en los ratones controles y un crecimiento axonal mayor, no se reducía el área afectada por el daño, y tiempo después se producían infartos cerebrales en esos mismos lugares, sugiriendo que la GFAP y la vimentina de los astrocitos y la cicatriz glial, de los cuales los ratones carecían, juegan un papel protector clave contra los infartos cerebrales o lesiones en el cerebro.

La perspectiva conciliadora que se busca en esta investigación se esboza en el estudio de (Asya Rolls, et al, 2009), en donde se aclara que si bien la visión negativa tradicional que se tenía de la astrogliosis y de la cicatriz glial no es del toda errónea, se contrapone a una visión propuesta en donde el efecto benéfico o perjudicial de estos procesos depende del tiempo cuando se presenten. Aquí se demuestra que después de una lesión en el tejido nervioso se produce tres etapas: la fase aguda, la fase subaguda y la fase crónica, en donde la astrogliosis y la cicatriz glial varían de roles e implicaciones, y sus efectos sobre los procesos de resolución y regeneración neuronal son diferentes.

Es así que en la fase aguda después de una injuria la astrogliosis que se produce tiene un efecto benéfico tanto en la mediación y control de la inflamación, así como en la recuperación de la barrera hemato-encefálica y la homeostasis. También ejerce sus beneficios gracias a la producción de citoquinas y proteínas como son los proteoglicanos de sulfato de condroitina

(CSPGs) que tienen actividad reguladora de células inmunes, por todo esto se hace indispensable la presencia de los astrocitos e impensable su ablación pues ocasionaría una desprotección del tejido y un daño secundario subsecuente. En la fase sub aguda ya se comienza a formar la cicatriz glial delimitando la zona de la lesión y alejando las neuronas sobrevivientes de los productos tóxicos que puedan afectarlas como enzimas y radicales libres, en esta fase los CSPGs ya no cumplen un papel de manutención sino de inhibición del crecimiento axonal, esto sumado a la barrera física que impone la cicatriz glial, comportan un impedimento muy grande para la regeneración y sanación del tejido afectado, más aun si la lesión se perpetua y se implementa la cronicidad. Por lo tanto esta dependencia de tiempo en las fases de la resolución y regeneración han llevado a plantear una propuesta terapéutica buscando potenciar los efectos benéficos de los procesos en la fase aguda y tratando de reducir su acción antes de que se produzcan los efectos inhibidores en la regeneración del tejido (Asya Rolls, et al., 2008).

III. PAPEL DE LA ASTROGLIOSIS Y LA CICATRÍZ GLIAL EN LAS PRINCIPALES PATOLOGIAS DEL SNC

Se plantea en esta sección el esclarecer y delimitar las consecuencias que se dan en la práctica clínica y los alcances de la perspectiva planteada, confrontada desde la parte empírica del tema, es decir, se plantea revisar varios estudios en donde se presente una lesión en el tejido nervioso central causado por diferentes mecanismos y enfermedades, y constatar la presencia de la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial, con el fin último de evidenciar las consecuencias de estas en el tejido nervioso lesionado y su evolución hacia la resolución.

3.1 Estudios en enfermedades neurodegenerativas

De acuerdo con la metodología del estudio, se propone realizar un análisis de investigaciones en enfermedades neurodegenerativas por el hecho de ser las causas más comunes por las que se produce una lesión en el tejido nervioso, a continuación se revisa los datos epidemiológicos de las entidades más importantes y prevalentes en la población general y se examina los estudios respectivos de cada enfermedad:

3.1.1 La enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad genética neurodegenerativa que tiene un patrón de herencia mendeliano con carácter monogénico. Los estudios estadísticos alrededor del mundo brindan una prevalencia de 1 x 10000 (Harper, 1992), en 1983 se comenzó su estudio, y en 1993 se identificó el gen responsable de la enfermedad (Group, 1993). La enfermedad se produce por un defecto genético como es la expansión de tripletes del gen de la huntingtina (*htt*) que está ubicado en el brazo corto del cromosoma 4. El gen se sitúa exactamente en la posición 4p16.3; aquí se produce una expansión de tripletes (CAG) en el exón uno del gen de la huntingtina. Esta proteína codificada por el gen mutante, da como resultado una proteína anómala con ganancia de función; ya que los tripletes codifican para el aminoácido glutamina, las proteínas con colas polyQ demasiado largas producen un mal plegamiento impidiéndolas realizar sus funciones normales y depositándose en cuerpos de inclusión por agregados amiloideos dentro de las neuronas (Arrasate & Finkbeiner, 2012), estos producen una neurotoxicidad por un mecanismo de muerte celular que se deriva de la

desregulación de varios mecanismo tróficos celulares como son el estrés oxidativo, la pérdida de función de la mitocondria, y la excitotoxicidad, (Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, 2014).

El efecto tóxico que ejerce la huntingtina mutada sobre las neuronas en la Enfermedad de Huntington se extiende hacia todos los grupos celulares que poseen la huntingtina constitutiva, una de estas células son los astrocitos, que como hemos visto son la primera barrera de defensa después de producida una lesión en el tejido nervioso al activarse y comenzar a secretar proteínas mediadoras de la inflamación, además de arreglar la barrera hemato encefálica y recuperar la homeostasis, también estos se ven afectados por la proteína anómala que los hace cambiar, principalmente inhibiéndolos de sus funciones normales.

Esta característica se presenta como una causa dependiente de la edad del individuo y es un determinante de que la enfermedad está avanzando (Jennifer Bradford, et al, 2010). En esta investigación, que mediante ratones transgénicos (YAC, BAC, y R6/2) para la proteína huntingtina con 98Q repeticiones del triplete en su cola terminal, se comprobó que la expresión de la proteína en las neuronas como en los astrocitos aumenta la severidad de los síntomas y lleva a una muerte temprana.

En relación con el tema de estudio en esta monografía se puede apuntar que una neurodegeneración como la que se produce en la enfermedad de Huntington, se ve mucho más exacerbada por la presentación de astrocitos deficientes en su funciones benéficas normales, al ser también afectados por la enfermedad, imposibilitando así la regeneración y curación del tejido y favoreciendo a la cronicidad de la enfermedad. Entonces se puede decir que las enfermedades neurodegenerativas que afectan a las células gliales producen un cuadro más severo y de mayor aceleración en la degeneración, siendo un rasgo desfavorable para los pacientes, y desde el punto de vista valorativo se debería tomar más en cuenta las células gliales como entes potenciadores y benefactores en el tejido nervioso.

