



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**ESCUELA UNIVERSITARIA DE ENFERMERÍA Y
FISIOTERAPIA**

GRADO EN FISIOTERAPIA

TRABAJO FIN DE GRADO

**CÉLULAS GLIALES: LOS ASTROCITOS COMO IMPORTANTES
FACTORES DE PLASTICIDAD NEURONAL**

Fátima Pérez Robledo

Tutora: Nélida Eleno Balboa

Salamanca, 28/05/2013

Índice

Resumen

Introducción

Objetivos

Material y métodos

Resultados

1. Células gliales
2. Astrocitos
3. La sinapsis tripartita
4. La albúmina en el desarrollo del sistema nervioso
 - Relevancia clínica
5. Sinaptogénesis y neurogénesis
 - Los astrocitos regulan la formación de neuronas
 - Los astrocitos regulan la formación de sinapsis
 - Los astrocitos controlan el número de sinapsis
 - Los astrocitos ayudan a que las sinapsis crezcan
 - Los astrocitos determinan el destino de las sinapsis
6. Cicatriz glial
7. Patologías relacionadas con la glía

Conclusiones

Bibliografía

Resumen

El estudio completo del sistema nervioso central comprende el conocimiento de las funciones de las células gliales. Entre ellas encontramos los astrocitos, unas células imprescindibles para el funcionamiento de las neuronas. Además de sus funciones conocidas clásicamente, como son la formación de la barrera hematoencefálica o la nutrición neuronal, se han descubierto otras funciones más relacionadas con la plasticidad neuronal y su participación en patologías neurológicas. Estas funciones las llevan a cabo desde el desarrollo embrionario y se mantienen durante la vida adulta. En esta revisión veremos cuáles son esas funciones y la importancia de éstas dentro de los diferentes procesos que desarrolla el sistema nervioso.

Introducción

Las células gliales constituyen la mayor parte de tejido celular dentro del sistema nervioso, sin embargo, es desde hace relativamente poco tiempo cuando se han ido investigando y conociendo la gran variedad de funciones que llevan a cabo. Dentro de este grupo celular se encuentran los astrocitos, un grupo de células encargadas de diversas funciones entre las cuales se encuentra su acción sobre la sinapsis neuronal y cómo ésta influye en diferentes tipos de plasticidad neuronal. Actúan durante la neurogénesis, la sinaptogénesis, y la maduración y desarrollo de los circuitos neuronales. En este trabajo pretendo mostrar los conocimientos que se tienen actualmente acerca del tema para demostrar la importancia que tienen estas células gliales.

Objetivos

Reunir en un trabajo las conclusiones que se han obtenido en diferentes trabajos de investigación y revisiones sistemáticas acerca de la función que desempeñan los astrocitos sobre la sinapsis y plasticidad neuronal.

Material y métodos

El material que he empleado es información recogida en diferentes libros y publicaciones en revistas sobre neurociencia, y más concretamente, sobre funciones gliales en diferentes procesos del sistema nervioso.

Para seleccionar la información, primero escogí materiales más generales, información básica sobre las células de la glía, y desde ahí fui ahondando en el tema y centrándome más en artículos relacionados solamente con las funciones que desarrollan los astrocitos sobre los procesos que pretendo mostrar.

Resultados

1. Células de la glía

El sistema nervioso, igual que el resto de los tejidos de nuestro cuerpo, está formado por células con funciones individuales coordinadas entre sí. [1] Estas células pueden dividirse en dos amplios grupos: por un lado encontramos las neuronas, células capaces de transmitir información empleando una señal eléctrica en forma de potenciales de acción; y por otro lado, están las células gliales o neuroglia. Hasta hace poco, este tipo de células se consideraban células de sostén y eran conocidas algunas funciones individuales como la transferencia de sustancias entre capilares y neuronas (astrocitos), elaboración de mielina (oligodendrocitos), fagocitosis (microglía) etc; sin embargo, cada vez es más claro que hacen contribuciones importantes a la formación, el funcionamiento y la adaptación de los circuitos neuronales. [2]

De acuerdo con la doctrina neuronal que gobierna la neurociencia moderna, las redes neuronales, conectadas a través de los contactos sinápticos, se consideran el sustrato de nuestro intelecto. Sin embargo, hay una diferencia morfológica y fisiológica relativamente pequeña entre los humanos y los animales. De manera similar, la densidad de los contactos sinápticos en los cerebros de los roedores y los seres humanos es más o menos constante. Por el contrario, la evolución del sistema nervioso, ha producido grandes cambios en el segundo tipo de células nerviosas, la neuroglia. [3] En la mosca de la fruta, el 25% de su cerebro consiste en neuroglia, el cerebro del ratón tiene más o menos el 65% de estas células, y el cerebro humano tiene aproximadamente un 90% de células gliales. La glía se ha convertido no sólo en más diversa y especializada, sino en algo esencial: sin ella las neuronas mueren.

