

de una manera estable se lo denomina **transformación** —las bacterias avirulentas que no producían la neumonía se «transformaban» en virulentas al tomar el DNA de una virulenta—. En 1959, trabajando en el Caltech, el italiano Renato Dulbecco (1914-*) introdujo también el concepto de transformación para explicar que mezclando in vitro células sanas con virus productores de poliovirus y SV40 se pudieran obtener células de aspecto oncogénico; o sea, que las células sanas se habían «transformado» en células cancerosas en contacto con los virus. Por esta dualidad de significado del término «transformación», se impuso el término **transfección** para hacer referencia a la entrada de DNA en células eucariotas. Los trabajos de Dulbecco sobre células cancerosas le valieron el Nobel en 1975.

Debido a que la mayoría de los problemas biológicos eran prácticamente inaccesibles a la experimentación directa, muchos físicos, sobre todo físicos nucleares, se interesaron por ellos, y su incorporación fue determinante para el desarrollo de la biología molecular. Por ejemplo, Niels Bohr (1885-1962) escribió en 1933 un ensayo titulado «Light and Life» que influyó directamente en la forma de pensar de muchos físicos —sin ir más lejos, su ya mencionado discípulo Max

Delbrück—, haciéndoles volverse hacia los problemas biológicos. Marie Curie, por su parte, empezó a probar sobre material biológico el efecto de las radiaciones. No olvidemos a los fundadores del grupo del bacteriófago: Delbrück era físico en Alemania antes de la Segunda Guerra Mundial, y Salvador Luria se inició estudiando la estructura de los virus en el Instituto Pasteur, junto al físico Fernand Holweck.

El mismo año que Astbury fue nombrado profesor de Estructura Biomolecular (1945) el físico cuántico Erwin Schrödinger (1887-1961) publica el libro *¿Qué es la vida?*, que para muchos autores es más importante para el desarrollo de la biología molecular que el nombramiento de Astbury. El libro de Schrödinger indica que las leyes de la física son inadecuadas para explicar las propiedades del material genético y, en particular, su estabilidad durante innumerables generaciones. La concepción vital expresada por el físico en su obra se basa en dos supuestos: en el primero se concibe al cromosoma como «un cristal aperiódico capaz de almacenar información y memoria». En el segundo, se establece que «los organismos mantienen su orden minimizando su entropía, alimentándose de entropía negativa o del orden preexistente en el entorno».

ASTROCITOS Y SINAPTOGÉNESIS

José Carlos Dávila Cansino

Conocidos desde hace más de un siglo y medio, estas células nerviosas han estado prácticamente inmersas en el más absoluto de los olvidos, en favor de la célula estrella del sistema nervioso, la neurona. A diferencia de ésta, los astrocitos parecen realizar sus funciones de una manera tan sutil e indirecta que su papel en la fisiología del cerebro siempre ha estado marcado por la ambigüedad.

Los astrocitos constituyen el grupo más numeroso dentro de las denominadas células gliales, un conjunto heterogéneo de células específicas del tejido nervioso con numerosas y diversas funciones, aunque en ningún caso relacionadas directamente con la transmisión de señales intercelulares, principal función del tejido nervioso. Durante mucho tiempo se ha negado cualquier papel de los astrocitos en el procesamiento de la información, debido probablemente a que estas células gliales son incapaces de generar potenciales de acción y por lo tanto no son capaces de comunicarse mediante la propagación de actividad eléctrica como lo hacen las neuronas. Es quizás por esa razón el que estas células no hayan recibido la atención adecuada hasta hace tan solo

algunos años.