3.1.2 La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que se produce por un sin número de causas que aún no están muy bien esclarecidas, en el mundo se estima la existencia de unos 24 millones de personas que sufren este mal, y se estima que el incremento

del número de casos puede ser exponencial (Nussbaum RL, Ellis CE., 2003). Debido a las características de la patología la mayoría de casos se concentran en los países europeos, ya que poseen una alta tasa de longevidad, requisito básico para la presentación de la enfermedad. En el Ecuador se habla de unas 103,3016 personas diagnosticadas (Paredes, 2014).

La etiopatogenia de la enfermedad más aceptada por la comunidad científica es la división de la enfermedad en dos grandes grupos: la de inicio temprano, antes de los 65 años, y la de inicio tardío, después de los 75 años; también se pueden separar los casos si presentan antecedentes familiares o no, proporcionando pautas para su diagnóstico y su tratamiento. Se ha descrito que casi el 10% de los casos de la enfermedad de Alzheimer son hereditarios con un patrón de transmisión autosómico dominante, el gen responsable fue localizado en el brazo largo del cromosoma 21, igualmente esto explica la alta incidencia en los pacientes con trisomía del cromosoma 21. Otro gen implicado, el gen de la Proteína Amiloidea (PPA), también se encuentra en el este locus cromosómico; además en la presentación de la enfermedad de inicio temprano se ha descrito una mutación en el brazo largo del cromosoma 14 (14q), dando como resultado un abanico de presentaciones y fisiopatologías que van desde controlable a severa según sus mutaciones cromosómicas (Martín Fidel Romano, et al, 2007).

La anatomía patológica de la enfermedad muestra una correlación entre la demencia y la densidad de las placas seniles, especialmente se ven afectadas las neuronas que presentan degeneración neurofibrilar, los nudos neurofibrilares son los agregados de la proteína amiloide que se vuelven neurotóxicos por la acumulación, las placas neuríticas se presentan cuando se acumulan las neuronas muertas junto con otras células y restos proteicos formado así las placas seniles que son descritas como aglomeraciones de las células muertas alrededor del conjunto de proteínas (Parla-Madrid, et al, 2015). Generalmente todas estas estructuras se observan normalmente en los cerebros seniles, sin embargo su presentación es exacerbada en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

El daño a nivel cerebral que produce la EA se traduce como deterioro cognitivo y demencia, por ende son muy importantes las dianas terapéuticas que se puedan desarrollar. En el estudio de (Jennifer L. Furman, et al, 2012), se demostró que dirigirse a los astrocitos como objetivos terapéuticos puede amenorar los cambios neurológicos en modelos animales experimentales para la enfermedad de Alzheimer. Para lograrlo se utilizó un tratamiento innovador con adenovirus para transfectar a los ratones con un factor de transcripción específico para los

astrocitos que contenía el promotor del gen GFa2, un regulador e inhibidor de la cascada pro inflamatoria que tiene como objetivo final la activación de los astrocitos.

Se sugiere entonces, como se demostró en el estudio, que la activación continuada y cronicada de los astrocitos confiere un carácter más agresivo a la enfermedad. Otro estudio utilizó como tratamiento en modelos animales experimentales un lípido llamado palmitoiletanolamida, este actúa sobre el amiloide acumulado y limita la astrogliosis, resultando así en un menor deterioro de los individuos tratados con el lípido (C Scuderi, et al, 2014). La evidencia expuesta apunta a que la astrogliosis como reacción natural ante la lesión es un mecanismo benéfico, a pesar de que en condiciones de cronicidad el efecto lesivo se vuelca en contra del tejido causando perjuicio, es por esto que lo más importante sería limitar la activación astrocítica y también sus funciones y efectos negativos sobre el tejido sano remanente.

3.1.3 La enfermedad de Parkinson

La enfermedad (EP), o mal de Parkinson, es una enfermedad neurodegenerativa incapacitante que se presenta muy frecuentemente, siendo un motivo alto de consulta de Neurología solo superado por la enfermedad de Alzheimer. Se estima que en el mundo unos 4.1 a 4.6 millones de personas sufren de este mal, y se predice que para el 2030 la cifra por lo menos se duplicará, causando un problema de salud pública mundial. El inicio de la enfermedad de Parkinson se da en una media de los 55 años de vida y se calcula que su duración es de unos 10 a 13 años a partir del diagnóstico (General, Consejo de Salubridad, 2010).

La etiología de la enfermedad aún sigue sin dilucidarse, aunque se han planteado varias teorías, una de ellas afirma que la existencia de familiares diagnosticados con la enfermedad hace que exista un 15% más de probabilidad de padecer el mal, otros estudios se han orientado en la descripción de la enfermedad como una consecuencia de la senectud y de un envejecimiento cerebral acelerado, entrando en escena el rol de algunos agentes tóxicos que pueden estar relacionados con la afección, un ejemplo de ello son los pesticidas. La pérdida neuronal causada por estos varios factores tiene como consecuencia un aumento en la muerte neuronal, especialmente de aquellas que producen el neurotransmisor dopamina, generando así todo el conglomerado de sintomatología de la enfermedad. Los síntomas clásicos de la enfermedad de Parkinson son: el temblor en reposo de las manos, característica fidedigna del padecimiento a

pesar de que se presenta en el 85% de los casos, bradiquinesia, la inestabilidad de la postura, pérdida de los reflejos posturales, y la rigidez

Naturalmente que la lesión en el tejido cerebral, como se ha señalado antes, afecta no solo a las neuronas sino también a las células gliales, que junto con otras células y varias moléculas engloban la compleja red de afectados por las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. La función del astrocito se ve seriamente trastornada por la neuroinflamación crónica causada por la enfermedad, además se altera su rol benéfico de mantenimiento de la homeostasis, así como la reparación de la barrera hemato-encefálica, igualmente se afecta al control de los neurotransmisores e iones y la regulación del metabolismo energético neuronal, en fin se altera totalmente su papel de “piedra angular” en la fisiología cerebral. Dejando así al tejido lesionado desprotegido contra los agentes lesivos, generándose una reacción inflamatoria descontrolada y a la vez se aumenta la vulnerabilidad neuronal y glial, produciéndose así un círculo vicioso que lleva muchas veces a la destrucción total del tejido como es el caso de la Enfermedad de Parkinson (Anna Maria Colangelo, Lilia Alberghina, Michele Papa, 2014).

