
**LA MICROGLÍA Y SU FUNCIÓN INMUNITARIA EN EL
SISTEMA NERVIOSO**

VERÓNICA NÁCHER CARDA

1. INTRODUCCIÓN

Todos los seres superiores están defendiendo constantemente su integridad biológica frente a una serie de agresiones, esencialmente externas. De no ser así, morirían como consecuencia de cánceres e invasiones de bacterias, virus, hongos, etc. Para que estos fenómenos de defensa se lleven a cabo, los organismos disponen del Sistema Inmunitario cuya misión es combatir los agentes infecciosos. Así, las células y moléculas del sistema inmunitario llegan a la mayoría de los tejidos a través de la corriente sanguínea, penetrando en los tejidos a través de las paredes de los capilares sanguíneos. Similarmente, el sistema nervioso también penetra en la mayoría de los tejidos, pero ambos sistemas se evitan el uno al otro porque la barrera hematoencefálica impide que los linfocitos (células inmunitarias más conocidas) se pongan en contacto con las neuronas. La razón de ello estriba en que los linfocitos pueden segregar sustancias capaces de destruir las neuronas, con lo que muchos investigadores pensaron en el pasado que el sistema nervioso carecía de protección inmunitaria. Sin embargo, de sobra es conocida la importancia que tiene el sistema nervioso para nuestra supervivencia y correcto funcionamiento, con lo que sus lesiones e infecciones pueden tener graves consecuencias para el organismo y el comportamiento. De hecho, es necesario un mecanismo que proteja el sistema que nos da la vida ante infecciones y enfermedades neurodegenerativas. Así pues, el objetivo del siguiente trabajo es explicar y acercarnos al reciente estudio de la inmunología del sistema nervioso, formado por las células de la microglía, mediante una revisión de las investigaciones más relevantes en este campo. Se pretende con ello conocer mejor a la microglía en cuanto a su origen, funciones, activación y efectos sobre neuronas, describiendo su actuación en enfermedades neurológicas.

Como se ha mencionado anteriormente, las células microgliales son las responsables de la defensa del sistema nervioso, pero también pueden ser muy peligrosas porque contribuyen a la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Sobre este asunto hablaremos más adelante, ahora detengámonos en la descripción de estas células. Las células microgliales se encuadran dentro de un grupo más amplio conocido como neuroglía.

2. NEUROGLÍA

Los orígenes de las células gliales en la literatura de neuroanatomía se extienden desde el año 1846, en el que aparecieron los trabajos de Rudolph Virchow, quien observó que la neuroglía se encuentra en el cerebro y la médula espinal incluida en un tejido de sostén y protector, el cual tenía diferencias con el tejido conjuntivo de otros órganos. A partir de entonces se han realizado numerosas investigaciones con el fin de descubrir las funciones que realiza en el sistema nervioso.

2.1. Funciones de la neuroglía

Los matices funcionales atribuidos en la actualidad a las células neurogliales son: 1) soporte mecánico de las neuronas; 2) producción de la vaina de mielina; 3) captación rápida y, por tanto, inactivación de neurotransmisores químicos liberados por las neuronas; 4) formación de tejido cicatricial después de lesiones cerebrales; 5) eliminación de residuos de tejido local después de la muerte celular; 6) constitución de un sistema de fibras entre la sangre y las neuronas; 7) control de la composición del líquido extracelular. Además de estas actividades hay bastantes indicios de que

sirven de guía para las neuronas en migración y para sus prolongaciones axónicas durante el desarrollo embriológico del sistema nervioso. Las células gliales tienen la capacidad de dividirse y sirven también a las neuronas para cooperar en ciertas actividades metabólicas, absorbiendo el potasio liberado por las neuronas activas mediante una especie de sistema de bombeo que saca los materiales excedentes del metabolismo. Para algunos investigadores, las gliales desempeñan, además, un papel directo en el procesamiento de la información, pero ésta es una cuestión controvertida.

2.2. Tipos de células gliales

La estructura de la glía del sistema nervioso central, así como la relación entre el número de sus células y el de sus neuronas, varía de unas zonas a otras. Los estudios de la conducta de la glía en esas zonas, la glioarquitectura, distinguen teniendo en cuenta el tamaño, forma y situación, varios subgrupos de células gliales. La gran familia de las células gliales puede dividirse en *macroglías*, que son las células de mayor tamaño, y *microglías*, las menores. Entre la macroglía está la glía radial, astroglia, oligodendroglía y glía periférica.

2.2.1. Astrocitos

Tienen morfología estrellada y su soma celular es el de mayor tamaño de todo el grupo, posee un núcleo pálido de gran tamaño, gránulos de glucógeno y en algunos casos abundantes filamentos gliales (gliofilamentos). Sus prolongaciones sirven para limitar y separar las terminaciones sinápticas entre sí, los astrocitos cuentan también con prolongaciones que forman terminaciones, íntimamente adheridas a las paredes de los capilares del SNC, es decir, tanto en el cerebro como en la médula espinal. A causa de esta estrecha relación, se cree que los astrocitos desempeñan un papel en el transporte de sustancias entre los capilares y las neuronas. También tienen una actuación activa en el metabolismo neural y absorben neurotransmisores que puedan encontrarse en exceso alrededor de las neuronas, protegiendo así las células nerviosas de recibir una estimulación desmedida. Las modificaciones morfológicas de los astrocitos que se observan en los procesos patológicos indican que estos elementos tienen participación en los fenómenos metabólicos. Cuando aparecen lesiones degenerativas, los astrocitos fijan en su citoplasma los más diversos productos de desintegración; por ejemplo los pigmentos, y muy especialmente los lípidos. Las células almacenadoras aumentan notablemente de tamaño y las divisiones por mitosis pueden llegar a formar densos grupos de células gliales fagocitantes. Al aumentar la carga lipídica, las células se redondean hasta constituir los corpúsculos granulosos o granuloadiposos, en cuyo citoplasma se produce la desintegración de los lípidos en grasas. En circunstancias patológicas también pueden aparecer células con movimientos ameboides. Las mismas células que toman a su cargo la desintegración y, en parte, el transporte de las sustancias fagocitadas, son capaces, además, de rellenar las soluciones de continuidad que se produzcan en el sistema nervioso central. Ello sucede no sólo con la proliferación y engrosamiento de las células gliales, sino también por una producción vivaz de gliofibrillas, que constituyen una parte esencial de las cicatrices gliales. Cabe destacar que se han identificado dos tipos distintos de astrocitos: los *astrocitos fibrosos* y los *astrocitos protoplásmicos*. Los primeros tienen lugar fundamentalmente en la sustancia blanca, situados entre los axones de haces mielinizados; mientras que los segundos se encuentran principalmente en la sustancia gris dispersa entre los cuerpos neuronales, constituyendo así una gran proporción del volumen citoplasmático de la sustancia gris.

