



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

IDIBAPS



# **RESPUESTA DE LAS CÉLULAS GLIALES AL DAÑO NEURONAL *IN VITRO***

Tesis doctoral presentada por  
***Kamil Pérez Capote***  
Barcelona, febrero 2006

## **CONCLUSIONES**

---



## 6- CONCLUSIONES

1. Las neuronas granulares de cerebelo cuando son cultivadas en presencia de células gliales son protegidas de la toxicidad del glutamato hasta concentraciones de 20  $\mu\text{M}$ . A concentraciones más elevadas la presencia de la glía incrementa la neurotoxicidad del glutamato. La pérdida del efecto protector de la glía probablemente está asociada a la activación glial que ocurre en paralelo a la muerte neuronal.
2. La activación glial inducida por LPS anula el efecto neuroprotector de la glía frente a la toxicidad del glutamato observado hasta concentraciones de 20  $\mu\text{M}$  y hace que las neuronas granulares de cerebelo en cultivo se vuelvan más sensibles a la toxicidad del glutamato. Esto puede deberse a que la glía activada pierde las propiedades protectoras y/o produce factores que de manera directa o indirecta modulan la toxicidad del glutamato.
3. Las células gliales de cultivos neurona-glía de cerebelo responden al daño neuronal con cambios funcionales asociados con una activación glial, tal como ocurre *in vivo*. Sin embargo, aunque en los dos modelos experimentales de daño neuronal utilizados (excitotoxicidad y apoptosis) se produce la muerte de la mayoría de las neuronas a las 24 h, hay diferencias en la respuesta de los distintos parámetros gliales evaluados en función del tipo de muerte neuronal inducida.
4. En respuesta a la muerte neuronal por excitotoxicidad, en las células gliales hay producción o activación de factores relacionados con una respuesta pro-inflamatoria tales como el NF $\kappa$ B, el TNF- $\alpha$  y el C/EBP $\beta$ . Al mismo tiempo, las células gliales incrementan su proliferación y las células microgliales su actividad fagocítica. Esta respuesta puede dar lugar a una amplificación de la activación glial y conducir a la producción de factores tóxicos para las neuronas.
5. En respuesta a la muerte neuronal por apoptosis las células gliales no producen moléculas proinflamatorias ni proliferan, pero su actividad fagocítica se induce de

manera más rápida que en el modelo de excitotoxicidad. En este caso, la activación glial queda restringida a la detección y eliminación de las neuronas dañadas sin que haya producción de factores que puedan amplificar la activación glial y transformarla en nociva.

6. Los resultados obtenidos muestran que el estado en que se encuentran las células gliales puede tener un papel importante en la respuesta neuronal a estímulos nocivos. Además, los diferentes aspectos de la activación glial son regulados de manera independiente en respuesta a la muerte neuronal y por lo tanto son susceptibles de ser modificados de manera selectiva. Esto podría ser de gran importancia para el diseño de estrategias que permitan potenciar aquellas propiedades protectoras de las células gliales activadas o inhibir aquellas que son nocivas para las neuronas, con la finalidad de favorecer los mecanismos de neuroprotección ante un determinado estímulo nocivo.