3.2 Estudios en traumas y lesiones del tejido nervioso

Las lesiones por traumas son la etiología más común y a la vez una de las formas más trágicas de daño cerebral y de medula espinal, cada año más de mil personas sufren a consecuencia de este mal; bajo este contexto los intentos por revertir el daño han sido enormes mediante la busca de nuevas dianas terapéuticas. En la actualidad tras el daño producido en un trauma causado por una contusión, infarto, o por la lesión de un tramo de la medula espinal, se vuelve urgente el tratamiento inmediato para evitar el llamado daño secundario, que es la exacerbada reacción inmunológica, inflamatoria y glial del tejido, teniendo como consecuencia la afectación del tejido sano remanente que está cercano al lugar de la lesión (Katarina Jarlestedt, et al, 2010).

En el experimento de (Helen R. Barbour, et al., 2013), se prueba trasplantar células envoltoras olfatorias de la glía y células de Schwann a ratones que tienen previamente lesionada su medula, el trasplante se realiza cerca del lugar de formación de la cicatriz glial. En el estudio se muestra una mejoría sustancial de los animales tanto en las mediciones motoras como en los estudios de los tejidos, se observó que el tejido remanente sano en los individuos trasplantados era mucho mayor que en los individuos control, también se midió la inmunotinción para dos

proteínas muy importantes como son la proteína ácida glial fibrilar (GFAP) y los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), famosos por su característica de inhibición axonal, y aunque no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los ratones trasplantados y los controles, si se puede decir que existe una fuerte evidencia de que con este tratamiento, y además añadiendo neurotropinas, se puede mejorar el ambiente tisular para favorecer a la regeneración axonal y a la supervivencia neuronal.

A la infinidad de factores que pueden ocasionar una lesión en el tejido nervioso, se suma la hipoxia y la isquemia como entidades frecuentes secundarias a varias patologías, algunas ya referidas anteriormente. Con el fin de alcanzar una mejoría y posible regeneración en el tejido lo primero que debe buscarse es reconocer la causa que originó estos procesos y tratarla lo antes posible. En varios de los ensayos experimentales donde se estudia el efecto neurodegenerativo de la hipoxia y la isquemia en los cerebros de ratones se puede demostrar la gravedad y las consecuencias tanto cognitivas, motoras y comportamentales de los individuos después de una exposición a estos factores. La prolongación en el tiempo de la hipoxia en la apnea del sueño juega un rol importante en la química cerebral, pues las neuronas al recibir menos oxígeno entran en proceso degenerativo, activando así la respuesta astrogliar, la cual favorece a su vez a acelerar la muerte neuronal (Aviles-Reyes, et al, 2010), sin embargo como una respuesta adaptativa a la cronicidad de este proceso, la astrogliosis, nociva hasta ese momento, se vuelve beneficiosa para el tejido ya que favorece a la supervivencia y a la ramificación neuronal, debido al aumento de expresión del factor 1alfa (HIF-1a), y a la proteína S100 que son secretadas por los astrocitos, regulando presumiblemente la falta de oxígeno y la equilibrando de nuevo la química cerebral.

Por otra parte otro proceso lesivo que se produce en el cerebro son los infartos cerebrales, los cuales a su vez son los responsables de una fuerte hemorragia y posterior isquemia, produciéndose un daño masivo, que en su fase aguda se resuelve mediante la reacción glial inmediata. Las células precursoras neuronales (NPCs) son las encargadas de iniciar el proceso de regeneración y neurogénesis; el trasplante de NPCs vía sistémica y directamente al lugar de la lesión tiene consecuencias benéficas para la recuperación del tejido, ya que estas células precursoras interactúan con el microambiente tisular, favoreciendo la resolución de la inflamación, limitando la acción de la astrogliosis y mejorando la neurogénesis (Dirk M. Hermann, et al., 2014).

Por todo lo dicho anteriormente creo que es importante aclarar los efectos negativos reales que producen la hipoxia y la isquemia, pues al generar una muerte neuronal son indudablemente perjudiciales, pero vistos desde el punto de vista en que la gran parte de la población sufre de apnea del sueño, la reacción astrocítica que se da por la hipoxia puede ser adaptativa y ser parte de un estímulo normal y no se debería identificar como objetivo terapéutico ya que la presencia de astrogliosis comporta un beneficio per se.

3.3 Estudios post quirúrgicos

La cirugía como tratamiento es muchas veces el mejor camino para una recuperación de los pacientes afectados por una patología, más aun la cirugía cerebral o de la medula espinal, en donde se juega la vida o la muerte del paciente o se intenta mitigar del todo los efectos invalidantes de las lesiones o tumores en el tejido nervioso. Si bien hasta ahora se ha venido estudiando de a poco el impacto que tienen las cirugías sobre el tejido sano, es más aun apremiante el estudio de las consecuencias después de la cirugía cerebral, por el hecho de ser un tejido extremadamente sensible y que ante cualquier alteración sus manifestaciones son mucho más evidentes (Małgorzata Frontczak-Baniewicz, et al, 2011).

El pequeño daño que se hace al tejido sano remanente en la cirugía tiene sus consecuencias en la homeostasis del tejido, se presenta una desgarradura de la barrera hemato-encefálica, se desencadena un proceso astrocítico intenso, y también comienza un proceso de neovascularización sobre el tejido dañado. Estos nuevos capilares son delimitados por células con forma endotelial que contienen gránulos lipídicos en el citoplasma; el estudio ultra estructural de estas células permitió observar su efecto regulador sobre los astrocitos activados y sobre las células endoteliales que entran en proceso apoptótico (Margorzata Frontczak-Baniewicz and Michal Walski, 2003). Como ya se ha discutido antes, los astrocitos son los principales responsables del mantenimiento de la barrera hemato-encefálica, y también se encargan de organizar las paredes de los capilares en el tejido nervioso (Stroman, Chase R. Figley and Patrick W, 2011), siendo así su función se vuelve trascendental a la hora de la recuperación del tejido y por ende su más mínima afectación repercute en toda la homeostasis.

Cabe señalar también que la cicatriz glial formada después de una injuria en el tejido causada por una cirugía, si bien es una consecuencia normal, se ha visto que no es mantenida en el tiempo sino que disminuye de tamaño y en algunos casos llega a desaparecer después de un

periodo de tiempo, pasando a formarse una fibrosis peri vascular, en parte gracias a la acción lítica y apoptótica de estas células con aspecto endotelial con gránulos lipídicos que se nombraron anteriormente (Małgorzata Frontczak-Baniewicz, et al, 2011). Sin embargo, y a pesar de la presencia de células inmunitarias como los macrófagos y fibroblastos, se sigue presentando una degeneración secundaria del tejido que acentúa más el daño con la consecuente destrucción completa de la cicatriz glial, esto se presenta después de un largo periodo de tiempo (M. FRONTCZAK-BANIEWICZ1 and M. WALSKI, 2006).