2.2.2. *Oligodendrocitos*

En la vecindad inmediata de las células nerviosas y sus prolongaciones, y también a lo largo de los capilares sanguíneos en el SNC, encontramos células gliales pequeñas con núcleos redondeados ordenadas en series y en grupos, y que por ser, al parecer, reducido el número de sus prolongaciones finas, ramificadas sólo en sus extremos, se denominaron células de oligodendroglía. Estas células se distinguen claramente de los astrocitos por sus pequeños cuerpos celulares en los que el núcleo ocupa una gran parte del volumen. La oligodendroglía se halla en la sustancia blanca y en la sustancia gris. La de la sustancia blanca, conocida como *oligodendroglía interfascicular*, es responsable de la formación de la vaina de mielina aislante alrededor de los axones del SNC, y las células de Schwann en el SN periférico. En el caso de las neuronas de los ganglios sensitivos y autonómicos, éstas son rodeadas por las células satélite. En la sustancia gris, la *oligodendroglía satélite* se halla frecuentemente en íntima relación con los cuerpos celulares.

2.2.3. *Células gliales radiales*

Descritas por primera vez al final del siglo pasado, han sido consideradas en la actualidad como un grupo especial de neuroglía que tiene una importancia considerable. Estas células aparecen durante el desarrollo encefálico para transformarse después en otros tipos gliales (por ejemplo, astrocitos) a medida que madura el cerebro. Son más frecuentes y se identifican más fácilmente en las especies de submamíferos. Muchas de estas células poseen una forma alargada, frecuentemente bipolar, con dos o más prolongaciones celulares importantes que se extienden a distancias relativamente largas a través del tejido nervioso y que terminan frecuentemente en las membranas superficiales o en las paredes de los vasos sanguíneos. Al menos hay dos tipos de glía radial que sobreviven en el cerebro adulto: las células de Müller y la glía de Bergmann. Las *células de Müller* se hallan en la retina y muestran una morfología y disposición características; son muy alargadas y se extienden por toda la distancia que existe entre las membranas limitantes interna y externa de la retina. La *glía de Bergmann* del cerebelo adulto de los mamíferos proyecta varias prolongaciones celulares alargadas a través de la capa molecular hasta la superficie interna de la membrana pial, donde forman pies terminales cónicos. Los cuerpos celulares de la glía de Bergmann están localizados en la capa de células Purkinje.

2.2.4. *Microglía*

Sus células se encuentran en todas las regiones del sistema nervioso central y destacan por sus núcleos pequeños y alargados y por la extraña forma de su cuerpo celular. Del citoplasma próximo a los polos del núcleo arrancan prolongaciones largas, que a su vez se ramifican y son portadoras en toda su superficie de prolongaciones muy finas y pequeñas de aspecto espinoso. En la sustancia gris las células de la microglía acompañan a los capilares sanguíneos formando largas series. Una característica funcional de las células de la microglía es su capacidad para el movimiento ameboide. Es particularmente característica la propiedad de *almacenar* lípidos, hierro, pigmentos y otras sustancias paraplasmaáticas en forma granular, esta cualidad se pone especialmente de manifiesto en los procesos degenerativos y durante la formación de la mielina. La microglía puede *redondearse* y transformarse en corpúsculos granulosos que *emigran* por sus *movimientos ameboides* y con la carga apresada. De aquí que se les pueda denominar células de arrastre o limpieza.

3. DESCUBRIMIENTO DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA DE LA MICROGLÍA. ALGUNAS INVESTIGACIONES RELEVANTES

Una vez encuadrada la microglía vamos a conocer más cosas acerca de ella. Algunos investigadores sospechaban que la microglía realizaba una función inmunitaria, pero hasta los años ochenta no se dispuso del material apropiado para comprobarlo. Esta idea surgió de la investigación que a comienzos del siglo XX realizó Pío del Río Hortega, discípulo de Santiago Ramón y Cajal. En 1919 Del Río había desarrollado una tinción con carbonato de plata, que permitió distinguir la microglía de las neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, en cortes de cerebro de mamíferos. A partir de entonces se dedicó durante más de un decenio a profundizar en la naturaleza de tales células, averiguando que la microglía aparecía en forma de cuerpos amorfos en el cerebro en desarrollo; luego se diferenciaban en formas muy ramificadas que colonizaban todas las regiones del cerebro y establecían contactos con neuronas y astrocitos, pero no entre sí. Además, cuando el cerebro sufría una grave lesión, respondían de manera espectacular. También observó que, en la reacción ante una herida incisiva, las células ramificadas retraían sus finas protuberancias para retornar a su conformación inmadura, redondeada. De esta manera, Del Río se dio cuenta de que en esta última etapa la microglía se asemejaba a los macrófagos, clase de leucocitos que como ya sabemos no se encuentran en el tejido cerebral. Además, también sabía que cuando los macrófagos percibían que algo estaba atacando al tejido o sufría una infección, éstos emigraban a las áreas afectadas, proliferaban y se hacían muy fagocíticos, es decir, se convertían en carroñeros, eliminadores de detritus, capaces de engullir y degradar microbios, células moribundas y otros materiales de desecho. Como consecuencia, hacia 1932 avanzó la idea de que la adopción de la forma redondeada de la microglía reflejaba una metamorfosis hacia el estado fagocítico, cumpliendo la misma función que los macrófagos del sistema inmunitario.

