Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Lic. en Kinesiología y Fisiatría

Año 2024
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Revisión sistemática sobre los mecanismos plásticos de las células gliales relevantes para la rehabilitación

Plastic mechanisms of glial cells relevant to rehabilitation: A systematic Review

Alumno:

Lucas Alamo
LucasEmanuel.Alamo@Alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcos Horacio Russo
Marcos.russo@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Revisión sistemática sobre los mecanismos plásticos de las células gliales relevantes para la rehabilitación

Plastic mechanisms of glial cells relevant to rehabilitacion: A systematic review

Autores: Alamo LE, Russo MH

Resumen

Antecedentes: Las células gliales han sido descriptas a lo largo del siglo XIX por varios autores e históricamente se les ha adjudicado un rol meramente de sostén. Sin embargo, en la actualidad, existe un claro consenso de que los efectos de la plasticidad del SNC no están restringidos únicamente a las neuronas. Por el contrario, las células gliales también pueden refinar su funcionamiento y, en consecuencia, el de las redes neuronales como mecanismo adaptación a los factores ambientales. El presente trabajo tiene como objetivo mencionar los mecanismos plásticos de las células gliales descriptos hasta la fecha en la bibliografía señalando su relevancia para la neurorrehabilitación. **Objetivos:** El objetivo del estudio es realizar una revisión sistemática que resuma los mecanismos plásticos descriptos hasta la fecha de las células gliales con el fin de identificar los más relevantes para el proceso de neurorrehabiltiación. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed. Fueron considerados para realizar el presente trabajo los estudios de revisión, cuya antigüedad no mayor a 10 años, describieran los mecanismos plásticos de las células gliales. **Resultados:** La búsqueda produjo un total de 87 artículos, de los cuales 46 fueron excluidos por no cumplir con los criterios necesarios. La muestra total para la realización de este trabajo es de 48 publicaciones. **Conclusión:** El análisis realizado evidencia la gran variedad de mecanismos plásticos ligados a las células gliales recientemente estudiados y la necesidad de profundizar en dichas investigaciones para poder refinar los procesos de neurorrehabiltiación. **Palabras Clave:** Plasticidad, Neuroplasticidad, Neuroglia, Neurorrehabilitación.

Abstract

Background: Glial cells have been described throughout the 19th century by several authors and historically they have been assigned a merely supportive role. However, there is now a clear consensus that the effects of CNS plasticity are not restricted to neurons. On the contrary, glial cells can also refine their functioning and, consequently, that of neuronal networks as a mechanism of adaptation to environmental factors. The objective of this work is to mention the plastic mechanisms of glial cells described to date in the literature, pointing out their relevance for neurorehabilitation. **Objectives:** the objective of the study is to carry out a systematic review that summarizes the plastic mechanisms described to date in glial cells in order to identify the most relevant ones for the neurorehabilitation process. **Materials and Methods:** An exhaustive search was performed in PubMed. Review studies, no older than 10 years, that described the plastic mechanisms of glial cells, were considered for carrying out this work. **Results:** The search produced a total of 87 articles, of which 46 were excluded for not meeting the necessary criteria. The total sample for carrying out this work is 48 publications. **Conclusion:** The analysis carried out shows the great variety of plastic mechanisms linked to glial cells recently studied and the need to deepen these investigations in order to refine neurorehabilitation processes. **Keywords:** Plasticity, Neuroplasticity, Neuroglia, Neurorehabilitation.

Introducción

Las células gliales fueron descriptas a lo largo siglo XIX por varios científicos, incluidos; Rudolf Virchow, Santiago Ramón y Cajal y Pío del Río-Hortega. En aquella época se sugirió que cumplían únicamente una función de sostén, así como lo señala su nombre original "NervenKitt" (termino alemán para "pegamento de los nervios")(1).

Actualmente el razonamiento científico-medico sobre el sistema nervioso esta esencialmente basado en nuestro conocimiento de la estructura y función de las neuronas. Sin embargo, existen tantas células gliales como neuronas en el cerebro humano y la complejidad de los atrocitos aumenta a lo largo de la escala evolutiva, lo que sugiere su participación en funciones cerebrales y del comportamiento humano(2).

Según Bellamy et al (3) en las últimas décadas, nuestra comprensión del rol de las células gliales ha ido cambiando. Hoy en día, existe un claro consenso de que todos los tipos de células gliales pueden detectar y responder a una amplia gama de neurotransmisores, hormonas, citoquinas y factores tróficos. Por lo tanto, poseen un rol activo en la neurofisiología.

Queda claro entonces que la propiedad intrínseca del SNC de alterar su estructura y función en base a factores ambientales permitiendo el aprendizaje, la consolidación de la memoria y el refinamiento de sus circuitos, se manifiesta tanto en la población neuronal como en la población de células gliales, aunque con distintos mecanismos. En este sentido Pease et al (4) señala que los efectos y efectores de la plasticidad del SNC no están restringidos únicamente a las neuronas. Por el contrario, los factores ambientales también modifican las células gliales con el fin de refinar el funcionamiento de las redes neuronales.

Actualmente la expectativa de vida es la más alta de nuestra historia. Sin embargo, esto no va de la mano con la calidad de vida, por el contrario, la prevalencia de factores de riesgo como el sobrepeso, hipertensión, diabetes, etc… aumenta más cada año y están asociados a padecer patologías potencialmente invalidantes En este sentido, Virani et al (5) señalo que, durante 2018, solo en estados unidos, 795.000 personas sufrieron un accidente cerebro vascular. Esta representa la principal causa de discapacidad a largo plazo dejando secuelas como: Síndrome doloroso, afección pseudobulbar, déficit cognitivo, epilepsia, marcha inestable, caídas y fracturas.

Resulta necesario profundizar en nuestros conocimientos de los mecanismos plásticos del SNC para de esta manera perfeccionar nuestros métodos de rehabilitación y poder dar respuesta a una problemática que va en aumento.

Materiales y métodos

El presente trabajo es una revisión sistemática

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed utilizando la siguiente expresión basada en términos MESH: (("Neuronal Plasticity/etiology"[Mesh] OR "Neuronal Plasticity/genetics"[Mesh] OR "Neuronal Plasticity/immunology"[Mesh] OR "Neuronal Plasticity/physiology"[Mesh])) AND ("Neuroglia/growth and development"[Mesh] OR "Neuroglia/injuries"[Mesh] OR "Neuroglia/pathology"[Mesh] OR "Neuroglia/physiology"[Mesh] OR "Neuroglia/physiopathology"[Mesh] OR "Neuroglia/therapy"[Mesh]).

La búsqueda se completó con artículos referenciados por los originalmente seleccionados.

Criterio de elegibilidad

Mediante la aplicación de filtros se delimitaron los criterios de inclusión (Tabla 1) de los artículos. Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se analizaron los títulos y abstracts de los artículos resultantes de haber aplicado la estrategia de búsqueda.

Tabla 1 - Criterios de inclusión

Criterios de inclusión	
Tipo de publicación	Artículos de revisión
Criterio temporal	Últimos 10 años
Idioma	Inglés y español
Contenido	Descripción de los mecanismos plásticos de las células gliales

Resultados de la búsqueda

La búsqueda produjo un resultado total de 87 artículos, de los cuales 77 fueron excluidos por no cumplir con los criterios necesarios de inclusión.