La glía está constituida, a su vez, por subtipos celulares (**Tabla y figura 1**), que podemos dividir en cuatro tipos principales:

- A) Astrocitos: Se encuentran en el sistema nervioso central (SNC). Fueron llamados así por su forma estrellada, aunque actualmente se sabe que sus procesos extraordinariamente extendidos llenan un volumen que se define mejor como un poliedro. [4] Se pueden dividir en protoplásmicos, fibrilares y mixtos. Los protoplásmicos se localizan en la sustancia gris y tienen un

citoplasma abundante con prolongaciones muy ramificadas. Los fibrilares se localizan en la sustancia blanca y tienen largas prolongaciones delgadas y poco ramificadas. Los mixtos se localizan entre la sustancia blanca y la gris. [1] Tienen múltiples funciones que detallaremos más adelante.

- B) Oligodendrocitos y células de Schwann: Estas células son esenciales para una rápida comunicación eléctrica entre las neuronas y sus objetivos. Los oligodendrocitos (en el sistema nervioso central) y las células de Schwann (en el sistema nervioso periférico) producen una membrana rica en lípidos llamada mielina, que envuelve los axones de las neuronas, acelerando la conducción de impulsos eléctricos. En ausencia de mielina, la velocidad de conducción del potencial de acción es directamente proporcional al diámetro del axón. La evolución de la mielina permite que aumente el tamaño de los axones sin un correspondiente aumento del diámetro del axón. [2] De este modo se mantiene la misma velocidad de conducción, gracias a la transmisión del impulso de forma “saltatoria” entre un nodo de Ranvier y otro, que son las partes del axón que permanecen sin mielina.
- C) Microglía: Son las células inmunitarias del sistema nervioso central. Protegen al cerebro de daños e infecciones, fagocitando células muertas y residuos. Son los macrófagos del sistema nervioso. También se encuentran implicados en la remodelación sináptica durante el desarrollo del sistema nervioso, eliminando conexiones sinápticas mediante la fagocitosis. [2]
- D) Células gliales especiales: Son las células endimarias, las células de Müller de la retina, las células de Bergman del cerebelo y los pituicitos de la hipófisis posterior. [1]

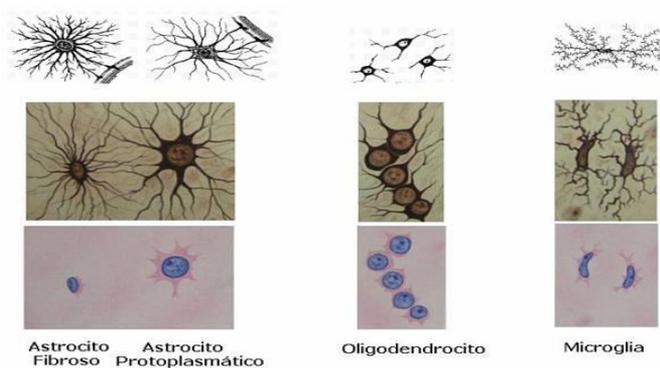


Figura 1. Imagen adaptada de Texto y Atlas de Anatomía Prometheus, volumen 3

Tipo de célula	Localización	Funciones
Célula de Schwann	SNP	Rodea a los axones de todas las fibras nerviosas periféricas, formando una vaina de neurilema o vaina de Schwann; rodea muchas fibras periféricas formando vainas de mielina.
Célula satélite	SNP	Funciones de sostén en las neuronas, en los ganglios sensitivos y autónomos.
Oligodendrocito	SNC	Forma vainas de mielina en torno a los axones centrales produciendo la sustancia blanca del SNC.
Microglía	SNC	Fagocitosis de patógenos y restos celulares en el SNC.
Astrocito	SNC	Cubre los capilares del SNC y forma la barrera hematoencefálica, limitando la permeabilidad capilar. Interactúa metabólicamente con las neuronas y modifica el medio ambiente extracelular de éstas. Elimina neurotransmisores, recaptándolos. Participa en funciones de plasticidad neuronal.
Célula ependimaria	SNC	Constituye el revestimiento epitelial de las cavidades del cerebro (ventrículos) y del canal central de la médula espinal; cubre los ovillos capilares para formar los plexos coroideos, donde se produce el líquido cefalorraquídeo.
Célula de Müller	SNC	Forma parte de las membranas limitante externa y limitante interna de la retina; canaliza la luz hacia los bastoncitos y los conos; tras lesiones de retinas puede dividirse y diferenciarse en otros tipos de células retinales, incluidos los fotorreceptores que pueden haberse dañado.
Célula de Bergman	SNC	Se relaciona estrechamente con las sinapsis de las células de Purkinje del cerebelo, regulando su actividad.
Pituicito	SNC	Brinda sostén a los axones de la neurohipófisis y los recubren con una vaina como a sus dilataciones.