Como era de esperar las hipótesis de Del Río no recibieron demasiado apoyo, ya que se le criticó su método de tinción porque resultó ser poco fiable. Así, sin poder distinguir la microglía de las demás células con exactitud poco se podía averiguar sobre sus funciones y su manera de actuar. Pasó el tiempo hasta que en los años ochenta el grupo oxoniense de V. Hugh Perry inició estudios sistemáticos con anticuerpos monoclonales que se unieran a la microglía. Un anticuerpo monoclonal reconoce específicamente su antígeno, es decir, su proteína diana. De acuerdo con ello, Perry y sus colaboradores pensaron que si esos anticuerpos encontraban su diana en la microglía, podrían convertirse en una tinción adecuada. De este modo Perry pudo demostrar en 1985 que varios anticuerpos monoclonales preparados por otros grupos de investigadores podían cartografiar la microglía cerebral. A esta importante aportación se le sumó la llegada por entonces de métodos para mantener poblaciones puras de microglía en placas de cultivo, con lo que ya se podía examinar la actividad de estas células. Cabe destacar que el descubrimiento de Perry fue muy relevante porque además de «teñir» la microglía, respaldaba la hipótesis de la función de ésta en la defensa inmunitaria del sistema nervioso central. Además, varios anticuerpos que reconocen proteínas y sólo se dan en células del sistema inmunitario encontraron también su diana en la microglía. Más aún, algunos de los anticuerpos demostraban que las células se comportaban como macrófagos, los cuales son presentadores de antígenos, ya que trocean proteínas fabricadas por los microbios invasores y exponen sus fragmentos en hendiduras moleculares llamadas antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II. Esta exposición provoca el ataque por parte de las células inmunitarias adicionales. Así, entre 1985 y 1989, se comprobó que los anticuerpos monoclonales capaces de

engarzarse con los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase II solían enlazarse con la microglía. Semejante conducta revelaba que, contra la opinión dominante, la microglía producía antígenos de histocompatibilidad de clase II.

Los resultados con los anticuerpos encajaban con los obtenidos por el equipo de George W. Kreutzberg en el instituto Max Planck de Psiquiatría en Martinsried, quienes investigaron la capacidad macrofágica de la microglía cerebral de roedores en su encuentro con neuronas dañadas. Este grupo de investigadores también intentó comprobar la hipótesis de que las células microgliales parece ser que no se originan en los tejidos embrionarios que constituirán el sistema nervioso central, sino que llegan acompañando a los vasos sanguíneos que penetran en el tejido nervioso. En otras palabras, la microglía se origina fundamentalmente a partir del mesénquima, el tejido conjuntivo embrionario mesodérmico del cual proceden todas las capas de los vasos sanguíneos del cerebro y la médula espinal, incluyendo la adventicia. También se origina secundariamente a partir de células de la cresta neural que penetran en el sistema nervioso central junto con los vasos sanguíneos. Kreutzberg aplicó un método para resolver ambas cuestiones (la capacidad macrofágica de la microglía y su procedencia). Como punto de partida, se centró en las neuronas cuyos somas celulares no salían del cerebro, pero sí sus axones, que terminaban en los músculos. Inyectó una toxina en un lugar cercano a las terminaciones de los axones y dejó que se propagase por las neuronas hasta matarlas, pero sin dañar a los vasos sanguíneos. Esta maniobra aseguraba que cualquier célula con actividad macrofágica que respondiera a la lesión habría de residir en el tejido cerebral. Por último, examinó la región del cerebro que contenía los restos de las células nerviosas afectadas. El análisis del tejido de los animales de experimentación revelaba que la microglía emigraba hacia neuronas muertas, se multiplicaba y eliminaba las células inertes, quedando demostrada su capacidad macrofágica.

Así, los experimentos del grupo de V. Hugh Perry y George W. Kreutzberg han demostrado empíricamente que las células de la microglía se comportan como macrófagos en nuestro sistema nervioso, defendiéndonos de microorganismos peligrosos. Sin embargo, la microglía tiene otras funciones en las que ahora vamos a detenernos.

4. FUNCIONES DE LA MICROGLÍA

La microglía desempeña una función clave en el desarrollo del embrión porque puede segregar factores de crecimiento importantes para la formación del sistema nervioso central. No sólo eso, el feto genera muchas más neuronas y células de microglía de las que necesita. Así, con el transcurso del tiempo las células sin aprovechar mueren, y las células jóvenes de la microglía, que mantienen su aspecto inicial redondeado y sin ramificaciones, se encargan de eliminar las células muertas. A medida que el sistema nervioso central madura, la necesidad de eliminar células en grandes cantidades desaparece y las células de la microglía se diferencian hasta alcanzar un aspecto con abundantes ramificaciones. Esta conformación permite a las células mantenerse en estado de alerta. Menos conocidas, sin embargo, son otras funciones de la microglía en su estado de reposo, aunque se relaciona con la liberación de factores de crecimiento, que en esta etapa contribuirían a la maduración de las neuronas y a la supervivencia de la glía. Estas sustancias podrían incluir el factor de crecimiento de los fibroblastos y el factor de crecimiento de los nervios, dos proteínas que la microglía segrega en un medio de cultivo si se la activa. Sin embargo, hay otra hipótesis que tiene mayor

apoyo experimental y es que las células de la microglía en estado de reposo responden en cuestión de minutos ante los trastornos producidos en su microentorno y envuelven las células lesionadas. A continuación se explica cómo la microglía activada contribuye a la regeneración y plasticidad neural, es decir, uno de sus papeles beneficiosos.