Muestra

La muestra parcial de 10 trabajos de orden primario (Tabla 2) fue debidamente ampliada con los artículos referenciados por dichas investigaciones, resultando en una muestra total de 48 publicaciones

Publicaciones primarias			
Autores	**Titulo**	**Año**	**DOI**
Fossati G, Matteoli M, Menna E.	"Astrocytic Factors Controlling Synaptogenesis: A Team Play"	2020	10.3390/cells9102173
Singh A, Abraham WC.	"Astrocytes and synaptic plasticity in health and disease"	2017	10.1007/s00221-017-4928-1
Adamsky A, Goshen I.	"Astrocytes in Memory Function: Pioneering Findings and Future Directions"	2018	10.1016/j.neuroscience.2017.05.033
Allen NJ, Eroglu C.	"Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. Neuron"	2017	10.1016/j.neuron.2017.09.056
Pease-Raissi SE, Chan JR.	"Building a (w)rapport between neurons and oligodendroglia: Reciprocal interactions underlying adaptive myelination"	2021	10.1016/j.neuron.2021.02.003
Chapman TW, Hill RA.	"Myelin plasticity in adulthood and aging"	2020	10.1016/j.neulet.2019.134645
Kaller MS, Lazari A, Blanco-Duque C, Sampaio-Baptista C, Johansen-Berg H.	"Myelin plasticity and behaviour-connecting the dots"	2017	10.1016/j.conb.2017.09.014
Foster AY, Bujalka H, Emery B.	"Axoglial interactions in myelin plasticity: Evaluating the relationship between neuronal activity and oligodendrocyte dynamics"	2019	10.1002/glia.23629
Bechler ME, Swire M, Ffrench-Constant C.	"Intrinsic and adaptive myelination-A sequential mechanism for smart wiring in the brain"	2018	10.1002/dneu.22518

Bar E, Barak B.	"Microglia roles in synaptic plasticity and myelination in homeostatic conditions and neurodevelopmental disorders"	2019	10.1002/glia.23637

Tabla 2 - Publicaciones primaria

Resultados

Mecanismos plásticos de los astrocitos

Introducción

Los astrocitos constituyen la población glial más abundante y son componentes integrales de las sinapsis en el cerebro maduro. Tanto es así, que la estrecha relación que existe a nivel estructural y funcional de los procesos perisinapticos con las estructuras neuronales condujo a que Araque et al (8) acuñen el concepto de "sinapsis tripartita" en 1999, en el que se señaló que los astrocitos modulan la transmisión sináptica mediante la liberación de gliotransmisores que pueden unirse a receptores pre y/o postsinapticos. La señalización de gliotransmisores mediada por astrocitos regula diversas funciones sinápticas en condiciones fisiológicas normales.

En su trabajo de revisión Allen et al (9) señalan que estas propiedades son posibles gracias a que los procesos perisinapticos de los astrocitos están repletos de receptores de neurotransmisores. Estos, le dan la capacidad de monitorear la actividad local en curso de los circuitos sinápticos. Se sabe que la activación de estos receptores genera cambios dinámicos transitorios de Ca+ en los astrocitos y se ha propuesto que este aumento del calcio impulsado por la actividad sináptica desencadena la secreción de moléculas neuroactivas.

En su revisión del 2017, Adamsky et al (10), señalan que esta característica de los astrocitos, sumado a su capacidad de formar dominios anatómicos altamente organizados con muy poca superposición entre células adyacentes las posicionan en una situación ideal para sentir su entorno y responder dinámicamente a los cambios de la actividad de la red neuronal generando un impacto significativo sobre esta, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

Astrocitos y neurogenesis

Adamsky et al (10) señalaron que la neurogenesis adulta es un proceso que contribuye al aprendizaje y la memoria, y tiene lugar en la circunvalación dentada del hipocampo y la zona subventricular. Los autores se valen de varios estudios para asegurar que las moléculas del secretoma astrocitico controlan diferentes pasos de la neurogenesis adulta. Incluida la proliferación de células madre neurales, su diferenciación en neuronas, su formación e integración en sinapsis y su supervivencia. A saber;

- Cao et al (11) señalaron que los astrocitos juegan un rol clave en la regulación de la proliferación y diferenciación de células madre neurales vía el factor adenosina 5'-trifosfato (ATP). Utilizando un modelo de ratón con falta de receptores tipo 2 de inositol 1, 4, 5-trifosfato (IP3R2) combinado con el bloqueo transgénico de gliotransmision vesicular, lo que induce una liberación deficiente de ATP por parte de los astrocitos, los autores comprobaron que se producía una disfunción en la proliferación de las células madre neurales, la cual podía ser revertida si se aplicada ATP de forma exógena. Llegando la conclusión de que ATP liberado por astrocitos representa una molécula necesaria y suficiente para producir la

proliferación de las células madre neurales in vitro. Aunque, hasta la fecha no se han podido precisar los mecanismos moleculares que tienen lugar en este proceso

.

- Platel et al (12) señalaron la importancia de los astrocitos durante la migración al bulbo olfatorio de los neuroblastos nacidos en la zona subventricular. Los autores encontraron que dichas células presentan receptores NMDA (NMDAR) y que están rodeados de astrocitos que liberan glutamato. El aumento de calcio en estos astrocitos especializados induce la actividad NMDAR en los neuroblastos y el bloqueo de la liberación vesicular de los astrocitos elimino la actividad NMDAR espontanea. Además, mediante la eliminación unicelular de NMDAR a través de electroporacion neontal los autores encontraron que los neuroblastos sufrían apoptosis en el momento de adquisición de NMDAR, lo que resulto en una pérdida del 40% de neuroblastos a lo largo de la ruta migratoria, demostrando que la adquisición de NMDAR es fundamental para la supervivencia de los neuroblastos antes de ingresar a la red sináptica, hecho que no ocurre en ausencia de astrocitos.

- Sultan et al (13) utilizaron dos modelos transgénicos independientes para bloquear la liberación de vesículas por parte de los astrocitos durante la neurogenesis. En estos modelos las nuevas neuronas, pero no así las maduras, mostraron una reducción del input sináptico glutaminergico, así como una reducción de la densidad de las espinas dendríticas que iba acompañado con una menor integración funcional a la red sináptica y menor supervivencia de las células que lograban integrarse. Los autores encontraron que estos eventos ocurrían solamente en aquellos lugares en que los cuales los astrocitos estaban bloqueados, lo que demuestra un control extrínseco por parte de los astrocitos en el control local de la formación de espinas dendríticas. Este efecto fue parcialmente revertido tras la aplicación exógena de D-serina.

Astrocitos y potencial sinaptogenico

En una revisión llevada adelante por Adamsky et al (10) los autores señalaron que cuando la comunicación entre los astrocitos y las neuronas se ve interrumpida, la sinaptogenesis se ve afectada, tanto in vivo como in vitro. Las primeras evidencias de la importancia de los astrocitos surgieron del estudio realizado por Pfrieger y cols en 1997 (14), los autores pudieron demostrar que las neuronas de roedores cultivas en aislamiento formaban pocas sinapsis y al adicionar astrocitos al cultivo el número de sinapsis aumentaba considerablemente, hallazgo que se ha replicado en todas las especies. Además, basándose en los estudios de Chung et al 2013 (15) y Carmona et al 2009 (16), aseguran que la regulación de las funciones sinápticas por parte de los astrocitos no se limita al cerebro en desarrollo, como tradicionalmente se creía, sino que los astrocitos también cumplen un rol importante en la remodelación de la arquitectura sináptica del cerebro adulto.

En su trabajo de revisión Allen y cols (9) discuten varios estudios que demuestran como las señales derivadas de los astrocitos son necesarias para la formación, maduración funcional y refinamiento de sinapsis y circuitos.

