

LA ADAPTACIÓN DE LAS CÉLULAS GLIALES: UNA PERSPECTIVA EVOLUTIVA

JORGE E. DUQUE PARRA^{1,2,3*} Y LUKAS TAMAYO ORREGO^{1,3}

Resumen

La evolución glial permanece desconocida, aunque este proceso debió requerir adaptaciones al medio interno del sistema nervioso y a necesidades funcionales en el neuroeje de cada especie. Como objetivo se sustenta la hipótesis de la importancia funcional y adaptativa de la glia, fundamentada en la multiplicidad funcional astrocitaria. El número de células gliales aumenta de forma paralela con la complejidad encefálica, debido posiblemente a activación de nuevos genes asociados con la formación de tipos celulares diferentes; este aumento celular se pudo deber principalmente a la expansión de la población astrocitaria. Se infiere, por tanto, una gran importancia funcional y adaptativa para la glía, supuesto reforzado por la complejidad funcional astrocitaria.

El predominio de un tipo neuroglial u otro depende de las características morfológicas y fisiológicas encefálicas; en cerebros con parénquima más grueso hay predominio astrocitario sobre glía ependimaria. Existe una correlación directa entre expansión de neocorteza y número de astrocitos. La explicación más satisfactoria es que el elevado gasto energético de las neuronas hace necesario incrementar la población astrocitaria, estrategia adaptativa del sistema nervioso esencial para el sustento metabólico del sistema nervioso. En conclusión, la tendencia filogénica hacia la especialización neuronal debió depender de la aparición, aumento y adaptación del número de células gliales, posiblemente debido a la incapacidad de las neuronas para suplir sus necesidades energéticas por sí mismas. La separación funcional inicial debió permitir a las neuronas especializarse más en la neurotransmisión, mientras los astrocitos se adaptaban a las demandas metabólicas de las nuevas funciones neuronales.

Palabras clave: adaptación, glia, filogenia.

GLIAL CELLS ADAPTATION: AN EVOLUTIONARY PERSPECTIVE

Abstract

Glial evolution still remains unknown, although this process should had required adaptations to the internal medium of the nervous system and to functional needs in the neuroaxis of each species. The hypothesis of the functional and adaptive importance of glia, based on the astrocytary functional multiplicity is supported here as the main objective. The number of glial cells increases in parallel with the encephalic complexity due to a possible activation of new genes associated with the formation of different cellular types; the reason for this cellular

¹ Departamento de Ciencias Básicas, Programa de Medicina, Universidad de Caldas, Manizales.

² Departamento de Ciencias Básicas Biológicas. Universidad Autónoma de Manizales, Manizales.

³ Grupo Neurociencia de Caldas, Manizales.

* Correspondencia: jduqueparra@yahoo.com.mx

Dirección postal: Cra 9C 7A-48, Manizales.

Recibido: Noviembre 9 de 2006. Aceptado: Noviembre 27 de 2006.

growth could be, mainly, the expansion of the astrocytary population. A great functional and adaptive importance for glia is therefore inferred, assumption reinforced by the astrocytary functional complexity.

The predominance of a neuroglial type depends on the encephalic morphological and physiological features; brains with thicker parenchyma have astrocytary predominance over ependymary glia. There is a direct correlation between the expansion of the neocortex and the number of astrocytes. The best explanation for this is that the high energetic cost of the neurons causes an increase in the astrocytary population; which constitutes an adaptive strategy of the nervous system for its metabolic support. In short, the phylogenetic tendency towards the neuronal specialization should have depended on the emergence, growth and adaptation of the number of glial cells, it may possibly due to the inability of neurons to supply their energy needs by themselves. The initial functional divergence should have allowed the neurons to specialize more in the neurotransmission, while the astrocytes adapted to the metabolic demands of the new neuronal functions.

Key words: adaptation, glia, evolution, phylogeny.