5. ACTIVACIÓN DE LA MICROGLÍA

Muestran su entrada en actividad mediante la retracción de sus ramificaciones, otros cambios morfológicos, producción de proteínas no presentes en estado de reposo e incremento de la síntesis de proteínas que sólo fabrican en cantidades muy pequeñas. En este sentido, se potencia mucho la expresión de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad. También es importante mencionar la acción de los nucleótidos y nucleósidos extracelulares en situaciones de daño porque pueden estimular la síntesis de ADN y la proliferación de la microglía, astrocitos y células endoteliales. Cabe destacar que los nucleótidos y nucleósidos junto con ATP y otros componentes inducen a que haya un aumento de calcio en esas células, siendo los responsables de su activación, e incluso podrían actuar como sus reguladores endógenos además de serlo también para los oligodendrocitos.

<i>Tipo de célula</i>	<i>Agonista</i>	<i>Receptor</i>	<i>2º Mensajero</i>	<i>Función</i>
Microglía	ATP	P2X y P2Y	Aumento en calcio	Activación

La microglía activada libera factores de crecimiento polipeptídicos y citocinas (*citokines*) que estimulan la proliferación de células endoteliales capilares del cerebro y cambios reactivos en los astrocitos. De este modo, nucleótidos y nucleósidos pueden contribuir con todos sus efectos sobre las células mencionadas para producir cambios plásticos en ellas después de un trauma. Los astrocitos se hacen reactivos como respuesta a la acción de los nucleótidos y nucleósidos, factores de crecimiento polipeptídicos o una combinación de ambos, liberando *neurotrophins* y *pleiotrophins*. Estas proteínas tróficas son neuroprotectoras y minimizan la pérdida neuronal. Así, nucleótidos y nucleósidos activan a la microglía y astrocitos para que segregen factores de crecimiento polipeptídicos, iniciando los mecanismos de reparación. En otras palabras, hacen que crezcan nuevas neuritas, promueven la formación de nuevas sinapsis que puedan reemplazar la pérdida como resultado de una lesión, tiene lugar la astrogliosis (cicatriz formada por los astrocitos) y pueden remodelar circuitos cerebrales tras un trauma. Además, por sus acciones tróficas (guiar a las neuronas u otras células en el desarrollo embriológico, nutrición del tejido nervioso, etc.) los nucleótidos y nucleósidos pueden jugar un papel en el desarrollo del SNC. Sin embargo, la reacción glial juega un doble y contrapuesto papel. Por un lado, la glía juega un papel positivo en los eventos regenerativos post-lesión, como se ha mencionado anteriormente. Por otro, la reacción glial tiene un efecto negativo que se opone a la recuperación de funciones porque desafortunadamente las reacciones gliales a la lesión constituyen también un impedimento a la recuperación posterior, ya que la cicatriz glial hecha por los astrocitos suele considerarse como un obstáculo físico que limita la regeneración axonal, aunque algunos autores relativizan su importancia. En cualquier caso, la respuesta glial a la lesión puede tanto facilitar como dificultar la recuperación neuronal.

Se ha mencionado a la microglía activada y cabe destacar que la conformación de éstas células recién activadas tiene que ver con la arquitectura de la región donde moran. Si el área está llena de axones, las células se alargan y estrechan para acomodarse entre los cordones. Si hay espacio para maniobras, como es el caso en muchas zonas del cerebro, las células adquieren un aspecto arbustivo.

Las células no se tornan inmediatamente fagocíticas, pueden revertir al estado de reposo si la lesión es leve o reversible. Cuando el daño es grave y mueren neuronas, las células de la microglía comienzan a actuar como macrófagos fagocíticos en toda regla. Sin embargo, la actividad de la microglía puede contribuir, paradójicamente, a la muerte de las neuronas y este fenómeno es el que se va a tratar de explicar ahora porque tiene su implicación en algunas enfermedades neurológicas.

6. LA OTRA CARA DE LA MICROGLÍA

La sospecha de que la microglía podría contribuir a alteraciones neurológicas surgió tras el descubrimiento de que liberaba productos que coincidían con los emitidos por macrófagos fuera del sistema nervioso central. Algunas de estas sustancias son peligrosas para las células y si se producen en cantidades excesivas, matan las neuronas. El grupo de la investigadora Carol A. Kincaid-Colton, observó que cuando la microglía activada se expone, en cultivo, a determinados componentes bacterianos, las células, lo mismo que otros macrófagos, generan especies reactivas de oxígeno (cabe destacar que *PI -purinoceptor modulator propentofylline* inhibe la formación de oxígeno reactivo producido por la microglía. T. Neary, 1996) . Entre estas moléculas se encuentran el anión superóxido, el radical hidróxilo y el peróxido de hidrógeno. Al mismo tiempo que provocan alteraciones en membranas, proteínas y ADN de bacterias, pueden dañar células sanas.

Otros productos, potencialmente letales, fabricados por microglía y macrófagos en estado de gran activación son las proteasas, enzimas que digieren proteínas y podrían llegar a agujerear las membranas celulares. Debemos citar también dos citocinas, moléculas mensajeras del sistema inmunitario que pueden aumentar la inflamación. Estas citocinas son la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral, que colaboran en el reclutamiento de otros componentes del sistema inmunitario haciéndolos coincidir en el lugar de la lesión. La inflamación, que en general es la reacción de los tejidos vivos frente a cualquier agresión, consiste en una serie de cambios en los sistemas de microcirculación local del tejido conectivo para neutralizar y eliminar al agente nocivo y reparar el daño tisular ocasionado, puede ser importante en la eliminación de infecciones o un cáncer incipiente, pero puede producir efectos indeseados en células cercanas no infectadas. En estos casos de inflamación, el SNC responde movilizándolo a la microglía para concentrarla en las regiones del daño. Los macrófagos residentes en el tejido son activados por varios procesos patológicos, pero recientemente Leslie Sargent Jones (1996) ha observado que pueden dividirse mediante la actuación de los *integrins*, que son proteínas heterodiméricas de membrana. Este tipo de observación sugiere que la microglía activada emigra y se une en parte a los *integrins*, contribuyendo así a la muerte neuronal. Si se dan estas circunstancias, las citocinas dañan a las neuronas y el factor de necrosis tumoral ejerce efectos letales sobre los oligodendrocitos.