El primer actor en ser identificado fue el colesterol, un lípido sintetizado por los

astrocitos y secretado por el complejo ApoE para ser absorbido por las neuronas. El colesterol aumenta el número de vesículas presentes en el terminar presinaptico e incrementa la probabilidad de liberación, lo que conduce a un incremento general de la función presinaptica. Van Deijk (17), utilizó un modelo de ratón que expresaba una disminución de la síntesis de dicho lípido por parte de los astrocitos los cuales exhibían un numero de vesículas presinaptias disminuida con el consecuente desarrollo sináptico deteriorado y defectos en la plasticidad sináptica.

Los astrocitos también participan en la formación de sinapsis glutaminergicas estructurales mediante la exocitosis de Trombospondinas (TSP1 y 2) y SPARCL 1/Hevin. Las trombospondinas producen sinaptogenesis ligándose a un receptor neuronal, la subunidad de canal de calcio α2-β1. La cual, es una proteína de membrana tipo 1 con un gran dominio extracelular que contiene el factor A de Von Willebrand (VWF-A). todas las trombospondinas pueden inducir la formación de nuevas sinapsis a través de una interacción mediada por sus dominios similares al factor de crecimiento epidermal (EGF) el cual se une a VWF-A en los canales α2-β1. Se estima que esta interacción la que induce cambios conformacionales en α2-β1 permitiendo la activación de señalizaciones sinaptogenicas desconocidas.

Las sinapsis inducidas por estos gliotransmisores contienen todos los elementos estructurales de una sinapsis y son presinapticamente activas ya que liberan y recaptan vesículas sinápticas. Sin embargo, son posinapticamente silentes, ya que solo presentan receptores de glutamato N-metil-D-aspartado (NMDA) pero carecen de receptores de glutamato α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-acidoisoxazopropionico (AMPA).

Por su parte Hevin regula la formación de sinapsis glutaminergicas mediando la interacción entre dos moléculas de adhesión celular. Por parte presinaptica la neurexina-1α (NRX1α) y por parte postsinaptica la neuroglina-1B (NL1B), dos moléculas que no interactúan directamente entre sí.

Los autores Jones y cols 2012 (18) señalaron que los astrocitos producen un antagonista de Hevin, el cual es un factor prosinaptogenico, llamado SPARC. Este, además de inhibir la formación de sinapsis mediadas por Hevin también disminuye el número de receptores de glutamato AMPA presentes en el terminal postsinaptico, mediante la inhibición de las señales de las β-integrinas, receptores reconocidos por estabilizar AMPARs en las sinapsis, Además, en las sinapsis colinérgicas, SPARC previene la maduración de los terminales presinapticos y dispara el programa celular autónomo de eliminación sináptica. Dichos hallazgos demuestran que SPARC actúa como un regulador negativo del número y función de las sinapsis.

A nivel post sináptico existen varias moléculas derivas de los astrocitos que actúan regulando positvamente los receptores AMPA. Este es el caso de los proteoglicanos de heparan sulfato glipicano 4 y 6 (Gpc4 y 6), los cuales proveen de receptores AMPA GluA1 a las sinapsis recientemente formadas y el consecuente aumento de la densidad proteica post sináptica y la formación de sinapsis completamente funcionales. Esto es posible mediante la unión de Gpc a receptores AMPA GluA1, lo que actúa como señalización a través de los receptores de proteína fosfatasa PTPRβ presentes en el terminal pre sináptico. Esto, a su vez, lleva a la liberación del factor neuronal pentraxin 1, el cual se une a los receptores AMPA GluA1 post sinápticos y los estabiliza en la superficie para inducir la formación de sinapsis.

Los autores también destacaron el rol del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el cual aumenta la densidad de los receptores AMPA (AMPAR) en las sinapsis excitatorias ya existentes a la vez que reduce los receptores

GABA en las sinapsis inhibitorias, lo que conduce a un incremente general de la actividad neural.

Los autores también señalan la importancia de la eliminación de las sinapsis superfluas de manera actividad dependiente. En este aspecto los astrocitos participan en la fagocitosis mediante mecanismos directos e indirectos.

- Mecanismos directos: La fagocitosis directa de las sinapsis, tanto excitatorias como inhibitorias, por parte de los astrocitos en el CNS adulto ocurre a través de los receptores fagociticos de astrocitos MERTK y MEGF10. Ambas vías se activan mediante una señal del tipo "cómeme", como la fosfatidilserina. En el caso de MEGF10 (multiple EGFlike domanis 10) es un conocido mediador de la fagocitosis y su acción implica diferentes proteínas intracelulares, aunque el mecanismo exacto aún está en investigación. Por parte de MERTK (Mer Protooncogene Tyrosine Kinase) se vale de la vía de la integrina para controlar el citoesqueleto de actina durante la fagocitosis

- Mecanismos indirectos: Bialas et al (19) demostraron que los astrocitos también promueven la fagocitosis de forma indirecta al mediar la expresión neuronal de marcadores fagociticos reconocidos por la microglia. Estos, secretan TGF-β, lo que estimula la expresión de la proteína C1q del complemento en las sinapsis débiles o no deseadas de las neuronas. C1q es la proteína iniciadora de la cascada clásica del complemento que inicia el refinamiento sináptico mediado por microglia.

  Otro mecanismo indirecto es el de la interleuquina 33 (IL-33). Vainchtein et al (20) demostraron que IL-33 mediaba directamente la eliminación regulada por el desarrollo de las conexiones excitadoras entre los núcleos reticular y ventrobasal del talamo, aumentando la capacidad fagocitica microglial. La IL-33 conserva dicha función en el SNC adulto, en este sentido Pomeshchik y cols (21) utilizaron un modelo de ratón con lesión de la medula espinal para demostrar que IL-33 fue regulada positivamente por los astrocitos de la medula promoviendo la resolución de la inflamación a través de un mecanismo que involucra TNF-α

Astrocitos y plasticidad sináptica

Fossati et al (22) señalaron en su revisión del 2020 que en las neuronas uno de los principales cambios estructurales que siguen a LTP o LTD es la expansión o retracción de espinas dendríticas respectivamente. De manera similar, los procesos astrociticos experimentan cambios rápidos de volumen y motilidad. La inducción de LTP mejora transitoriamente la motilidad y retracción de los procesos, permitiendo que se produzca el crecimiento de la espina dendrítica post sináptica para posteriormente adaptar su estructura a la nueva sinapsis. Singh y cols (23) señalan el rol de diversos gliotransmisores en los procesos de plasticidad sináptica.

a) Rol del glutamato

La estimulación astrocitica individual provoca la liberación de glutamato, este a su vez induce corrientes lentas de entrada hacia las neuronas piramidales del hipocampo CA1 del grupo I, mediada por la activación de NMDAR extrasinaptico. Este proceso, sumado a la actividad neuronal post sináptica induce TLP mediada por la activación de mGluR y los

receptores colinérgicos muscarinicos en el hipocampo.

Adamsky y cols (10) también señalan que el glutamato influye en la regulación de la motilidad de los procesos astrocitos. Este, activa receptores metabotropicos de glutamato (mGluR) en los astrocitos y genera elevaciones transitorias de Ca+ que le permiten modelar los filamentos de actina de una manera "actividad dependiente" para regular la estabilidad de las nuevas espinas.

b) Rol de la d-serina

Se ha demostrado que la d-serina induce LTP en cultivos y cortes agudos de hipocampo y es esencial para la plasticidad sináptica dependiente del receptor NMDA (NMDAR), este presenta la particularidad de que requiere el acople simultaneo de dos agonistas para poder abrir su canal catiónico; el neurotransmisor glutamato y su coagonista glicina o D-serina Coyle et al (24). Wolosker et al (25) señalan que en contraste con la visión tradicional es la L-serina sintetizada por los astrocitos la que es invertida por las racemasas (una enzima que cataliza la inversión de un centro estereoespecifico en una molécula) de las neuronas (SRR) para catalizar la conversión a D-serina y de esta forma modular la plasticidad sináptica. Lo que implica una regulación indirecta por parte de los astrocitos.