IV. A PORTES DE INVESTIGACIONES Y ENSAYOS: ¿DE QUÉ DEPENDE QUE LA ASTROGLIOSIS Y LA CICATRIZ GLIAL SEAN BENÉFICAS O PERJUDICIALES PARA LA REGENERACION DEL TEJIDO NERVIOSO LESIONADO?

La investigación experimental a hecho grandes aportes a la ciencia moderna, su principal reto desde su concepción es la de ayudar a las personas afectadas por una enfermedad grave a recuperarse y a tener una vida mejor, si bien no estuvo exenta de la problemática ética por las experimentaciones en seres humanos en la segunda guerra mundial y muchas otros tiempos a lo largo de la historia, hoy en día el uso de animales para investigaciones, correctamente planteadas desde el campo de la Bioética, han sido de gran ayuda y han colaborado en el avance de estudio de varias Patologías consideradas graves y severamente invalidantes.

En el campo de la Neurología estas investigaciones no se quedan atrás, ya que tomando frente el reto que plantea el limitado conocimiento que se tiene sobre el cerebro y el sistema nervioso, se plantean encontrar nuevas y mejores terapias y formas de mitigar los males que aquejan a las personas. En esta ciencia, el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas, y el avance en la búsqueda de formas de mitigar las lesiones del cerebro y la medula espinal, han venido creciendo a lo largo de los años, siempre teniendo como premisa la detención de la neuroregeneración y la recuperación del tejido afectado por el daño, con la consecuente recuperación de su funcionalidad normal.

4.1. Investigaciones que muestran el efecto benéfico de la astrogliosis y la cicatriz glial

Las investigaciones actuales aportan datos muy importantes para la comprensión real del efecto que tienen la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial sobre la lesión en el tejido nervioso. En la revisión de (Dunja Lukovic, et al, 2015): “Astrocitos reactivos y células precursoras en la lesión de la medula espinal: ¿Son chicos malos o buenos?, se examina cada uno de los estudios elaborados hasta la fecha que detallan el tema y que pueden esclarecer esta controversia, siendo su principal enfoque el encontrar una relación entre los astrocitos reactivos junto con células precursoras trasplantadas, y como estos ayudan a crear un microambiente

favorable para el desarrollo de las células nerviosas, para que estas puedan diferenciarse en su respectiva línea neuronal.

El trasplante de células en el lugar donde el tejido ha sido lesionado no es una terapia nueva en la medicina, tampoco en la Neurología, si bien es una técnica que se encuentra en periodo experimental, ha demostrado ser verdaderamente eficaz en los casos de lesión de medula espinal, donde mediante el uso de animales experimentales a los que se les trasplantó varias líneas celulares como las células de schwann, células de la medula espinal fetal, células precursoras neuronales, células derivadas de otros tejidos y células precursoras pluripotentes, siendo de las más utilizadas, se confirmó que los individuos tuvieron una recuperación motora y cognitiva sustancial (Tetsuji Sekiya, et al., 2015).

Paralelamente, otra estrategia para la terapia experimental ha sido la manipulación de la cicatriz glial ya formada con la aplicación del complejo condroitinasa ABC, esta enzima catalizadora elimina los enlaces 1,4-beta-D-hexosaminil y 1,3-beta-D-glucuronosil o 1,3-alfa-L-iduronosil de los disacáridos para transformarlos en disacáridos (Enzyme Nomenclature, 1992). La función principal de esta molécula sobre la cicatriz es la de reducir el número de proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), suprimiendo así su acción inhibidora de la regeneración axonal, sin embargo no se pudo obtener una evidente regeneración del tejido. Al mismo tiempo esta técnica se puede usar en combinación con otras terapias de trasplante celular o farmacológicas (Xingxing Wang, et al, 2012). El lugar donde se hace el trasplante de las células, cualquiera que estas sean, también es importante, ya que las investigaciones han demostrado que los trasplantes intraneurales en el nervio auditivo han sido poco eficaces en su objetivo de lograr una regeneración celular, incluso sometiendo al tejido al tratamiento con el complejo condroitinasa ABC, por lo que se ha visto en la necesidad de encontrar nuevos mecanismo de trasplante que mejoren la eficacia del mismo para la práctica clínica. Es así que en el estudio de (Tetsuji Sekiya, et al., 2015), se cambió el lugar de la implantación de las células a la superficie gliótica del nervio, permitiendo a las células trasplantadas su reorganización y su migración de manera autónoma, diseñando ellas mismas sus guías de interacción con las demás células y permitiendo la recuperación de la función del tejido.

En este punto es necesario mencionar el postulado más específico que se tiene en la visión negativa de la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial, que como procesos no son determinados como perjudiciales per se, sino más bien son sus productos de secreción los cuales ha sido comprobado tienen efecto inhibitor para la regeneración celular, moléculas

como los ya mencionados proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), o los NogoReceptores derivados de los oligodendrocitos (NgR1), han sido tomados como objetivos terapéuticos a reducir en investigaciones que se verán más adelante, no obstante, existe otra perspectiva.

Asya Rolls, et al., 2008, se propuso en su investigación determinar y demostrar la capacidad benéfica de estas moléculas para la regeneración tisular, hipotetizando que los CSPGs son beneficiosos en la fase aguda después de la lesión de medula espinal, esto debido a que otros estudios que utilizaron enzimas liasas, como el complejo condroitinasa ABC, para degradar la molécula con el objetivo de observar el comportamiento regenerativo del tejido afectado no dieron resultado, pues se observó que el proceso inflamatorio se exacerbaba y la regeneración era nula. Es por todo esto que se pudo comprobar que los CSPGs son los responsables de jugar un papel clave en la regulación de la inflamación de la fase aguda, regulando la secreción de factores neurotróficos de la microglía y los macrófagos, y además contribuyendo a la activación y localización espacial de las células mencionadas dentro de la lesión.

Se sustenta entonces, basado en la evidencia que presentan estas investigaciones, que son varios los factores que inciden directamente sobre la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial, y estas circunstancias hacen que estos procesos tengan sus efectos cambiantes sobre los componentes celulares y estructurales del tejido nervioso dañado, siendo a veces benéficos y otras veces perjudiciales, dependiendo de varias circunstancias como el tiempo transcurrido desde la lesión, las interacciones con las demás células, y los productos secretados por la activación de varios factores de transcripción.