Aunque la microglía pueda sintetizar todas estas sustancias cuando se mantiene en un cultivo, no constituye una prueba de que también ataque al resto del cerebro. Según parece, el sistema nervioso mantiene bastante a raya a la microglía, obligándola a que sus secreciones más peligrosas no sobrepasen los límites, incluso cuando responden a una lesión o enfermedad; si así no fuera,

resultaría imposible sobrevivir porque la microglía está extendida por todo el SNC. Sin embargo, la investigación sobre ciertas alteraciones neurológicas sugiere que en algunos pacientes este riguroso control se relaja, bien porque exista un defecto en la misma microglía, bien porque algún otro proceso patológico arruine los frenos fisiológicos de las células. Procedamos ahora a explicar cómo actúa la microglía en algunas enfermedades neurológicas, tanto en beneficio como en perjuicio de la salud.

7. NEUROLOGÍA Y MICROGLÍA

Dentro de la medicina existe una especialidad que se encarga especialmente del estudio del sistema nervioso, y que recibe el nombre de neurología. El cuerpo humano forma un conjunto dentro del cual todas sus partes están estrechamente relacionadas entre sí, de manera que el trastorno de uno de sus órganos repercute en mayor o menor medida sobre todos los demás y sobre la psicología humana. La mayoría de las enfermedades suelen producir alteraciones psicológicas e incluso psicopatológicas, pero en el caso de las enfermedades neurológicas esta relación es aún más estrecha. Las enfermedades neurológicas, es decir, que afectan principalmente al sistema nervioso, son muy variadas, e incluyen tumores, degeneraciones y atrofias cerebrales, parálisis de los nervios periféricos, neuralgias, lesiones por traumatismo, infecciones e inflamaciones del sistema nervioso, etc. Se describirán enfermedades neurodegenerativas como son la desmielinización, que incluye la esclerosis múltiple entre otras, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, el infarto cerebral, y el sida. En ellas se describirá cómo actúa la microglía hiperactivada, con el fin de aplicar todo lo explicado anteriormente sobre ella en situaciones patológicas reales.

7.1. Enfermedades desmielinizantes

Las enfermedades desmielinizantes ocupan un lugar único en la neurología, derivado de su frecuencia y tendencia a afectar a adultos jóvenes, de la diversidad de sus manifestaciones, que suponen un desafío para los clínicos más expertos, y de la amplitud de cuestiones fundamentales en neurobiología, inmunología, virología y genética, que despierta su patogenia.

Estos trastornos comparten, como característica común, la inflamación y destrucción selectiva de la mielina del SNC. La inflamación puede precipitar el daño porque la vaina de mielina es principalmente destruida por la activación de macrófagos o microglía. Así, la microglía también interviene en las enfermedades desmielinizantes, pero todavía faltan más investigaciones en este aspecto. En cuanto a la evolución de estos trastornos, puede ser crónica (esclerosis múltiple) o aguda (encefalomielitis aguda diseminada y leucoencefalitis hemorrágica aguda). En el SN periférico suele quedar respetado. No existen pruebas específicas para las enfermedades desmielinizantes y su diagnóstico se basa en el conocimiento de los patrones clínicos peculiares de la lesión que producen en el SNC.

7.1.1. *Esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple, nombrada también esclerosis en placas o esclerosis diseminada, es una enfermedad de causa no muy bien determinada que destruye las vainas de mielina que cubren y protegen los axones de las neuronas, y que se caracteriza por la aparición intermitente y progresiva de numerosas o abundantes lesiones o placas diseminadas por diversas zonas del SNC. Un estudio

interesante es el de M. Dubois-Dalcq (1995) en el que se observó que la microglía y los astrocitos se encontraban en las placas en desmielinización, ello aporta una prueba de la participación de la microglía en la esclerosis múltiple. Esta enfermedad se puede manifestar con gran diversidad de síntomas neurológicos como pérdida de fuerza, alteraciones de la sensibilidad y de la coordinación de los movimientos o de los sentidos.

En cuanto a las causas, se piensa que hay una predisposición genética a padecerla, porque en los estudios epidemiológicos se ha constatado una incidencia superior entre familiares cercanos, sobre todo entre hermanos, aunque no exista esta relación entre padres e hijos. Se supone que sería necesaria la actuación de algunos factores externos sobre esta predisposición para que la enfermedad se presentara. Se ha sostenido la hipótesis de que el desencadenamiento del trastorno puede ser una infección vírica de larga evolución, adquirida durante la infancia o la adolescencia. Esta hipótesis es debida al hecho de que en los enfermos de esclerosis múltiple se ha detectado una gran cantidad de anticuerpos contra diversos virus, especialmente contra el virus del sarampión. Pero hasta ahora no se ha podido demostrar que ninguna infección causada por este virus sea capaz de producir una esclerosis múltiple. Por otro lado, se han encontrado muchos otros anticuerpos que no van dirigidos contra ningún virus. Por ello se cree que la esclerosis múltiple puede ser una enfermedad autoinmune, es decir, una enfermedad causada por una alteración del sistema inmunitario que produce anticuerpos contra el propio organismo, en este caso contra la vaina de mielina. Probablemente, las infecciones víricas podrían desencadenar la formación de los anticuerpos contra la propia mielina.

A través de este mecanismo autoinmune mencionado, o bien por otro mecanismo desconocido, en unas zonas determinadas de la sustancia blanca de SNC se produce una reacción inmunitaria con una gran acumulación de células del sistema inmunitario como son las células B y las células T, cuya reactividad coopera de múltiples formas con la microglía, y sus productos pueden generar inflamación en el SNC, con lo que esta reacción provoca una destrucción de los oligodendrocitos, que son las células que elaboran la vaina de mielina. Como consecuencia, hay un deterioramiento de la renovación de la mielina que se degenera y es ingerida por las células inmunitarias. Al perder la mielina, estas zonas cambian de color y producen placas de color gris rosado. Con el paso del tiempo, las placas proliferan de otras células como son los astrocitos, otras células de la neuroglía, y se produce una cicatrización que genera una esclerosis. Las lesiones se pueden localizar en una zona cualquiera del SNC pero lo hacen especialmente alrededor de los ventrículos laterales del cerebro, el nervio óptico, la protuberancia y los cordones laterales de la médula espinal.