En este aspecto un estudio llevado a cabo por Fossati y cols (22) los autores realizaron un experimento en el que bloqueaban la activación de las células gliales mediante fluoroacetato, lo que resultaba en el bloqueo de LTP en la corteza prefrontal al atenuar la cantidad de d-serina presente extrasinapticamente

c) Rol del ATP

Los autores señalan que el ATP liberado por los astrocitos durante la actividad sinaptica influye directamente actuando sobre los receptores P2X o P2Y. Además, cuando se convierte en adenosina, a través de la acción de ectonucleotidasas, suprime la transmisión sináptica y posteriormente mejora el rango dinámico para la potenciación a largo plazo y depresión heterosinaptica transitoria asociada en CA1. Además, la adenosina, puede generar LTD heterosinaptica, amplificando así el efecto de LTP inducida homosinapticamente simulando la inhibición lateral. Esto lo logra actuando sobre los receptores de adenosina pre sinápticos A1 y A2, para aumentar (A2) o disminuir (A1) la liberación del transmisor.

d) Rol de las citoquinas

Kaneko y cols (26) demostraron que el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es esencial para modificaciones dependientes de la experiencia en la transmisión sináptica. Para ello utilizaron un modelo de ratón TNF-α KO los cuales exhibían perdida normal de la respuesta en el ojo privado pos privación visual y falta de mejoría posterior en el ojo abierto. Tras la aplicación de un baño de TNF-α aumento la expresión superficial de receptores AMPA lo que resulto en un aumento de la fuerza sináptica y la modulación de la actividad neuronal.

e) Rol de las interleuquinas

Los autores señalan que le tratamiento de cortes de hipocampo con IL-6 conduce a un deterioro de LTP en el hipocampo CA1. A su vez, utilizando un modelo de ratón que sobre expresa IL-6 de astrocitos en el giro dentado observaron TLP alterada.

f) Rol del colesterol

Actualmente se están investigando en profundidad las funciones de los componentes lipídicos producidos y liberador por los astrocitos como el colesterol, cabe señalar que los astrocitos son los principales productores de dicho lípido en el SNC. Ya que su rol no se limita exclusivamente a apoyar la sinaptogenesis, sino que también tienen un papel fundamental en la plasticidad sináptica.

Las proteínas de unión a elementos reguladores (SREBPs) controlan la producción de colesterol. Van Deijk et (17) utilizaron un modelo de ratón con deficiencia de SREBPs para señalar que, en el hipocampo, la síntesis reducida de colesterol afecta al desarrollo y la modificación de las espinas, afectando tanto LTP como LTD.

g) Rol del ephrinB1

Koeppen y cols (27) realizaron un estudio en el que demuestran la importancia del factor ephrinB1 secretado por los astrocitos para la formación de nuevas sinapsis en el hipocampo adulto durante los procesos de aprendizaje. Utilizando ratones con deficiencia de dicho factor observaron que mostraban espinas dendríticas inmaduras, una reducción de la activación sináptica evocada en las neuronas del hipocampo y la adquisición adecuada de la memoria del miedo, pero una mayor recuperación de la memoria del miedo contextual.

A su vez, Nguyen y cols (28) utilizaron un modelo de ratón que sobre expresa ephrinB1 para investigar el mecanismo a través del cual dicho factor influye en el proceso de aprendizaje. Demostraron que las alteraciones en los procesos de aprendizaje del miedo contextual se caracterizan por la formación reducida de nuevas espinas

Mecanismos plásticos de los oligodendrocitos

Introducción

Chapman y cols (30) afirman que los oligodendrocitos se generan a partir de una población de células progenitoras residentes llamadas glía NG2, también conocidas como células progenitoras de oligodendrocitos u OPC. La glía NG2 reside en el cerebro adulto y mantiene la capacidad de diferenciarse en oligodendrocitos mielinizantes maduros en todas las etapas de la vida. En su revisión del año 2021, los autores Pease-Raissi y cols (4) señalan que la evidencia acumulada ha identificado la oligodendrogenesis y la mielinizacion impulsada por la experiencia, mielinizacion adaptativa, como una forma significativa y permanente de plasticidad en el SNC que puede afectar diversos aspectos de la función neuronal.

Los autores Kaller y cols (31) sugieren que los cambios en la sustancia gris y las funciones cognitivas a lo largo de la vida ofrecen un vínculo entre la mielina y el desarrollo cognitivo y sensorio-motor. Para ellos exponen varios artículos que señalan la asociación entre la maduración de los tractos sensorio-motores con el desarrollo de habilidades básicas en la infancia. Y la maduración de los tractos fronto-parietal y fronto-estrial con el desarrollo de las funciones ejecutivas y el control del comportamiento durante la adolescencia y la adultez.

Plasticidad de la mielina

Los autores Chapman y cols (30) señalan que la plasticidad de la mielina abarca una variedad de posibles cambios en la estructura, densidad y la función de la mielina. Lo cual incluye, la generación de nuevos oligodendrocitos a partir de glía NG2, hasta cambios de longitud, distribución, grosor y compactación de la mielina. Cada característica tiene el potencial de modular la función de la red neuronal a través de la alteración en la llegada sincrónica de señales a objetivos post sinápticos.

Mielinizacion intrínseca y adaptativa

Bechler y cols (32) propusieron el modelo más aceptado hasta la fecha en lo que refiera a formas de mielinización. En este, los autores proponen que la mielinización del SNC responde a dos mecanismos secuenciales, en primer lugar, un programa intrínseco de los oligodendrocitos establece un patrón básico de mielinización que luego puede adaptarse para modificar el número y/o las propiedades de la vaina de mielina. Este segundo mecanismo es

la mielinización adaptativa, esta representa un cambio en cualquier parámetro espacio-temporal de la mielina o de los oligodendrocitos en respuesta a la experiencia externa, que puede ocurrir a lo largo de la vida como señalan Peasse-Raissi y cols (4)

Bechler y cols (32) señalaron que la falta de cualquier molécula instructiva necesaria conocida, merece la consideración de la hipótesis de que los oligodendrocitos, en presencia de las señales físicas apropiadas, tienen información codificada intrínsecamente para llevar a cabo la formación de la arquitectura tridimensional de la vaina de mielina. Los autores llegan a esta hipótesis mediante estudios propios tras observar que los oligodendrocitos demuestran la capacidad de generar membranas de mielina multilamelares compactas en cultivos de microfibras electrohiladas sin neuronas.

Generación de oligodendrocitos y mielinizacion de novo

Champman y cols (30) señalaron que la forma predominante de plasticidad de la mielina proviene de la capacidad de los oligodendrocitos de generarse continuamente a través de la diferenciación de la glía NG2 ya que en el cerebro posnatal, la glía NG2 se diferencia exclusivamente en oligodendrocitos mielinizantes, para realizar dicha afirmación los autores se basan en varios estudios donde se realizaron experimentos de mapeo por pulso que utilizaron células de división marcadas con análogos de timidina y el marcaje trasngenico de la glia NG2 mediante técnica cre/lox.

Los autores también señalaron que a día de hoy las señales que inducen la formación de nuevos oligodendroctios en el cerebro adulto no están bien definidas pero que se acumula cada vez más evidencia que sugiere que las nuevas células no se producen estocásticamente, sino de forma específica en función de las señales ambientales. Para ello recurren a varios estudios que ponen en evidencia que la actividad neuronal, el aislamiento social, y la estimulación influyen en la proliferación de la glía NG2 y la oligodendrogenesis.