Introducción

Todas las especies, incluida la humana, cuando se enfrentan con alternativas medioambientales se ven obligadas por la selección natural a adaptarse, mas los organismos que dejan abiertas todas las opciones tienden a desaparecer; así, el exceso de generalización es un error evolutivo y el de excesiva especialización también. Por ello, la naturaleza plantea una especie de dilema a la vida: hallar el equilibrio óptimo para encontrar un camino intermedio entre el exceso de especialización y el exceso de generalización (1). Este dilema se puede extrapolar a la especialización y adaptación de ambientes locales como es el caso del medio interno en el parénquima encefálico, con sus dos únicos tipos celulares: las neuronas y la glia (2).

Para asociar estos elementos debemos tener una aproximación evolutiva del entorno; así, después del período Ediacariense se han encontrado tanto algas eucariotas como cianobacterias que secretaban esqueletos regulares de carbonato de calcio sobre sus superficies orgánicas, en respuesta a las circunstancias adversas (3) medioambientales. Se trata de un claro indicativo de que las condiciones medioambientales pudieron ejercer influencia sobre los transductores sensoriales, que a la larga requirieron de mejorar las adaptaciones intracelulares. Por lo tanto, desde épocas tan pretéritas, los seres unicelulares ya eran aptos para sentir el medio y

responder a él y, en esta necesidad, se ha situado el origen del sistema nervioso (4). Esta capacidad de adaptación se refinó con la aparición de los metazoarios, hecho que permitió la aparición de sistemas nerviosos más complejos para responder al entorno. A medida que se fueron haciendo más complejos estos sistemas nerviosos, aparecieron diversos tipos celulares, entre ellos las interneuronas y las células gliales, éstas últimas fundamentales en el desarrollo, maduración, migración, reproducción y funcionamiento de las neuronas (5).

En la adaptación al medio, por diversos procesos de adaptación a los cambios medioambientales, la evolución "inventó" los órganos sensoriales (6) y las neuronas asociadas con ellos. En algún momento de la historia evolutiva hicieron su aparición las células gliales, consideradas ahora como "ayudantes" de las neuronas, que cada vez presentaban funciones más especializadas. La evolución de las células gliales permanece aun en la oscuridad, aunque su proceso evolutivo necesariamente debió requerir adaptaciones al medio interno (extracelular) del sistema nervioso periférico y central, el cual conservó características de constancia, sólo cambiables con el paso del tiempo. Aunque todo indica que los genes no se fían de las adquisiciones conductuales de individuos fugaces, parecen fiarse más de la aventura del azar mutante frente al universo siempre dispuesto a cambiar (7), pero no de forma rápida, para el caso del medio interno.

Hay pocas especulaciones de cómo podría haber ocurrido eso millones de años atrás; una posibilidad es que las células gliales surgieron de un eventual resultado de actividad de las neuronas en los invertebrados, mecanismo que proveyó una fuerte retroalimentación sensorial y motora.

Para poder reconstruir la historia filogenética –incluida la de la glia– se requiere de una serie de evidencias corroborativas y del análisis de algunos sistemas de caracteres, desde ejemplares de algunos linajes disponibles como exámenes factibles (8), debido a que en general –se exceptúan los endomoldes de *Archeopterix* litográfica y otras pocas especies del período jurásico–, no hay fósiles de sistemas nerviosos. Así, la evolución y consecuentemente la adaptación celular y de la especie, podría ser deducida por comparación entre grupos taxonómicos diferentes (9).

Uno de estos exámenes factibles es el que indica que las células gliales exceden en número a las neuronas, pues su papel en el sistema nervioso requiere de una buena cantidad y de muy buena calidad (5); además, desde la perspectiva filogenética, se sabe que las células gliales incrementan su número, constituyendo el 25%, 65% y 90% de las células del cerebro del invertebrado *Drosophila melanogaster* y de mamíferos como roedores y el *Homo sapiens sapiens* respectivamente (10). Este incremento progresivo en el número de células gliales indica que la anatomía básica de la constitución glial ha cambiado significativamente (11), cambios que se deben reflejar en la actividad fisiológica para una efectiva adaptación al medio interno.