La destrucción de la capa de mielina que envuelve los axones, un proceso nombrado desmielinización, altera la conducción de los impulsos nerviosos, en un grado diverso según la intensidad de la destrucción. Si la pérdida de mielina es total, la transmisión del impulso nervioso es completamente bloqueada en la zona afectada. Si la desmielinización es solamente parcial, los impulsos nerviosos se transmiten de una manera más lenta e irregular de lo que se considera normal. Por otro lado, las fibras parcialmente desmielinizadas, por el hecho de que pierden la protección de la mielina, son fácilmente alterables por cambios físicos o químicos. Así pues, los aumentos de temperatura o las modificaciones de la concentración de diversas sustancias que se extinguen en contacto con los axones pueden llegar a bloquear transitoriamente la conducción de impulsos nerviosos. Las alteraciones en la conducción nerviosa generan las manifestaciones de la enfermedad.

7.2. Demencias

7.2.1. *Enfermedad de Alzheimer*

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los ancianos de muchos países desarrollados. Se caracteriza por provocar demencia y otras alteraciones, pero nuestro objetivo radica en explicar cómo actúa la microglía. Así, una regulación alterada de la microglía podría intervenir también en la enfermedad de Alzheimer. En los cerebros de los enfermos de Alzheimer abundan las placas seniles: regiones anormales en las que depósitos de un fragmento de sustancia amiloide beta (una proteína) se mezclan con la microglía, astrocitos y las terminaciones de neuronas lesionadas. Se supone que estas placas contribuyen a la muerte de las neuronas que subyace en la merma de facultades mentales. Se desconoce de qué modo dañan las células nerviosas. Muchos atribuyen la causa a la sustancia amiloide beta. Para numerosos investigadores, la sustancia amiloide beta provoca las alteraciones a través de la microglía. Se sabe ya que las placas seniles portan altos niveles de intercelulina-1 y otras citocinas, sintetizadas por la microglía. Dicha concentración manifiesta que algo, tal vez la sustancia amiloide beta, fuerza a la microglía de las placas a entrar en un estado muy activado. Las células que se encuentren en ese estado liberarían, además, especies reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas, con lo que podrían causar destrozos en las neuronas.

La propia microglía podría contribuir a la formación de placas, según otros resultados. Al parecer, la microglía responde a las lesiones del SNC sintetizando un precursor de la sustancia amiloide, una molécula que, cuando se escinde, da lugar a la sustancia amiloide beta. Además, el estudio de células en cultivo ha demostrado que la interleucina-1 insta a otras células, entre las que posiblemente se cuenten las neuronas, a producir moléculas precursoras de la sustancia amiloide. Por último, las especies reactivas de oxígeno sintetizadas por la microglía activada promueven la agregación de los fragmentos de la sustancia amiloide.

Resulta fácil imaginar que, instalada la microglía en un estado hiperactivo, se cree un círculo vicioso. Si las células sintetizaran la proteína precursora de la sustancia amiloide, sus proteasas podrían cortar la molécula generando la sustancia amiloide beta. Al mismo tiempo, la interleucina-1 podría instar a otras células a fabricar también sustancia amiloide. Las especies reactivas de oxígeno podrían promover entonces la asociación de la sustancia amiloide liberada por la microglía o por las células vecinas. La formación de estos cúmulos podría, a su vez, dar lugar a la activación de nuevas células de la microglía, una mayor producción de sustancia amiloide, la formación de más placas, y así sucesivamente.

7.2.2. *Síndrome de Down*

En el cerebro de personas con síndrome de Down aparecen, mucho antes que en los pacientes de Alzheimer, numerosas placas seniles. Los cambios que se operan en ambas condiciones son muy similares. El grupo de Kincaid-Colton ha comenzado a explorar la posibilidad de que la microglía dañe el tejido cerebral de esos enfermos, tomando por animales de experimentación ratones portadores de un defecto genético análogo al responsable del síndrome de Down. La microglía de sus fetos es muy abundante y extraordinariamente reactiva; además, en los ratones desarrollados, libera especies reactivas de oxígeno, interleucina-1 y otras citocinas en cantidades elevadas.

7.2.3. *Infarto cerebral*

Las víctimas de un infarto cerebral podrían perder neuronas por culpa de un celo excesivo de su

microglía, según se desprende de experimentos realizados en ratas por el grupo de Streit. Cuando se obstruye un vaso sanguíneo importante que riega el prosencéfalo, el tejido cerebral dependiente de este vaso muere. En el curso de los días siguientes, mueren también ciertas neuronas de una parte del área que la rodea, la región CA1 del hipocampo. La microglía se activa escasos minutos después de haberse iniciado el infarto cerebral, mucho antes de que mueran las neuronas del hipocampo. (Esta activación se aprecia en los cambios morfológicos y en la intensidad de la tinción, ya que se trata de un estudio *in vitro*.) Quizá la microglía al sentir el peligro intente proteger las neuronas, iniciando o aumentando la secreción de factores de crecimiento capaces de restaurar las lesiones. Pero pudiera suceder también que la química alterada en la región acabe aflojando los frenos sobre el comportamiento de la microglía, impulsando las células hacia un estado en que ya serían peligrosas.

En cambio, en humanos la proliferación microglial se inicia alrededor del tercer o cuarto día. Existe sin embargo una controversia en cuanto al origen de la microglía reactiva, aunque estudios recientes en distintos modelos experimentales muestran que distintos grupos celulares pueden actuar como macrófagos optativos: así astrocitos, pericitos y células adventiciales. Las células microgliales que ya se encontraban en el tejido pueden activarse, pero la mayor proporción de macrófagos parece ser de origen exógeno, mas probablemente de naturaleza monocítica, de un modo semejante a lo que ocurre en otros órganos. Sea cual sea el origen los macrófagos fagocitan los restos celulares durante las próximas semanas y posteriormente desaparecen probablemente por el torrente circulatorio, aunque también se encuentran en pequeño número en ganglios linfáticos proximales.