En su trabajo de revisión Foster y cols (33) llegan a la conclusión de que la actividad neuronal influye en la densidad final de los oligodendrocitos mielinizantes mediante diferentes procesos que incluyen la proliferación de OPC y su diferenciación en oligodendrocitos mielinizantes.

Los estudios de Li y cols 2010 y Gibson y cols 2014 (34) (35), demuestran que la estimulación eléctrica directa del tracto corticoespinal en ratones adultos conduce a un aumento de la proliferación de OPC. De manera similar, la estimulación optogenetica de la corteza premotora conduce a una mayor proliferación de OPC tres horas después del estímulo. Mediante estos experimentos que buscan aumentar la actividad neuronal en el cerebro en tractos específicos, también se pudo observar un aumento de la diferenciación de OPC, lo que representa un proceso celular importante, ya que este grupo recién diferenciado puede mielinizar regiones previamente amielinicas de los axones, o pueden reemplazar segmentos de mielina retraídos o dañados de oligodendrocitos preexistentes en lo que se conoce como “mielinización de novo”.

En otros modelos experimentales, los estudios sugieren que la diferenciación de oligodendrocitos impulsada por la experiencia precede a los cambios en la proliferación. En una serie de experimentos Mckenzie y cols 2014 y Xiao y cols 2016 (36) (37) marcaron los OPC de un grupo de ratones con Edu antes de la introducción a una rueda compleja y observaron una disminución de la densidad de OPC marcados dos días después de la introducción a la rueda, lo que sugiere que pueden haber comenzado a diferenciarse. Luego, modificando la expresión de

ectonucleotido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 6 (Enpp6), un gen altamente enriquecido en oligodendrocitos recién formados, informaron un aumento significativo en esta población en tan solo 2 horas después de la exposición a la rueda. Estos resultados sugieren que los OPC responden a los aumentos de actividad primero por diferenciación, seguido de una respuesta proliferativa homeostática posterior.

La generación de nuevos oligodendrocitos resulta necesaria para el aprendizaje motor, ya que la prevención genética de la generación de nuevos oligodendrocitos perjudicaba las fases temprana y tardía del aprendizaje motor, tal como demostraron los autores. De manera similar, tanto el aprendizaje espacial como el condicionamiento del miedo contextual inducen la proliferación de OPC, la formación de nuevos oligodendrocitos y el aumento de la mielinización, y el bloqueo genético de la formación de nuevos oligodendrocitos perjudica el aprendizaje y la memoria en ambos paradigmas

Parámetros espaciales de la mielina que podrían alterarse en la mielinizacion adaptativa

Kaller y cols (31) señalaron que, además de la oligodendrogenesis y la síntesis de mielina de novo, los oligodendrocitos preexistentes también pueden ajustar los parámetros estructurales de su vaina de mielina para modificar la velocidad de conducción nerviosa. Tal remodelación puede tener lugar de diversas formas

a) Alterando el grosor de los segmentos de mielina mediante la adición o eliminación de capas de la membrana. En este sentido, los autores Chapman y cols (30) señalaron que muchos de los factores que aumentan la proliferación de la glía NG2 y la formación de oligodendrocitos, entiéndase como los cambios en la actividad neuronal o el entorno, también provocan cambios en el espesor de la mielina. Los autores remarcan que se ha demostrado que la hiperestimulacion neuronal inducida por optogenetica y quimiogenetica producen un aumento del grosor de la mielina.

b) Variando la longitud del segmento de mielina. Chapman y cols (30) señalaron que la liberación de vesículas dependiente de la actividad es un mecanismo que se cree involucrado en la estabilización de los segmentos de mielina recién formados. Además, en trabajos realizados en pez cebra se ha identificado la señalización de calcio como un mecanismo importante involucrado en el alargamiento de la vaina naciente. En este sentido, el aumento de la actividad mediante estimulación eléctrica, expresado como fluctuaciones de calcio de alta frecuencia, aumento la expansión de la vaina en un 60%. Mientras que el silenciamiento neuronal inducido por tetrodotoxina disminuyo las fluctuaciones de calco y la extensión de la vaina en un 43%.

c) Ajustando la longitud del nodo de Ranvier. Chapman y cols (30) señalaron que como los canales de sodio activados por voltaje están confinados a los nodos de Ranvier en los axones mielinizados, el número y la densidad de los canales de cada nódulo modulan la capacidad de despolarización de la membrana. Los autores señalan que las simulaciones que modelan el efecto de la longitud de os nodos en la propagación del potencial de acción sugieren que aumentar la longitud del nodo desde el más corto observado (0,5 µm en el nervio óptico y 0,43 µm en la corteza) hasta el más largo (1,7µm tanto en el

nervio óptico como en la corteza) puede alterar la conducción, acelerándola hasta un 20% en el nervio óptico y hasta un 24% en la corteza.

Señales involucradas en la mielinizacion adaptativa

En su revisión del año 2019 Foster y cols (33) proponen un modelo de señales paracrinas y yuxtacrinas que median la mielinización adaptativa.

Por una parte, los autores señalan que la actividad axonal promueve la liberación vesicular de glutamato y BDNF. Este último actúa a través de los receptores TrkB para promover la proliferación y diferenciación de OPC. Y también promueve la supervivencia de los oligodendrocitos recién diferenciados. Esto proporciona un grupo local de oligodendrocitos listos para mielinizar.

La liberación vesicular de estas mismas moléculas, o la expresión axonal de moléculas de adhesión celular (N- cadherina, neurorregulina) pueden promover la mielinizacion preferencial de axones activos. También puede existir cooperatividad entre los factores secretados y unidos a la membrana, por ejemplo, la nuerorregulina mejora la expresión de los NMDAR de los OPC, cambiando las OPC a una forma de mielinizacion dependiente de la actividad

Además, los NMDAR en la mielina madura responden a la liberación vesicular de glutamato en el espacio periaxonal o en el paranodo. La señalización a través de estos NMDAR potencia la movilización de glucosa a través del transportador Glut1, lo que permite que los oligodendrocitos aumenten su suministro de lactato a los axones activos a través de los transportadores de monocarboxilato.

Mecanismos plásticos de la microglia

Introducción

La microglia fue descubierta y caracterizada por Pío Del Río-Ortega, quien documento transformaciones morfológicas complejas de estas células desde un fenotipo ramificado en el cerebro sano hasta un fagocito ameboideo en un cerebro enfermo, representa del 5% al 12% de las células del SNC y actualmente se sabe que junto a sus funciones clásicas de defensa y homeostasis tienen un rol importante en la neuroplasticidad.

Bar y cols (38) señalaron que tienen la capacidad de producir y secretar citoquinas proinflamatorias como las interleucinas IL-1β, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa TNF-α. Además, también pueden secretar citoquinas antiinflamatorias y factores neurotroficos, incluidos IL-4, IL-10, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y factor neurotrofico derivado del cerebro (BDNF). A los autores les resulto importante destacar que la microglia parece no mostrar ningún sesgo significativo hacia un fenotipo pro o antiinflamatorio. En este sentido Ranshohoff y cols 2009 (39) señalaron que la microglia es capaz de polarizarse en un estado activad, de modo que su modo de acción depende de la situación.

Microglia en neurogenesis y oligodendrogenesis

En un estudio realizado por Shigemoto-Mogami y cols (40) los autores encontraron que tras la inhibición de la activación de la microglia con minociclina se reducían los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α e IFN-γ) y esto a su vez inhibía significativamente la nuerogenesis y oligodendrogenesis en la ZSV de la rata.