Los primeros vertebrados terrestres –los primeros tetrápodos que aparecieron en el paleozoico– debieron presentar ya múltiples tipos de células gliales, similares a los que conocemos hoy en día, y que fueron el resultado de la adaptabilidad de las neuronas en los invertebrados. Este es un ejemplo con el que se puede ver que la evolución construye sobre lo que ya había antes, generalmente a base de pequeños pasos (12). En el mismo sentido, la expresión de los genes en el tubo neural está altamente conservada entre los ascidios y embriones de vertebrados, tanto, que el tubo neural de ascidios tiene comparables patrones de expresión de genes con el sistema nervioso central de los vertebrados, lo que implica un patrón básico

molecular constitutivo del sistema nervioso de los cordados desde fechas anteriores en la evolución del cerebro (13). Esto se debió, muy posiblemente, a una activación de nuevos genes asociados con la formación de especies celulares diferentes, en este caso de las células gliales. Lo anterior concuerda con que en *Drosophila melanogaster*, la mutación de un único gen conduce a la agenesia glial y a la sobreproducción de neuronas (10). Sin embargo, establecer un momento en la escala evolutiva en el cual apareció la primera especie con células gliales es difícil.

De lo anterior se percibe una adaptación en la escala evolutiva de forma algo primitiva, pero muy dicente del éxito de adoptar este mecanismo por especies “superiores” como los vertebrados. En este sentido, es muy interesante preguntarse ¿cómo las células gliales aumentan la eficacia biológica de los organismos que las portan?

La selección natural, con su constante “invención” o “reinención” de formas y estrategias, ha trabajado a lo largo de millones de años para incrementar las posibilidades de supervivencia de los grupos. El mantenimiento y refinamiento del complejo neurona-glia, que parece haberse mantenido en las diversas especies animales que pueblan la tierra y que se han podido sostener adecuadamente, es, al parecer, una adaptación que aumenta significativamente la eficacia biológica de los organismos que lo llevan. Este sistema necesariamente surgió después de la aparición de los metazoarios y su génesis y consistió en adaptar nuevos grupos celulares a esta maquinaria de especializaciones celulares que simulaban un medio externo al interior del organismo –el medio interno–. Es de suponer que en los primeros metazoarios no hubo modificaciones notables entre neuronas y células gliales en el sistema nervioso, pero las diferencias fueron aumentando con el paso del tiempo en la evolución.

Lo anterior permite inferir una gran importancia funcional para las células gliales, principalmente en organismos evolutivamente más complejos, permitiendo que las células más excitables del sistema nervioso sobrevivan y desempeñen a cabalidad sus múltiples, importantes y necesarias funciones (5). Considérese entonces ¿cuáles pueden ser las necesidades que hacen imperioso el aumento pro-

gresivo en el número de células gliales a medida que aumenta el tamaño cerebral?

Ontogenia

Tanto las neuronas como la macroglía (astrocitos, oligodendrocitos y endoteliales) provienen de las células del neuro-ectodermo del tubo neural (5,14). Hay evidencia de que la zona ventricular de primates humanos y no humanos presenta dos poblaciones de células madre, una glial y otra neuronal. A partir de la zona ventricular, estos tipos celulares migran de forma excéntrica hacia la parte periférica del tubo neural (15). Se trata de la glía radial (GR) la cual sirve de guía para la migración de neuronas y células gliales jóvenes (16), pero no se sabe cuál es el destino de estas células una vez han cumplido su función. Algunas investigaciones demuestran que una parte de la GR se transforma en astrocitos, otra en oligodendrocitos y otra muere por apoptosis (17, 18). La desaparición de la GR se correlaciona con la emergencia de astrocitos en algunas regiones encefálicas, hecho que sugiere que la GR es filogenéticamente más antigua que la glía no endotelial (astrocitos en aves y mamíferos). Por ejemplo, la glía de Bergmann en el cerebelo y la glía de Müller en la retina, son consideradas morfológica y funcionalmente como astrocitos especializados provenientes de la GR (19,20). Se piensa que las necesidades funcionales específicas de cada especie son los factores fundamentales que llevan a la GR a transformarse o a permanecer en la vida adulta. ¿Es posible que la tendencia de la GR a la transformación que puede observarse en la ontogenia se aplique a procesos filogenéticos? y ¿qué factores se correlacionan con una elevada población astrocitaria?