7.2.4. Sida

Ya desde 1982 médicos e investigadores centraron su atención en la frecuencia y la gravedad de la deterioración del SNC en los enfermos afectados por el sida. En este sentido, se pueden diferenciar dos tipos de afecciones neurológicas: las debidas a las infecciones oportunistas y las directamente ligadas al virus de la inmunodeficiencia humana, HIV.

En cuanto a las primeras, la mitad de los casos se deben a un protozoo, el toxoplasma, el cual, por suerte, es un parásito bastante sensible a medicaciones específicas. La situación es más grave en los enfermos afectados de criptococosis cerebral, enfermedad infecciosa ligada con la presencia en el cerebro de un microorganismo. Ambas patologías infecciosas se acompañan de auténticos cuadros de debilidad y de demencia.

Pero los trastornos neurológicos debidos al HIV adquieren un perfil diferente. Desde los primeros casos, se observó que muchos pacientes presentaban trastornos de la consciencia, alerta y memoria, pero estas anomalías fueron atribuidas inicialmente a un estado depresivo. De hecho, un 10% de los individuos a los que se les había diagnosticado sida consultaban al médico primero que nada por trastornos neurológicos.

Aún se sabe poca cosa de los pacientes que no presentaban el síndrome pero que albergaban el virus. Ahora bien, cuando es declarado el sida los efectos del virus sobre el cerebro son devastadores. Al principio de la enfermedad se notan ciertos trastornos de la memoria y de la capacidad de concentración, así como ligeras confusiones mentales y lentitud de juicio. Al mismo tiempo, aparecen síntomas indicadores de defectos psicomotrices, como debilidad muscular, atonía o mala coordinación motriz. Normalmente, estos trastornos están asociados a una importante degradación de las estructuras cerebrales. Los ventrículos cerebrales están agrandados, al mismo tiempo que se

observan anomalías celulares, particularmente, células gigantes multinucleadas, también anomalías en las fibras nerviosas y degeneraciones en las partes motrices de la médula espinal.

Por lo que respecta a los niños, cabe destacar que a menudo nacen con ciertas atrofas nerviosas. Además, están afectados por una sorprendente calcificación de determinadas regiones cerebrales, concretamente los ganglios basales, fenómeno responsable, sin duda, de las anomalías en la maduración cerebral. Como consecuencia, los niños presentan muy pronto retrasos en relación al desarrollo psicomotor normal.

En el cerebro el virus se encuentra esencialmente en células multinucleadas anormales, el origen de las cuales no está suficientemente determinado. Pero también aparece en células de origen típicamente nervioso, como son los astrocitos y las propias neuronas. En cualquier caso, no se sabe muy bien el mecanismo por el cual el virus pasa de la sangre al cerebro, ni cómo es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, aunque en una publicación reciente (Jones, 1996) se sugiere que el VIH es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica desde el principio del proceso de infección, ya que posiblemente sea transportado dentro de células mononucleares infectadas, las cuales entran en el SNC gracias a los *integrins* (proteínas de membrana heterodiméricas mencionadas anteriormente), que actúan como mediadores del proceso de transmisión viral dentro del SNC.

De todos modos, lo que es cierto es que el virus penetra en las células nerviosas y perturba su fisiología, sea directamente, de forma parecida a como lo hacen los linfocitos T4, sea indirectamente, provocando, por ejemplo, una destrucción de mielina, induciendo a respuestas inflamatorias o autoinmunes anticerebrales, o incluso simplemente perturbando el funcionamiento de las células endoteliales de los vasos sanguíneos de las meninges. Aquí es donde interviene la microglía, cuya hiperactividad guarda relación con la demencia que sufren los sidosos. El virus de la inmunodeficiencia humana adquirida infecta a la microglía y se ha demostrado que esa invasión provoca en la microglía una producción elevada de citocinas inflamatorias y otras moléculas que son tóxicas para las neuronas.

8. CONCLUSIÓN

En este trabajo se ha tratado de explicar los mecanismos responsables de la inmunología del sistema nervioso, destacando como elemento principal la actuación de la microglía. Sin embargo, como se ha visto a lo largo de estas páginas, la microglía puede tanto favorecer como perjudicar a las neuronas y otras células del sistema nervioso. Esto se debe a que la microglía está destinada a funciones de protección, pero en ocasiones puede revelar una sorprendente agresividad cuando está hiperactivada. De manera que contribuye al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y a las demencias. Como consecuencia resultan lesionadas diversas zonas del sistema nervioso, quedando afectada la conducta. Así, los pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas y demencias pueden tener trastornos motores, pérdida de memoria, confusiones mentales, trastornos en la capacidad de concentración, lentitud de juicio y otros síntomas, que hacen que el sujeto ya no se comporte como antes de padecer la enfermedad.

Cabe destacar que la microglía cambia con la edad, como demuestra el despliegue creciente del antígeno principal de histocompatibilidad observado en las investigaciones. Este despliegue podría indicarnos que las inhibiciones normales interpuestas en el camino hacia un estado hiperactivo y peligroso se relajan con el tiempo. La relajación de estos controles promovería la destrucción

neuronal, con la merma consiguiente de memoria y progreso de la senilidad. Ahora bien, si la microglía ocupa un lugar central en la patogenia de enfermedades neurológicas, su inhibición específica sería de gran utilidad. Así, ha comenzado el ensayo experimental de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer. Para examinar la efectividad y la ausencia de efectos tóxicos, se está probando, en pequeña escala, un agente antiinflamatorio capaz de atenuar la hiperactivación de la microglía. También sería muy beneficioso aprovechar la vertiente protectora de estas células para potenciar la síntesis de factores de crecimiento.