4.2.4.2 Investigaciones que muestran la perjudicialidad de la astrogliosis y la cicatriz glial.

La evidencia que califica de negativa a la astrogliosis y a la cicatriz glial es amplia y estudiada de sobre manera, en este apartado se mencionan varios estudios y experimentos en los cuales partiendo de esta premisa, se prueba varias terapias orientadas a reducir la capacidad inhibitoria de estos procesos y el favorecer el potenciamiento de la regeneración tisular (Jerry Silver, et al, 2015). Primeramente la astroglio-patología ha sido demarcada como objetivo terapéutico porque se configura sin duda como el mayor impedimento que encuentra el tejido lesionado para su regeneración, pues impone una barrera tanto física como química con la cicatriz glial y las moléculas ya mencionadas como los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), o los NogoReceptores derivados de los oligodendrocitos (NgR1), por lo tanto se pretende cancelar este efecto perjudicial, que en el caso de mantenerse en el tiempo, reduce la secreción de factores neurotróficos haciéndose casi imposible el crecimiento axonal (Miller, et al, 2004).

La astrogliosis, como se ha mencionado antes, regula e interactúa con diferentes cascadas y mecanismos moleculares, la activación de estos se da por diversos factores de transcripción que son impulsados y puestos en marcha en el momento que se producen injurias en el tejido nervioso. La investigación de (Ken Iseki, et al, 2012), que experimentó en cerebros lesionados de modelos animales experimentales buscando el factor de transcripción OASIS, el cual observó estaba estrechamente relacionado con la secreción de CSPG, y también se encontraba en los lugares del tejido donde más concentración de astrocitos reactivos había, permitió sugerir que estos eran los que lo expresaban. Otro dato importante de la investigación fue trasplantar células al tejido y probar la capacidad de crecimiento de los axones sobre las membranas celulares y límites de los astrocitos reactivos, viéndose un efecto de inhibición y un crecimiento casi nulo, en cambio, con el tratamiento del tejido con codrotinasa ABC se mejoró notablemente el crecimiento axonal, apuntando que el factor de transcripción OASIS es perjudicial para la regeneración tisular. Otra consideración importante a tomar en cuenta es la heterogeneidad de los astrocitos, ya que desde la época de Golgi (1991), se ha venido observando que los astrocitos difieren de forma y tamaño según la región en donde se encuentren, hipotetizando también que podrían diferir en sus funciones, dato innegable ya que algunos estudios comprobaron el perfil de expresión genética de algunas subpoblaciones de astrocitos.

Los astrocitos están clásicamente divididos en astrocitos fibrosos de la materia blanca y astrocitos protoplasmáticos de la de la materia gris; como se ha demostrado su capacidad inhibidora de crecimiento axonal in vitro e in vivo, también se ha podido probar que una subpoblación de astrocitos primarios cultivados son un buen adyuvante y substrato para el crecimiento de los precursores neuronales. En un experimento se probó cultivar estos astrocitos junto con precursores neuronales dorsales de ratón, se observó en el cultivo dos poblaciones diferentes de astrocitos, unos típicos y otros atípicos tanto en su tamaño y estructura, siendo así se procedió a observar el patrón de crecimiento y desarrollo de los precursores neuronales, observándose un retraimiento en los lugares donde se encontraban los astrocitos atípicos, y en cambio se daba un crecimiento neuronal normal cerca de los astrocitos típicos (Rui Liu, et al, 2015).

Otro experimento, muy creativo por cierto, diseñó una interface artificial en forma de red y la lleno de moléculas de proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPGs), luego plantó células precursoras neuronales y astrocitos en los dos extremos, el objetivo propuesto era que las neuritas puedan cruzar la interfaz, que se imponía como una barrera, para poder conectarse con los astrocitos, proceso normal de la cinética fisiológica neuronal. Para lograr dicho objetivo se aplicó una terapia génica basada en transfección lentaviral de ARN de transferencia (ARNi) contra dos enzimas claves para la síntesis de los CSPGs, como son el factor de polimerización de condroitina y la condroitina-sintasa 1, logrando una reducción significativa de estos y la disminución de la inhibición de la interface, como era de esperarse muchas más neuritas cruzaron la interface y pudieron conectarse con los astrocitos (Hannah M. Tuinstra, et al, 2013).

Estos experimentos han favorecido mucho al estudio de la Neurología, y principalmente a las enfermedades que aquejan al Sistema Nervioso, por el hecho de esclarecer las funciones de los componentes del tejido y las interacciones que existen entre sí, cosa que no estaba clara desde hace muchos, a pesar del avance tecnológico, el campo de la Neurología siempre se ha mantenido en deuda, hasta ahora que con estas investigaciones podemos entender mucho mejor las causa y consecuencias del funcionamiento benéfico y perjudicial de procesos como la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial, todo esto con el fin de ayudar a los pacientes afectados a recuperarse de sus dolencias.

V. CONCLUSIONES

Después de la revisión detallada de estudios e investigaciones, varios de ellos eran a su vez revisiones de muchos más, se ha podido definir claramente la controversia existente entre las posturas que defienden la perjudicialidad de los procesos de astrogliosis y cicatriz glial, y los que abogan por su papel benéfico. Si bien son pocas las investigaciones que dan un juicio valorativo rígido y único para avalar su perspectiva (Jerry Silver, et al, 2015), (Miller, et al, 2004), los demás estudios basan sus hipótesis partiendo de una premisa positiva o negativa de estos procesos, claro está que no se pretende el tener a menos el método científico utilizado, pues parten de planteamientos de problemas reales de investigación, más bien se preferiría un enfoque más abierto, que integre las diferentes perspectivas y encause su discusión al tratar de descubrir y potenciar los beneficios para la regeneración tisular como algunos autores ya lo han hecho (Asya Rolls, et al, 2009), (Sofroniew, 2010), (Dunja Lukovic, et al, 2015). Desde este punto de vista y partiendo de estos autores se puede concluir que la contradicción entre estos dos puntos de vista no existe, ya que el simple hecho de haber hecho los descubiertos a medida que pasaba el tiempo y encontrar efectos benéficos sobre los perjudiciales, es una consecuencia normal en la investigación, pues es solo que se está hallando la integridad que compone a estos procesos y todos sus efectos benéficos y perjudiciales sobre el tejido.