Filogenia

Algunos autores sugieren que las necesidades funcionales de los sistemas nerviosos determinan la arquitectura celular y la distribución de las poblaciones celulares. En organismos con paredes cerebrales gruesas y ventrículos pequeños como aves y mamíferos, predominan las células no endoteliales sobre la glía radial (21). Adicionalmente, la arquitectura capilar está dispuesta en redes. En cambio, en organismos como las lampreas

(*Lampetra sp*), con paredes cerebrales delgadas, ventrículos grandes y capilares en forma de *loops*, predomina la glía radial sobre la no endotelial. Esto ha llevado a la concepción de que las células no endoteliales se derivan evolutivamente de la glía radial, como ocurre durante los procesos ontogénicos (17). No obstante, en los *Myxinoidea*, organismos más antiguos que las lampreas con cerebros de características similares a los mamíferos, predomina la glía no endotelial. Esto quiere decir que el predominio de cierto tipo de célula glial en el encéfalo no está determinado por el orden de aparición de la especie en la escala evolutiva, sino, por la macro-arquitectura encefálica. Si a grandes rasgos, el tamaño del SNC está determinado por las necesidades impuestas por el medio ambiente (22), se puede inferir que el predominio de determinado tipo neuroglial depende del medio ambiente.

Pero, ¿qué hace necesario que en los cerebros con paredes cerebrales gruesas predomine la glía no endotelial?. El *Homo sapiens sapiens* por ejemplo, contiene el mayor número de astrocitos con respecto a la población neuronal en la escala filogenética. Estas mediciones se expresan como la razón glía-neurona y los valores más altos se encuentran entre los primates y homínidos, siendo la relación más alta la encontrada en la corteza prefrontal del ser humano (23). Se cree que el origen de esto radica en el elevado consumo energético de la corteza cerebral de las especies mencionadas (24). Este aspecto es concordante con el hecho de que los astrocitos responden a factores tróficos y a neurotransmisores asociados a la actividad neuronal (25,26) y a que hacen de interfaz entre los capilares cerebrales (suministro energético) y las neuronas (5,27); por ello, la densidad glial da un indicativo de la demanda metabólica neuronal. Por tanto, el incremento en el número de células gliales se correlaciona directamente con el aumento de tamaño de la corteza cerebral. Este incremento se produce a expensas de los astrocitos y tiene implicaciones eminentemente energéticas.

Conclusiones

La tendencia filogénica hacia la especialización neuronal debió determinar el surgimiento, aumento y adaptación en el número de células

gliales durante la evolución, así como una obvia separación funcional entre estos tipos de células del parénquima cerebral. La aparición de la glia facilita y aumenta la velocidad de la especialización neuronal; esto hace necesario que las células gliales adopten algunas funciones metabólicas y homeostáticas que las neuronas “descuidan” en el proceso de especialización. Debido a que la adaptación de cada organismo al medio ambiente determina la macro-arquitectura del sistema nervioso central y que las necesidades energéticas del parénquima cerebral se reflejan en la arquitectura glial, la morfología del SNC se refleja también en las subpoblaciones gliales, así como las características anatómicas y fisiológicas de las células gliales en el encéfalo de cualquier organismo, dan información acerca de su adaptación al medio interno.

Theodosius Dobzhansky, uno de los autores de la síntesis neo-darwiniana del primer tercio del siglo pasado, anotó que la “evolución es un cambio de la composición genética de las poblaciones” (28) de manera análoga para la adaptación, ésta es un cambio de la composición molecular de las células que no varía en una especie pues el medio interno es constante, por lo tanto, sólo se verifica con el paso de muchas generaciones y ello es sustancial con la evolución.