En este sentido, es interesante mencionar la labor de Manuel Nieto-Sampedro en investigaciones con tumores cerebrales, la mayoría de los cuales son de células gliales. En 1988 descubrió que en el cerebro de los mamíferos hay sustancias que inhiben la mitosis, o división celular, de la glía. Son las llamadas neurostatinas. Más recientemente, colaborando con J. Abad Rodríguez, purificaron esas sustancias inhibitoras y comprobaron que además de bloquear el proceso de división de la glía normal, impiden la mitosis de células gliales malignas. En paralelo con esta línea de trabajo, diseñaron, sintetizaron y ensayaron en colaboración con investigadores del equipo de carbohidratos del Instituto de Química Orgánica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, un grupo de oligosacáridos (polímeros de sacarosa) de poder inhibitor y estructura similares a la del inhibidor natural. Uno de esos compuestos sintéticos se ha ensayado en ratas a las que se les transplantó tumores de glía. Para la sorpresa de estos investigadores, el oligosacárido no sólo retardó la progresión del tumor (metástasis), sino que lo destruyó, sin que quedaran afectadas las células gliales normales. En su opinión, el inhibidor sintético provoca la aniquilación selectiva de la glía tumoral mediante la activación de las células asesinas, pertenecientes al sistema inmunitario. El interés de esa línea de investigación y de los hallazgos obtenidos es evidente, si caemos en la cuenta de que no existen métodos terapéuticos contra los cánceres de glía. La profundización debería ir encaminada al diseño y síntesis de una nueva serie de fármacos dotados de actividad antimiótica y antimetastática alta, específica y metabólicamente estables.

Investigaciones centradas en el campo de estudio de la glía y, como perteneciente a ella, la microglía, son necesarias para evitar la degeneración de las neuronas y bloquear a la microglía en sus estados de hiperactivación. En parte, esto podría resolverse sintetizando fármacos antiinflamatorios. De esta manera se conseguiría un gran avance en el tratamiento de algunas enfermedades neurológicas.

9. BIBLIOGRAFÍA

- BAHEN, E. y otros (1995): «Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans», *Psicosomatic Medicine*, vol. 57, nº 4. 366-372.
- BARGMANN, W. (1981): *Histología y anatomía microscópica humanas*, Barcelona, Espaxs, 4ª ed.
- BARROSO, J.(1994): «Recuperación de funciones» en BARROSO, J. y C. JUNQUÉ: *Neuropsicología*, Madrid, Síntesis Psicología.
- BLOUNT, J. B. y otros (1995): «Immunobiology of neural transplants and functional incorporation of grafted dopamine neurons», *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 18, nº 1, 48-49.
- BRADFORD, H. F. (1988): «Células Gliales: Células de soporte mecánico y funcional del sistema nervioso» en BRADFORD, H. F.: *Fundamentos de Neuroquímica*, Barcelona, Labor.
- COLACO, C. (1995): «Glycation in neuropathies», *Trends in Neuroscience*, vol 18, nº 8.
- COOPER, M. D. y A. R. LAWTON (1974): «El desarrollo del sistema inmunitario», *Investigación y ciencia*, noviembre.
- DALKVIST, J. y otros (1995): *Psicosomatic Medicine*, vol. 57, nº 2, 127-137.
- DUBOIS-DALCQ, M. (1995): «Regeneration of oligodendrocytes and myelin», *Trends in Neurosciences*, vol 18, nº 7, 289-290.
- FRANKLIN, R. y W. BLAKEMORE (1995): «Glial-cell transplantation and plasticity in the O-2A lineage-implications for CNS repair», *Trends in Neurosciences*, vol 18, nº 3, 151-156.
- HANNAN, A. J. (1995): «Trinucleotide-repeat expansions and neurodegenerative diseases», *Trends in Neuroscience*, vol 18, nº 10.
- JONES, L. S. (1996): «Integrins: possible functions in the adult CNS», *Trends in Neuroscience*, vol 19, nº 2, 68-72.
- JUNQUÉ, C. y M. JURADO (1994): *Envejecimiento y demencias*, Barcelona, Martínez Roca.
- KAPLAN, R.M. y otros (1995): «Validity of the quality of well-being scale for persons with human immunodeficiency virus infection», *Psicosomatic Medicine*, vol. 57, nº 2, 138-147.
- NEARY, T. y otros (1996): «Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells», *Trends in Neuroscience*, vol 19, nº 1, 13-18.
- NETTER, F. H. (1987): *Sistema Nervioso: Anatomía y Fisiología*, tomo 1.1, Barcelona, Salvat.
- PERES SERRA, J. (1981): *Enfermedades vasculares del cerebro*, Barcelona, Sandoz.
- SCHACHNER, M. y R MARTINI (1995): «Glycans and the modulation of neural-recognition molecule function», *Trends in Neuroscience*, vol 18, nº 4, 183-191.
- POLICH, J.y otros (1992): «P300 in multiple esclerosis: a preliminary report», *International Journal of Psychophysiology*, vol. 12, nº 2, 155-163.
- ROITT, I. y otros (1993): *Inmunología*, Barcelona, Ediciones científicas y técnicas.
- SCOLDING, N. y H. LASSMANN (1996): «Demyelination and remyelination», *Trends in Neuroscience*, vol 19, nº 1.
- SELKOE, D. J. (1992): «Proteína amiloidea y enfermedad de Alzheimer», *Investigación y Ciencia*, enero.
- SOLER, C. (1990): *Sistema Inmunitari i Sida*, Valencia, Universidad de Valencia.
- STICHEL, C. C. y H. W MÜLLER (1995): «Regenerative failure in the mammalian CNS», *Trends in Neuroscience*, vol 18, nº 3.
-

STREIT, W. y C. KINCAID-COLTON (1996): «El sistema inmunitario del cerebro», *Investigación y Ciencia*, enero 16-21.

THEORELL, T. y otros (1995): «Social support and the development of immune function in human immunodeficiency virus infection», *Psychosomatic Medicine*, vol. 57, nº 1, 32-36.