A partir de todo lo mencionado antes y buscando la conciliación entre los diferentes puntos de vista, podríamos decir que los procesos de astrogliosis y de cicatriz glial son elementos naturales que se dan después de una lesión en el tejido nervioso, es más, gracias a los experimentos desarrollados que de una u otra manera inhibieron la capacidad de expresión, o los limitaron, se demostró que las células remanentes sanas quedan totalmente desprotegidas ante las condiciones adversas del medio tisular; ya que las células astrocíticas no pueden cumplir sus funciones normales de control del glutamato excitotóxico, de balance de iones, de protección frente al estrés oxidativo, de degradación de los péptidos beta amiloides, de protección a través de la liberación de adenosina, etc., haciendo que el tejido entre en proceso de lesión secundaria, se intensifique la inflamación, haya un fallo en la reparación de la barrera hemato encefálica, se incremente la muerte neuronal, se desmientilize y no sea posible la recuperación funcional tisular (Sofroniew, 2010).

Muy importante es el recalcar que esta investigación constató que las circunstancias en donde se presentan estos procesos de astrogliosis y formación de la cicatriz glial influye mucho en su funcionalidad así como en su perjudicialidad, ya que algunos estudios sugirieron que la

cronicidad del efecto lesivo era el causante de la exacerbación y desregulación de la astrogliosis (Asya Rolls, et al, 2009), además se logró sugerir que el ambiente tisular en donde están los astrocitos, y también las interacciones que hacen con sus vecinos influyen mucho en su capacidad nociva (Dunja Lukovic, et al, 2015). Para el complemento de este argumento cabe señalar que los astrocitos al activarse expresan muchos factores de transcripción, este perfil expresivo puede tener efectos benéficos y perjudiciales dependiendo las moléculas que traduzcan, pudiéndose inhibir mediante terapias génicas aquellas que afecten al tejido, y dejar solo las que favorezcan a la neurogénesis y regeneración tisular (Ken Iseki, et al, 2012), (Mathieu Desclaux, et al, 2009).

Existe también un aspecto muy importante a tomar en cuenta al momento de hablar de la capacidad benéfica y perjudicial de la astrogliosis y la cicatriz glial, esta es sin duda la heterogeneidad de los astrocitos en el tejido nervioso con sus respectivas funciones y productos de secreción, ya que como se ha mencionado existe una variedad de estas células, y sus formas de actuar sobre el tejido difieren unas de otras, algunas favoreciendo la regeneración tisular y otras inhibiéndola (Rui Liu, et al, 2015). Sumado a esto se evidencia una diferencia fundamental entre las poblaciones de astrocitos del Sistema Nervioso Central (SNC) y los astrocitos del Sistema Nervioso Periférico (SNP) (Barres, Amanda Brosius Lutz and Ben A., 2014), ya que estos últimos han demostrado ser potenciadores naturales de la regeneración en el tejido lesionado al actuar en conjunto con las células de schwann (Dana Toy and Uk Namgung, 2013). Esta capacidad se ha utilizado en varias investigaciones con trasplantes celulares con el fin de lograr una implantación más eficaz y una recuperación mayor del tejido (Hannah M. Tuinstra, et al, 2013), (Helen R. Barbour, et al., 2013). Se ve entonces que no todos los astrocitos son malos para la regeneración tisular, pues existen unos que la favorecen, también los astrocitos típicos pueden ser benéficos hasta un punto, ya que impidiendo su exacerbación en la activación o en su secreción, se pueden controlar para facilitarles que realicen sus efectos positivos.

Para finalizar, el objetivo principal de esta investigación era el de proponer una perspectiva que integre las características benéficas y perjudiciales de la astrogliosis y la cicatriz glial resolviendo así el conflicto entre ellas. Aunque se ha visto en la necesidad de reconocer la complejidad de unir los diferentes puntos de vista, sin duda existe una característica en común que comparten estas perspectivas contrarias, y esta es la de reconocer que pese a las consecuencias buenas o malas que presenten estos procesos para los objetivos de sus estudios, se reconoce que los resultados obtenidos no son una cualidad indiscutible e inmodificable, pues

existen otros mecanismos y técnicas que pueden hacer cambiar los rasgos de las cualidades que ellos hallaron y tornarlas a otras totalmente diferente. También este cambio en los efectos, benéficos o perjudiciales, de la astrogliosis y la formación de la cicatriz glial sobre el tejido, se puede dar por circunstancias como son el tiempo y el espacio, entonces se puede concluir que la astrogliosis y la cicatriz glial no son procesos estáticos e inflexibles, sino dinámicos y cambiantes (Sofroniew, 2010), (Asya Rolls, et al, 2009), (Dunja Lukovic, et al, 2015).

VI. PERSPECTIVAS

Mi perspectiva final en este estudio va a depender de todos estos rasgos, bien delimitados, de los efectos de la astrogliosis y la cicatriz glial sobre el tejido lesionado que se encontró en la revisión de todos estos estudios, principalmente los estudios de (Sofroniew, 2010), (Asya Rolls, et al, 2009), y (Dunja Lukovic, et al, 2015), puesto que estos autores me parece son más abiertos en la interpretación de sus resultados y además toman en cuenta todas las características que encuentran en los estudios que ellos revisan, haciendo más fiables sus hallazgos y más útiles para la interpretación en esta investigación.

Para culminar, y después de haber examinado exhaustivamente los efectos benéficos y los perjudiciales de la astrogliosis y la cicatriz glial, me atrevo a aseverar que no existe una incompatibilidad entre estos procesos y la regeneración del tejido nervioso lesionado, puesto que está más que demostrado el efecto positivo de los astrocitos sobre el tejido en condiciones normales (Stroman, Chase R. Figley and Patrick W, 2011), más aún se puede decir que en condiciones patológicas favorecen a la recuperación del tejido (Dana Toy and Uk Namgung, 2013). Esto no quiere decir que esté pasando por alto las consecuencias negativas que tienen estos procesos sobre el tejido lesionado (Miller, et al, 2004), más bien expongo que la consecuencia perjudicial se da por la exacerbación de el efecto lesivo y su mantenimiento en el tiempo (Asya Rolls, et al, 2009), además de otras circunstancias como son el subtipo de astrocito que predomine en el lugar de la lesión (Rui Liu, et al, 2015), los factores de transcripción que estos expresen (Ken Iseki, et al, 2012), y la interacción que tengan con los otros grupos celulares y la matriz (Barres, Amanda Brosius Lutz and Ben A., 2014). Propongo entonces que las investigaciones que vayan a ser planteadas en el futuro para tratar el tema, tomen en cuenta todas estas condiciones y si se proponen plantear una nueva diana terapéutica para la recuperación del tejido afectado, se centren en manipular estas variables a su favor, ya que de ese modo conseguirán resultados más confiables y mejor logrados.