Referencias

- Sagan C, Druyan A. Sombras de antepasados olvidados. 1 edición. Barcelona: Planeta; 1993.
- Duque JE. Células nerviosas: glia (Células ependimarias son glia) y neuronas únicamente. *Rev de Neurol*. 2003;37:199-200.
- Sepkoski JJ. Fundamentos la vida en los océanos. En: Jay S, editor. El libro de la vida. Barcelona: 1 edición; 1993. p. 37-64.
- Humphrey N. Una historia de la mente: la evolución y el nacimiento de la conciencia. 1 edición. Barcelona: Gedisa; 1995.
- Duque JE, Morales G, Moscoso G. La neuroglia. *Rev Méd Risar*. 2000;6:29-35.
- Llinás RR. El cerebro y el mito del yo. El papel de las neuronas en el pensamiento y el comportamiento humanos. 1 edición. Bogotá: Grupo editorial Norma; 2003.
- Delgado J. ¿Para qué mover los ojos si y movemos la cabeza?. Un ensayo sobre los distintos aspectos del comportamiento motor. *Arbor*. 1996;602:11-41.
- Janies D, DeSalle R. Development, evolution, and co-roboration. *The Anatomical Record (New Anatomist)*. 1999;257:6-14.
- Baker R, Gilland E. The evolution of hindbrain visual and vestibular innovations responsible for oculomotor function. En: Bloedel JR, Ebner TJ and Wise SP, editors. The acquisition of motor behavior in vertebrates. First edition. Cambridge: The MIT Press; 1996. p. 29-54.
- Pfrieger FW, Barres BA. What the fly's glia tell the fly's brain. *Cell*. 1995;83:671-4.
- Stebbins WC. The acoustic sense of animals. 2 edition. Cambridge: Harvard University Press; 1983.
- Crick F. La búsqueda científica del alma. Una revolucionaria hipótesis para el siglo XXI. 1 edición. Madrid: Dedate Pensamiento; 2000.
- Meinert Zhagen IA, Okamura Y. The larval ascidian nervous system: the chordate brain from its small beginnings. *Trends in Neurosci*. 2001;24:401-10.
- Rakik P. Setting the stage for cognition: Genesis of the primate cerebral cortex. In: Gazzaniga M, editor. The new cognitive neurosciences. Cambridge: MIT Press; 1999. p. 7-21.
- Álvarez A, Lois C. Mecanismos de desarrollo y plasticidad del sistema nervioso central. In: de la Fuente R y Álvarez-Leefmans FJ, editores. *Biología de la Mente*. México DF: Fondo de Cultura Económico; 1999. p. 105-136.
- Carlson N. Fisiología de la conducta. 1 edición. Barcelona: Ariel Neurociencia; 1998.
- Culican S, Baumrind NL, Yamamoto MY, Pearlman AL. Cortical radial glia: identification in tissue culture and evidence for their transformation to astrocytes. *Jour of Neurosc*. 1990;10:684-92.
- Raff MC, Miller RH, Noble M. A glial progenitor cell that develops in vitro into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium. *Nature*. 1983;303:390-6.
- Rakik P. Developmental and evolutionary adaptations of cortical radial glia. *Cere Cort*. 2003;13:541-549.
- Robinson SR, Dreher Z. Müller cells in adult rabbit retinae: morphology, distribution and implications for function and development. *Jou of Comp Neurol*. 1990;292:178-192.
- Wicht H, Derouiche A, Korf HW. An immunocytochemical investigation of glial morphology in the pacific hagfish: radial and astrocyte-like glia have the same phylogenetic age. *Journal of Neurocytology* 1994; 23: 565-76.
- de Winter W, Oxnard CE. Evolutionary radiations and convergences in the structural organization of mammalian brains. *Nature*. 2001;409:710-4.
- Sherwood, Stimpson CD, Raghanti MA, Wildman DE, Uddin M, Grossman LI, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103:13606-11.
- Haydon PG. Glia: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosc*. 2001;2:185-93.
- Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science*. 2002;298:556-62.
- Parri R, Crinelli V. An astrocyte bridge from synapse to blood flow. *Nature Neurosc*. 2003;6:5-6.
- Leith B. El legado de Darwin. 2 edición. Barcelona: Salvat editores S.A; 1987.