Esculpido de conexiones neuronales durante el desarrollo y SNC maduro

Durante el desarrollo, las neuronas forman un número excesivo de conexiones sinápticas, muchas de las cuales son eliminadas posteriormente durante las podas sinápticas,

un proceso crítico para el desarrollo apropiado de la conectividad en el SNC. Sobre esto, Bar y cols (38) recopilaron varios estudios para afirmar que, en el cerebro adulto, la microglia continúa remodelando las sinapsis neuronales constantemente durante toda la vida, con conexiones sinápticas en diversas áreas simultáneamente, experimentando una remodelación basada en la experiencia, lo que resulta en plasticidad sináptica en el cerebro sano.

Microglia y mielina

La microglia también participa en la eliminación de restos de mielina en el envejecimiento normal. Esto fue demostrado por Kiral y cols (41) mediante el bloqueo de la fagocitosis especifica de mielina mediante la inhibición de Rab7 (un regulador clase en el trafico lisosomal), lo que resulto en una mayor acumulación de mielina. La importancia de esto radica en que el acumulo de estos segmentos en desuso previene la remielinizacion y evita la plasticidad adaptativa.

Además, los primeros estudios que se realizaron en cultivos de microglia y oligodendrocitos por Hamilton y cols 1994 (42) demostraron que la microglia estimula la expresión de la proteína básica de mielina (Mbp) y la proteína proteolipida (Plp) en los oligodendrocitos lo que sugiere un papel positivo de la microglia en la mielinzación.

Microglia y sistema de complemento en la plasticidad sináptica

El sistema de complemento es una rama conservada evolutivamente del sistema inmunológico innato. La familia del complemento de los mamíferos está formada por más de 30 factores solubles. Estos factores participan en una cascada que converge en la escisión de C3 para liberar el péptido anafiláctico C3a y la opsonina C3b. Bar y cols (38) señalaron que varios estudios han sugerido que la microglia participa en la eliminación de sinapsis a través de un mecanismo de fagocitos que involucra el receptor 3 del complemento (CR3). Los receptores del complemento se unirían a los fragmentos del complemento C3b y C4b para regular la eliminación de complejos inmunes y restos celulares.

Stevens y cols (43) señalaron que los receptores del complemento también participan de la escultura de las sinapsis dependientes de la actividad, donde varias proteínas de la cascada del complemento resultan claves, a saber, C1q y C3, estuvieron implicadas en el etiquetamiento de sinapsis "débiles" que normalmente se podan. Los autores señalan que la eliminación sináptica mediada por la microglia depende de la actividad neuronal, ya que la microglia fagocita preferentemente las entradas sinápticas menos activas.

Brown y cols (44) realizaron una serie de experimentos de privación sensorial mediante la eliminación de los bigotes de roedores y observaron que provocaba cambios apoptoticos en las sinapsis de la corteza sensorial primaria, dichas sinapsis se encontraban etiquetadas con el complemento C1q y/o proteína del factor 8 del glóbulo de grasa de la leche (MFG-E8), lo que representan señales del tipo "cómeme" e instiga la eliminación de la sinapsis.

Miyanishi y cols (45) señalaron que la microglia presenta preferencia a eliminar las sinapsis glutaminergicas, siendo menos propensas a fagocitar sinapsis GABAergicas. Por lo tanto, el deterioro de la eliminación sináptica microglial puede causar un desequilibrio entre la transmisión sináptica excitatorio e inhibitoria, lo que podría derivar en patología del SNC.

BDNF microglial en la plasticidad sináptica

Varios autores, entre ellos Woo y cols (46) señalaron que el BDNF es una de las neurotrofinas más importantes secretadas por

la microglia, ya que contribuyen en muchos aspectos de la función del SNC, incluida la diferenciación celular, la apoptosis del desarrollo normal, la conectividad cerebral, la supervivencia y migración neuronal, la arborización dendrítica, la sinaptogenesis y las formas de plasticidad sináptica dependientes del aprendizaje.

En este aspecto Parkhurst y cols 2013 (47) señalaron que se puede liberar BDNF microglial para afectar directamente la estructura y función de las sinapsis cercanas, ya que esto aumenta la fosforilación del receptor neuronal de tropomiosina quinasa B (TrkB), un mediador clave de la plasticidad sináptica. El BDNF maduro se une a su receptor altamente especifico TrkB, aumentando la supervicencia neuronal y facilitando LTP.

Este mismo estudio, también demostró que el agotamiento de la microglia conduce a una actividad alterada de los receptores AMPA y NMDA. Lo que sugiere un papel de la microglia en la regulación del nivel de proteínas sinápticas asociadas con la función de la sinapsis excitatorias glutaminergicas. Dicho agotamiento glial, trajo consigo graves déficits en múltiples tareas de aprendizaje y en la remodelación sináptica inducida por el aprendizaje motor.

Los autores también lograron demostrar que los niveles relativamente elevados de la citoquina proinflamatoria IL-1β, inducida por aislamiento social, disminuyen los niveles de ARNm de BDNF después del aprendizaje, inhibiendo LTP en varias regiones del hipocampo en animales jóvenes y perjudican el rendimiento en paradigmas de comportamiento como el laberinto de agua de Morris.

Barrietos y cols (48) señalaron la importancia de destacar que la administración del antagonista del receptor de IL-1 antes del período de aislamiento social evitó tanto la regulación negativa de BDNF como los deterioros de la memoria producida por el aislamiento.

Discusion

Hasta aquí se ha realizado una recopilación meramente descriptiva de los mecanismos plásticos de cada población sin ahondar en cuestiones clínicas del quehacer kinésico. Es fácil comprender que el estado actual de la bibliografía no permite formular más que hipótesis con respecto a cómo se verá afectado nuestro accionar en los próximos años. Sin embargo, hay varios aspectos a tener en cuenta.

Recientemente Ortiz y Cols (49) han demostrado de forma inequívoca la remielinizacion in vivo tras un traumatismo espinal estimulando de forma selectiva los axones del cuerpo calloso en ratas. Los autores demostraron que una sola estimulación de 3 horas a 20Hz incrementaba los OPCs ese mismo día, pero esto no se veía reflejado en el aumento de los oligodendrocitos mielinizantes tras una semana. Sin embargo, el mismo estimulo replicado diariamente durante una semana si resultaba en la diferenciación de los oligodendrocitos mielinizantes y en última instancia en la remielinizacion de axones. Si bien estos resultados no son directamente transferibles a los seres humanos, podemos hipotetizar entonces que es poco probable que intervenciones esporádicas, así sean de calidad, deriven en resultados clínicos favorables. Lo que nos lleva a la necesidad de reflexionar sobres los tiempos de atención clínicos.

Esto podría incluso ser cierto en pacientes que están transitando un estado de cronicidad de su afección. En este aspecto Hesp y cols (50) demostró que la maduración de nuevos oligodendrocitos continua durante varios meses después de una lesión. Taubert y cols (51) observaron que la materia blanca

subcortical frontal aumentaba en un grupo de pacientes luego de solo 2 sesiones de entrenamiento de una tarea de aprendizaje motor y que seguía aumentando a las 6 semanas, lo que sugiere una característica de plasticidad que responde a la dosis. Este punto es de vital importancia, ya que también se encuentra instalado en el ámbito clínico que los pacientes crónicos tienen poca sino nula capacidad de recuperación.

Por otra parte, si tenemos en cuenta que el dolor es el principal motivo de consulta en las salas de emergencias y que cien millones de adultos padecen de dolor crónico solo en los estados unidos, un número mayor a la población afectada por diabetes, cáncer y patologías cardiacas combinadas, podemos sumar otro aspecto importante que afecta a las intervenciones clínicas, no solo en el área de la neuro rehabilitación donde la neuroplasticidad representa su fundamento biológico, sino también en lesiones estructurales, es el fenómeno de sensibilización central.