La conciliación de las perspectivas entonces solo depende de la capacidad que tengan los científicos de plantear correctamente los problemas de investigación en sus estudios, ya que el éxito y validez de sus resultados dependerá de que tan integrados estén todas estas cualidades que se encontraron en los estudios revisados aquí, y en muchas otras investigaciones sobre la astrogliosis y la cicatriz glial, y además depende también de cuan rígidos sean para defender y postular un solo punto de vista, puesto que como se ha concluido esta tendencia es negativa para la correcta interpretación de resultados. Se ha visto entonces que las perspectivas han sido

variadas, las investigaciones y estudios revisados buscan probar sus hipótesis y dar una cualidad benéfica o perjudicial a la astrogliosis y la cicatriz glial, muchos han sido los experimentos, y el conocimiento adquirido es invaluable, sin embargo, se impone el deber ético que tienen todos los investigadores de llegar a concretizar las teorías proponiendo terapias congruentes, dentro de sus posibilidades, que ayuden a los afectados por una lesión en el tejido nervioso a tener una recuperación de su enfermedad con una mínima cantidad de invalidez en sus funciones, es decir ayudarles a que tengan una mejor calidad de vida después del tratamiento de sus dolencias (Dana Toy and Uk Namgung, 2013), (Sofroniew, 2010), y este debe ser el camino a seguir por toda la comunidad científica que investigue con este tema en específico.

..

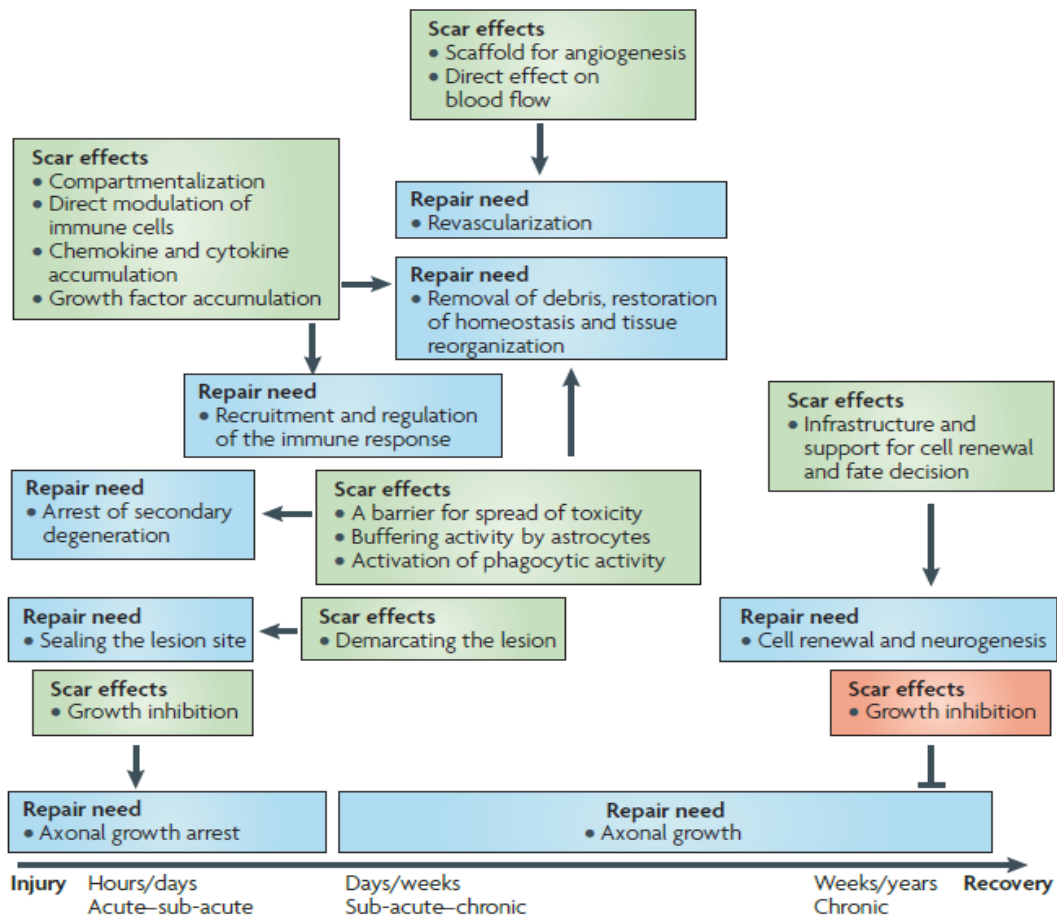
VII. BIBLIOGRAFÍA

- Anna Maria Colangelo, Lilia Alberghina, Michele Papa. (2014). Astroglisis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Neuroscience Letters*, 59-64.
- Asya Rolls, et al. (2009). The bright side of the glial scar. *NATURE REVIEWS | Neuroscience*, 1-7.
- Asya Rolls, et al. (2008). Two Faces of Chondroitin Sulfate Proteoglycan in Spinal Cord Repair: A Role in Microglia/Macrophage Activation. *PLoS Medicine*, 1262-1277.
- Aviles-Reyes, et al. (2010). Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *Journal of Neurochemistry*, 854–869.
- Barres, Amanda Brosius Lutz and Ben A. (2014). Contrasting the Glial Response to Axon Injury in the Central and Peripheral Nervous Systems. *Developmental Cell*, 7-17.
- C Scuderi, et al. (2014). Palmitoylethanolamide controls reactive gliosis and exerts neuroprotective functions in a rat model of Alzheimer’s disease. *Cell Death and Disease*, 1-12.
- Dana Toy and Uk Namgung. (2013). Role of Glial Cells in Axonal Regeneration. *Experimental Neurobiology*, 68-76.
- Daniel J. Silver and Jerry Silver. (2014). Contributions of Chondroitin Sulfate Proteoglycans to Neurodevelopment, Injury, and Cancer. *Curr Opin Neurobiol.*, 171–178.
- Dirk M. Hermann, et al. (2014). Neural precursor cells in the ischemic brain – integration, cellular crosstalk, and consequences for stroke recovery. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 1-9.
- Dunja Lukovic, et al. (2015). Concise Review: Reactive Astrocytes and Stem Cells in Spinal Cord Injury: Good Guys or Bad Guys? *STEM CELLS*, 1036–1041.
- Frontczak Malgorzata, et al. (2011). Long-term consequences of surgical brain injury characteristics of the neurovascular unit and formation and demise of the glial scar in a rat model. *Folia Neuropathol*, 204-218.
- General, Consejo de Salubridad. (2010). *Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson Inicial y avanzada en el tercer nivel de atención*. Mexico D. F.: SEDEMA, SEMAR.
- Hannah M. Tuinstra, et al. (2013). Gene Delivery to Overcome Astrocyte Inhibition of Axonal Growth: An In Vitro Model of the Glial Scar. *Biotechnol Bioeng*, 947–957.
- Helen R. Barbour, et al. (2013). Tissue sparing, behavioral recovery, supraspinal axonal sparing/regeneration following sub-acute glial transplantation in a model of spinal cord contusion. *BMC Neuroscience*, 1-22.
- Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. (14 de Febrero de 2014). Recuperado el 27 de Marzo de 2014, de http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/enfermedad_de_huntington.htm