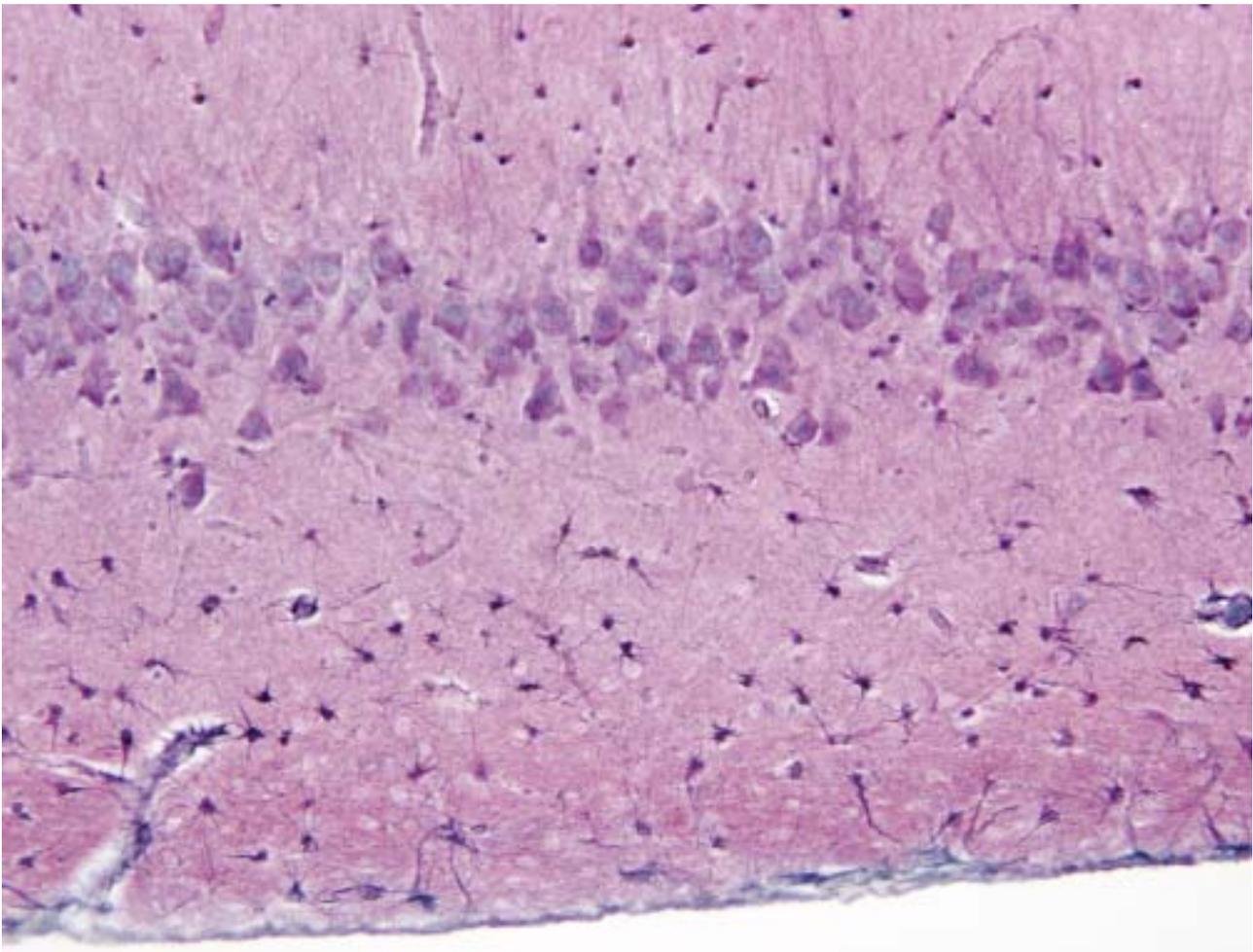
Los astrocitos fueron descritos en el siglo XIX y denominados así por su apariencia morfológica, ya que estas células poseen numerosas prolongaciones celulares que le dan un aspecto estrellado (astro- cito, célula en forma de estrella). De menor tamaño que las neuronas, su número sin embargo es muy superior al de éstas; algunas estimaciones colocan a las células astrocitarias en una proporción de 3 a 1 con respecto a las neuronas, un número realmente 'astronómico' si consideramos que el número de neuronas en el cerebro humano, por ejemplo, se estima en torno a las 10^{11} , neurona arriba, neurona abajo.