Este, nos habla sobre la importancia que tiene la corteza parietal en lesiones de todo tipo que cursan con dolor resistente. Transcurrido el periodo agudo, si el dolor persiste, podemos estar en presencia de un estado de sensibilización central ósea de sobre excitación de las conexiones parietales que involucran a la zona corporal afectada y que es la determinante de la persistencia del dolor. Esto nos hace notar la importancia de incluir en los protocolos de atención kinésica, dicha situación etiológica y los consecuentes ejercicios terapéuticos.

Si bien es muy pronto hacer recomendaciones clínicas, podemos esperar que a medida que se vayan refinando los modelos de investigación y los datos obtenidos de los mismos, estaremos en condiciones de mejorar nuestra práctica clínica dosificando el tipo de estímulo, la intensidad, la frecuencia y el tiempo de una forma que logremos potenciar nuestras intervenciones terapéuticas de una forma cada vez más especifica

Conclusión

El presente trabajo de revisión analiza los mecanismos plásticos propios de las células gliales y sus procesos moleculares conocidos hasta la fecha.

Si bien cada mecanismo pretende ser descripto de forma individual, esto responde únicamente a una cuestión argumentativa, en la práctica resulta imposible concebir estos hechos de manera aislada. Los procesos pueden responder a diferentes escalas temporales, pero todos guardan una estrecha relación entre sí, y no solo dentro de una misma población glial sino también entre las diferentes poblaciones, y a su vez con las neuronas. Si bien, a día de hoy, resulta imposible objetivar cuál de estos mecanismos tiene mayor injerencia en los procesos plásticos del SNC a través de la implementación de nuevas y más refinadas técnicas de investigación in vivo e in vitro, podremos abordar en profundidad cada tópico descripto previamente entiendo mejor sus interacciones y el alcance de cada mecanismo, abriendo nuevos interrogantes para poder desarrollar mejores enfoques terapéuticos.

Bibliografía

1. Jäkel S, Dimou L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. Front Cell Neurosci. 2017 Feb 13;11:24. doi: 10.3389/fncel.2017.00024. PMID: 28243193; PMCID: PMC5303749.

2. Fan X, Agid Y. At the Origin of the History of Glia. Neuroscience. 2018 Aug 10;385:255-271. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.050. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29890289.

3. Bellamy TC, Dunaevsky A, Parri HR. Glial Plasticity. Neural Plast. 2015;2015:723891. doi: 10.1155/2015/723891. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26346673; PMCID: PMC4541014.

4. Pease-Raissi SE, Chan JR. Building a (w)rapport between neurons and oligodendroglia: Reciprocal interactions underlying adaptive myelination. Neuron. 2021 Apr 21;109(8):1258-1273. doi: 10.1016/j.neuron.2021.02.003. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33621477; PMCID: PMC8068592.

5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061.

6. Heneka MT, Rodríguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. Brain Res Rev. 2010 May;63(1-2):189-211. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.004. Epub 2009 Nov 26. PMID: 19944719.

7. Cuerda RC de la, Piédrola RMM, Page JCM. Control y aprendizaje motor: fundamentos, desarrollo y reeducación del movimiento humano. Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2016. 240 p.

8. Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends Neurosci. 1999 May;22(5):208-15. doi: 10.1016/s0166-2236(98)01349-6. PMID: 10322493.

9. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. Neuron. 2017 Nov 1;96(3):697-708. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.056. PMID: 29096081; PMCID: PMC5687890.

10. Adamsky A, Goshen I. Astrocytes in Memory Function: Pioneering Findings and Future Directions. Neuroscience. 2018 Feb 1;370:14-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.033. Epub 2017 May 30. PMID: 28571720.

11. Cao X, Li LP, Qin XH, Li SJ, Zhang M, Wang Q, Hu HH, Fang YY, Gao YB, Li XW, Sun LR, Xiong WC, Gao TM, Zhu XH. Astrocytic adenosine 5'-triphosphate release regulates the proliferation of neural stem cells in the adult hippocampus. Stem Cells. 2013 Aug;31(8):1633-43. doi: 10.1002/stem.1408. PMID: 23630193.

12. Platel JC, Dave KA, Gordon V, Lacar B, Rubio ME, Bordey A. NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. Neuron. 2010 Mar 25;65(6):859-72. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.009. PMID: 20346761; PMCID: PMC2861893.

13. Sultan S, Li L, Moss J, Petrelli F, Cassé F, Gebara E, Lopatar J, Pfrieger FW, Bezzi P, Bischofberger J, Toni N. Synaptic Integration of Adult-Born Hippocampal Neurons Is Locally Controlled by Astrocytes. Neuron. 2015 Dec 2;88(5):957-972. doi: 10.1016/j.neuron.2015.10.037. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26606999.

14. Pfrieger FW, Barres BA. Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. Science. 1997 Sep 12;277(5332):1684-7. doi: 10.1126/science.277.5332.1684. PMID: 9287225.

15. Chung WS, Clarke LE, Wang GX, Stafford BK, Sher A, Chakraborty C, Joung J, Foo LC, Thompson A, Chen C, Smith SJ, Barres BA.

Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. Nature. 2013 Dec 19;504(7480):394-400. doi: 10.1038/nature12776. Epub 2013 Nov 24. PMID: 24270812; PMCID: PMC3969024.

16. Carmona MA, Murai KK, Wang L, Roberts AJ, Pasquale EB. Glial ephrin-A3 regulates hippocampal dendritic spine morphology and glutamate transport. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jul 28;106(30):12524-9. doi: 10.1073/pnas.0903328106. Epub 2009 Jul 10. PMID: 19592509; PMCID: PMC2718351.

17. van Deijk AF, Camargo N, Timmerman J, Heistek T, Brouwers JF, Mogavero F, Mansvelder HD, Smit AB, Verheijen MH. Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo. Glia. 2017 Apr;65(4):670-682. doi: 10.1002/glia.23120. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28168742.

18. Jones EV, Bernardinelli Y, Tse YC, Chierzi S, Wong TP, Murai KK. Astrocytes control glutamate receptor levels at developing synapses through SPARC-beta-integrin interactions. J Neurosci. 2011 Mar 16;31(11):4154-65. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4757-10.2011. PMID: 21411656; PMCID: PMC6623508.

19. Bialas AR, Stevens B. TGF-β signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement. Nat Neurosci. 2013 Dec;16(12):1773-82. doi: 10.1038/nn.3560. Epub 2013 Oct 27. Retraction in: Nat Neurosci. 2022 Feb;25(2):265. PMID: 24162655; PMCID: PMC3973738.

20. Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, Kelley KW, Miller JG, Chien EC, Liddelow SA, Nguyen PT, Nakao-Inoue H, Dorman LC, Akil O, Joshita S, Barres BA, Paz JT, Molofsky AB, Molofsky AV. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. Science. 2018 Mar 16;359(6381):1269-1273. doi: 10.1126/science.aal3589. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29420261; PMCID: PMC6070131.

21. Pomeshchik Y, Kidin I, Korhonen P, Savchenko E, Jaronen M, Lehtonen S, Wojciechowski S, Kanninen K, Koistinaho J, Malm T. Interleukin-33 treatment reduces secondary injury and improves functional recovery after contusion spinal cord injury. Brain Behav Immun. 2015 Feb;44:68-81. doi: 10.1016/j.bbi.2014.08.002. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25153903.

22. Fossati G, Matteoli M, Menna E. Astrocytic Factors Controlling Synaptogenesis: A Team Play. Cells. 2020 Sep 26;9(10):2173. doi: 10.3390/cells9102173. PMID: 32993090; PMCID: PMC7600026.