- Jennifer Bradford, et al. (2010). Mutant Huntingtin in Glial Cells Exacerbates Neurological Symptoms of Huntington Disease Mice. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, 10653-10661.
- Jennifer L. Furman, et al. (2012). Targeting Astrocytes Ameliorates Neurologic Changes in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 16129–16140.
- Jerry Silver, et al. (2015). Central Nervous System Regenerative Failure: Role of Oligodendrocytes, Astrocytes, and Microglia. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 1-22.
- Jill R. Faulkner, J. E. (2004). Reactive Astrocytes Protect Tissue and Preserve Function. *The Journal of Neuroscience*, 2143–2155.
- Katarina Jarlstedt, et al. (2010). Attenuation of Reactive Gliosis Does Not Affect Infarct Volume in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Mice. *PLoS ONE*, 1-7.
- Ken Iseki, et al. (2012). Gliosis-specific transcription factor OASIS coincides with proteoglycan core protein genes in the glial scar and inhibits neurite outgrowth. *Biomedical Research*, 345-353.
- M. FRONTZAK-BANIEWICZ and M. WALSKI. (2006). GLIAL SCAR INSTABILITY AFTER BRAIN INJURY. *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY*, 97–102.
- Małgorzata Frontczak-Baniewicz, et al. (2011). Long-term consequences of surgical brain injury – characteristics of the neurovascular unit and formation and demise of the glial scar in a rat model. *Folia Neuropathologica*, 204-218.
- Margorzata Frontczak-Baniewicz and Michal Walski. (2003). New vessel formation after surgical brain injury in the rat's cerebral cortex I. Formation of the blood vessels. *Acta Neurobiologiae*, 65-75.
- Martín Fidel Romano, et al. (2007). ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina.*, N° 175, 9 -12.
- Mathieu Desclaux, et al. (2009). A Novel and Efficient Gene Transfer Strategy Reduces Glial Reactivity and Improves Neuronal Survival and Axonal Growth In Vitro. *PLoS ONE*, 1-15.
- Miller, et al. (2004). REGENERATION BEYOND THE GLIAL SCAR. *NATURE REVIEWS*, 146-156.
- Nussbaum RL, Ellis CE. (2003). Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *The N Engl J Med.*, (348):1356-1364.
- Paredes, K. (20 de Septiembre de 2014). 103.316 ecuatorianos padecen de alzhéimer. *El Telegrafo*, pág. digital.
- Parla-Madrid, et al. (Miercoles de Septiembre de 2015). *NEUROWIKIA*. Obtenido de Anatomía Patológica de la Enfermedad de Alzheimer: <http://www.neurowikia.es/content/anatomia-patologica-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
- Rui liu, et al. (2015). A cortical astrocyte subpopulation inhibits axon growth in vitro and in vivo. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*, 2598-2606.

- Sofroniew, M. V. (2010). Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar. *Trends Neurosci*, 638–647.
- Stroman, Chase R. Figley and Patrick W. (2011). The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of functional neuroimaging signals. *European Journal of Neuroscience*, 1460-9568.
- Tetsuji Sekiya, et al. (2015). Cells transplanted onto the surface of the glial scar reveal hidden potential for functional neural regeneration. *PNAS*, E3431–E3440.
- Xingxing Wang, et al. (2012). Axonal Regeneration Induced by Blockade of Glial Inhibitors Coupled with Activation of Intrinsic Neuronal Growth Pathways. *Exp Neurol*, 55-69.

VIII. ANEXOS



Representación esquemática por etapa (aguda, sub-aguda, crónica) en una línea del tiempo de la función que cumple la cicatriz glial sobre la reparación. Los cuadros verdes representan los efectos benéficos de la cicatriz, las cajas azules contienen los requisitos del tejido para la reparación, y las cajas rojas tienen los efectos nocivos sobre este (Asya Rolls, et al, 2009).

TABLA 1

Diferentes categorías funcionales de los genes y moléculas moduladas por los astrocitos reactivos en vivo e in vitro (Sofroniew, 2010).

Aspects of Reactive astrocytes	Modulatory Effect in astrocytes
<i>Structural</i>	GFAP ↑; Vimentin ↑; Nestin ↑ ^{5,6}
<i>Transcriptional regulators</i>	NFκB↑; STAT3↑; cAMP↑; Olig2 ↑; mTor↑; SOX9↑; etc. 14, 52, 83-85
<i>Extracellular matrix and cell-cell interactions</i>	Chondroitin sulfate proteoglycans ↑↓; collagens ↑↓; laminins ↑; integrins↑; cadherins↑↓; Ephrins↑; metalloproteases ↑; 65, 84, 86, 87
<i>Inflammatory cell regulators</i>	Cytokines & growth factors ↑↓; Glutathione ↑↓ 5, 43,44, 49, 84
<i>Fluid and ion homeostasis</i>	AQP4 ↑↓; Na/K transporters ↑↓ 39, 56
<i>Extracellular transmitter clearance</i>	Glutamate transporter ↑↓ 8, 38
<i>Vascular regulators</i>	PGE ↑↓ NO↑↓; 54, 55
<i>Purines & receptors</i>	ATP↑↓; P2Y↑↓ 25
<i>Oxidative stress & protection</i>	NO ↑↓; NOS ↑↓; SOD ↑↓; Glutathione ↑↓; 43, 44, 69
<i>Gap junction proteins</i>	Cx43↑↓ 88
<i>Energy provision</i>	Lactate ↑↓ 3
<i>Synapse formation & remodeling</i>	Thrombospondin ↑↓; Complement C1q ↑↓; 58, 59