Aunque aún estamos a las puertas de comprender la verdadera dimensión de estas células en la función nerviosa, y una vez relegado su papel como elemento de soporte en el sistema nervioso central a algo meramente anecdótico, hoy día se considera que los astrocitos constituyen un grupo heterogéneo de células, con numerosas funciones de gran importancia en el sistema nervioso central, entre las que destacan su papel como elemento guía y de soporte de la migración neuronal durante

el desarrollo, el mantenimiento del microambiente neuronal o la modulación de las reacciones inmunes, actuando como célula presentadora de antígeno. Pero aún hay más y es su posible papel en la sinapsis, algo 'genuinamente' neuronal. Se sabe desde hace tiempo que las prolongaciones de los astrocitos envuelven las regiones sinápticas, aunque la función precisa de esta estrecha relación no estaba clara. Trabajos recientes han sugerido que estos astrocitos asociados a las sinapsis podrían considerarse como elementos moduladores integrales de las mismas, cuyo papel no solamente se limitaría a la eliminación de neurotransmisores e iones de la hendidura sináptica sino que también intervendrían en la formación, maduración y estabilización de las conexiones sinápticas entre neuronas.

Trabajos previos habían demostrado que los astrocitos eran capaces de inducir un incremento de la sinaptogénesis en diferentes ensayos experimentales, aunque estos estudios no excluían la posibilidad de que este aumento del número de sinapsis fuera un efecto indirecto por el aumento de la tasa de supervivencia neuronal o el crecimiento axónico y dendrítico. Una serie de

estudios recientes, realizados por Ullian, Barres y colaboradores (revisado en Slezak y Pfrieger, TINS, 2003) han mostrado, sin embargo, una acción directa de los astrocitos en la formación de las sinapsis, demostrando no solo que estas células incrementan notablemente el número de sinapsis, sino que además son requeridos para su mantenimiento. Estos investigadores desarrollaron un cultivo purificado de células ganglionares de retina, libre de células gliales, que podía mantenerse durante dos o tres semanas. En ausencia de células gliales, las neuronas ganglionares en cultivo eran capaces de formar sinapsis, por lo que la formación de sinapsis *per se* parecía ser una propiedad intrínseca de esas neuronas, que no requería de señales externas. Sin embargo, añadiendo células gliales a los cultivos se demostró que los astrocitos incrementaban hasta 7 veces el número de sinapsis entre las células y aumentaban la eficacia sináptica alterando las propiedades tanto del elemento presináptico como del postsináptico. Este mismo efecto sinaptogénico podía conseguirse añadiendo al cultivo de células ganglionares factores solubles liberados por los astrocitos, sin añadir las propias células gliales.



Sorprendentemente, uno de estos factores gliales fue identificado posteriormente como colesterol, lo que sugiere que esta molécula sinaptogénica puede ser segregada por los astrocitos. Queda por clarificar cómo el colesterol promueve la sinaptogénesis y si estas funciones se realizan *in vivo*. Así, por ejemplo, el colesterol podría actuar como una señal sinaptogénica una vez convertido a un esteroide o actuar como material para sintetizar componentes sinápticos o incluso permitir la formación de microdominios ricos en colesterol en las membranas sinápticas. En este sentido, hay evidencias de que ciertos componentes tanto presinápticos como postsinápticos están localizados en tales microdominios. En cualquier caso, es probable que el colesterol no sea el único factor glial que intervenga en el desarrollo sináptico, ya que los astrocitos sintetizan numerosos compuestos

que podrían afectar igualmente la formación de sinapsis.

El incremento en el número y eficacia de las sinapsis producido por los astrocitos parece deberse a una reorganización de las proteínas pre- y postsinápticas preexistentes para producir nuevas sinapsis. Además, las neuronas necesitan la continua presencia de los astrocitos para el mantenimiento de las sinapsis, ya que la eliminación de estas células disminuye drásticamente el número de sinapsis.

Determinar si los astrocitos realizan funciones similares *in vivo* e identificar los mecanismos moleculares subyacentes a estos cambios, son aspectos que ya están siendo abordados, pero en cualquier caso parece claro que en el complejo escenario de las relaciones sinápticas entre neuronas, los astrocitos tienen mucho que decir.