23. Singh A, Abraham WC. Astrocytes and synaptic plasticity in health and disease. Exp Brain Res. 2017 Jun;235(6):1645-1655. doi: 10.1007/s00221-017-4928-1. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28299411.

24. Coyle JT, Balu DT. The Role of Serine Racemase in the Pathophysiology of Brain Disorders. Adv Pharmacol. 2018;82:35-56. doi: 10.1016/bs.apha.2017.10.002. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29413527; PMCID: PMC5821497.

25. Wolosker H, Balu DT, Coyle JT. The Rise and Fall of the d-Serine-Mediated Gliotransmission Hypothesis. Trends Neurosci. 2016 Nov;39(11):712-721. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.007. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742076; PMCID: PMC5113294.

26. Kaneko M, Stellwagen D, Malenka RC, Stryker MP. Tumor necrosis factor-alpha mediates one component of competitive, experience-dependent plasticity in developing visual cortex. Neuron. 2008 Jun 12;58(5):673-80. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.023. PMID: 18549780; PMCID: PMC2884387.

27. Koeppen J, Nguyen AQ, Nikolakopoulou AM, Garcia M, Hanna S, Woodruff S, Figueroa Z, Obenaus A, Ethell IM. Functional Consequences of Synapse Remodeling

Following Astrocyte-Specific Regulation of Ephrin-B1 in the Adult Hippocampus. J Neurosci. 2018 Jun 20;38(25):5710-5726. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3618-17.2018. Epub 2018 May 23. PMID: 29793972; PMCID: PMC6010568.

28. Nguyen AQ, Koeppen J, Woodruff S, Mina K, Figueroa Z, Ethell IM. Astrocytic Ephrin-B1 Controls Synapse Formation in the Hippocampus During Learning and Memory. Front Synaptic Neurosci. 2020 Mar 17;12:10. doi: 10.3389/fnsyn.2020.00010. PMID: 32256333; PMCID: PMC7092624.

29. De Pittà M, Brunel N, Volterra A. Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? Neuroscience. 2016 May 26;323:43-61. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.001. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25862587.

30. Chapman TW, Hill RA. Myelin plasticity in adulthood and aging. Neurosci Lett. 2020 Jan 10;715:134645. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134645. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31765728; PMCID: PMC6981290.

31. Kaller MS, Lazari A, Blanco-Duque C, Sampaio-Baptista C, Johansen-Berg H. Myelin plasticity and behaviour-connecting the dots. Curr Opin Neurobiol. 2017 Dec;47:86-92. doi: 10.1016/j.conb.2017.09.014. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054040; PMCID: PMC5844949.

32. Bechler ME, Swire M, Ffrench-Constant C. Intrinsic and adaptive myelination-A sequential mechanism for smart wiring in the brain. Dev Neurobiol. 2018 Feb;78(2):68-79. doi: 10.1002/dneu.22518. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28834358; PMCID: PMC5813148.

33. Foster AY, Bujalka H, Emery B. Axoglial interactions in myelin plasticity: Evaluating the relationship between neuronal activity and oligodendrocyte dynamics. Glia. 2019 Nov;67(11):2038-2049. doi: 10.1002/glia.23629. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31038804.

34. Li Q, Brus-Ramer M, Martin JH, McDonald JW. Electrical stimulation of the medullary pyramid promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in the corticospinal tract of the adult rat. Neurosci Lett. 2010 Jul 26;479(2):128-33. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.043. Epub 2010 May 21. PMID: 20493923; PMCID: PMC2922017.

35. Gibson EM, Purger D, Mount CW, Goldstein AK, Lin GL, Wood LS, Inema I, Miller SE, Bieri G, Zuchero JB, Barres BA, Woo PJ, Vogel H, Monje M. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. Science. 2014 May 2;344(6183):1252304. doi: 10.1126/science.1252304. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24727982; PMCID: PMC4096908.

36. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, de Faria JP, Emery B, Tohyama K, Richardson WD. Motor skill learning requires active central myelination. Science. 2014 Oct 17;346(6207):318-22. doi: 10.1126/science.1254960. PMID: 25324381; PMCID: PMC6324726.

37. Xiao L, Ohayon D, McKenzie IA, Sinclair-Wilson A, Wright JL, Fudge AD, Emery B, Li H, Richardson WD. Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. Nat Neurosci. 2016 Sep;19(9):1210-1217. doi: 10.1038/nn.4351. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27455109; PMCID: PMC5008443.

38. Bar E, Barak B. Microglia roles in synaptic plasticity and myelination in homeostatic conditions and neurodevelopmental disorders. Glia. 2019 Nov;67(11):2125-2141. doi: 10.1002/glia.23637. Epub 2019 May 6. PMID: 31058364.

39. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. Annu Rev Immunol. 2009;27:119-45. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528. PMID: 19302036.

40. Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, Sekino Y, Sato K. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. J Neurosci. 2014 Feb 5;34(6):2231-43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1619-13.2014. PMID: 24501362; PMCID: PMC3913870.

41. Kiral FR, Kohrs FE, Jin EJ, Hiesinger PR. Rab GTPases and Membrane Trafficking in Neurodegeneration. Curr Biol. 2018 Apr 23;28(8):R471-R486. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.010. PMID: 29689231; PMCID: PMC5965285.

42. Hamilton SP, Rome LH. Stimulation of in vitro myelin synthesis by microglia. Glia. 1994 Aug;11(4):326-35. doi: 10.1002/glia.440110405. PMID: 7960036.

43. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. Cell. 2007 Dec 14;131(6):1164-78. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036. PMID: 18083105.

44. Brown GC, Neher JJ. Microglial phagocytosis of live neurons. Nat Rev Neurosci. 2014 Apr;15(4):209-16. doi: 10.1038/nrn3710. PMID: 24646669.

45. Miyanishi K, Sato A, Kihara N, Utsunomiya R, Tanaka J. Synaptic elimination by microglia and disturbed higher brain functions. Neurochem Int. 2021 Jan;142:104901. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104901. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181238.

46. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, Hempstead BL, Lu B. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. Nat Neurosci. 2005 Aug;8(8):1069-77. doi: 10.1038/nn1510. Epub 2005 Jul 17. PMID: 16025106.

47. Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR 3rd, Lafaille JJ, Hempstead BL, Littman DR, Gan WB. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. Cell. 2013 Dec 19;155(7):1596-609. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.030. PMID: 24360280; PMCID: PMC4033691.

48. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. Neuroscience. 2003;121(4):847-53. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00564-5. PMID: 14580934.

49. Ortiz FC, Habermacher C, Graciarena M, Houry PY, Nishiyama A, Nait Oumesmar B, Angulo MC. Neuronal activity in vivo enhances functional myelin repair. JCI Insight. 2019 Mar 21;5(9):e123434. doi: 10.1172/jci.insight.123434. PMID: 30896448; PMCID: PMC6538342.

50. Hesp ZC, Goldstein EZ, Miranda CJ, Kaspar BK, McTigue DM. Chronic oligodendrogenesis and remyelination after spinal cord injury in mice and rats. J Neurosci. 2015 Jan 21;35(3):1274-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2568-14.2015. Erratum in: J Neurosci. 2015 May 6;35(18):7313. Goldstein, Evan A [Corrected to Goldstein, Evan Z] and Kaspar, Brain K [Corrected to Kaspar, Brian K]. PMID: 25609641; PMCID: PMC4300327.

51. Taubert M, Mehnert J, Pleger B, Villringer A. Rapid and specific gray matter changes in M1 induced by balance training. Neuroimage. 2016 Jun;133:399-407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.017. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26994831.