Tabla 1. Funciones de células gliales. Abreviaturas: SNP (sistema nervioso periférico); SNC (sistema nervioso central).

2- Astrocitos

Los astrocitos tienen múltiples funciones conocidas, entre las que destacan:

- a) Intercambio de sustancias entre capilares y neuronas.
- b) Eliminación de neurotransmisores que hayan difundido al intersticio.
- c) Regulación de la concentración de K^+ en el intersticio (elevadas concentraciones de K^+ en el líquido extracelular provocan alteraciones muy marcadas en el mantenimiento del potencial de reposo celular y en la generación de los potenciales de acción).
- d) Regulación del pH.
- e) Sirven de guía para el desarrollo neural.
- f) Constituyen la membrana limitante que separa el tejido nervioso del tejido conectivo de las meninges.
- g) Reparación de las lesiones del sistema nervioso central (cicatrices gliales).
- h) Son parte de la barrera hematoencefálica. [1]

Pero además de estas funciones, cumplen otras funciones muy importantes, descubiertas recientemente y no tan conocidas. Entre estas funciones, que realmente son imprescindibles en el funcionamiento del sistema nervioso, veremos el descubrimiento de la sinapsis tripartita, el papel neurotrófico que llevan a cabo en el desarrollo embrionario, su implicación en la sinaptogénesis y neurogénesis, la importancia de las cicatrices gliales y la participación que llevan a cabo en algunas enfermedades del sistema nervioso.

3- La sinapsis tripartita

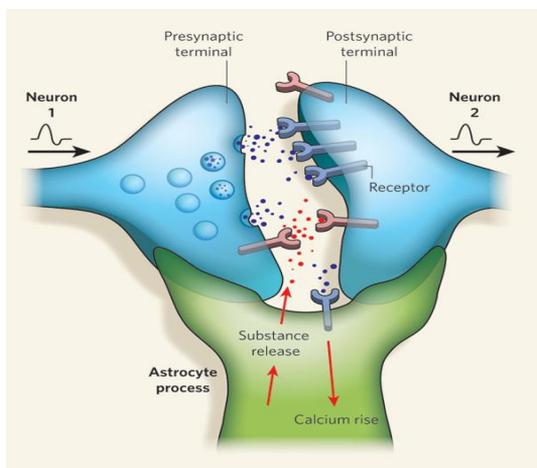
Los astrocitos se comunican entre sí mediante ondas de iones de calcio que propagan la información a larga distancia. Un estímulo sobre un astrocito puede causar un cambio en los niveles de calcio que produce una respuesta en un subconjunto de

astrocitos vecinos, sin respuesta en otros subconjuntos. Esto indica la presencia de redes distintas de astrocitos organizadas en un patrón de mosaico. La comunicación se produce gracias a que estas células están unidas entre sí por las llamadas uniones GAP.

Sin embargo, no sólo establecen comunicación entre ellos. También establecen una comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas. Astrocitos individuales pueden contactar y recubrir miles de sinapsis formadas por muchas neuronas diferentes. Esto significa que la sinapsis no está constituida solamente por el elemento pre- y postsináptico, sino que muchas tienen también una proyección astrocítica que envuelve a la sinapsis. A esto es a lo que denominamos sinapsis tripartita.

La localización sináptica de los astrocitos significa que están en una posición ideal para controlar y responder a la actividad sináptica. Por otra parte, los astrocitos poseen muchos de los mismos receptores para neurotransmisores iguales que las neuronas, y los neurotransmisores liberados por las neuronas activan cascadas de señalización a base de calcio en los astrocitos. Del mismo modo, los astrocitos liberan sustancias neuroactivas, que señalizan de nuevo a las neuronas para formar un bucle de retroalimentación. [2]

El descubrimiento de que los astrocitos se señalizan activamente el uno al otro y a las neuronas circundantes ha llevado a la conclusión de que los astrocitos pueden desempeñar un papel más activo en el tratamiento de la información que el que se le había reconocido en el pasado. La observación clave que certifica esta posición es que las corrientes de calcio astrocíticas pueden mejorar o disminuir la activación



neuronal en las inmediaciones. La señalización por corrientes de calcio se ha asociado con breves (de segundos a minutos) modulaciones de la fuerza sináptica. [4]

Figura 2. Sinapsis tripartita | Fuente: Allen & Barres Glia — more than just brain glue *Nature* 457, 675-677 (5 February 2009)

4- La albúmina en el desarrollo embrionario del sistema nervioso

A diferencia del cerebro adulto, el cerebro del recién nacido capta específicamente albúmina sérica durante el periodo postnatal, coincidiendo con la etapa de desarrollo cerebral. Las concentraciones de albúmina en el líquido cefalorraquídeo durante la gestación, alcanzan un máximo que coincide con la etapa de desarrollo cerebral máximo y a partir de ahí disminuye drásticamente. Por eso, podemos correlacionar la albúmina con el desarrollo cerebral. El papel de esta proteína en el desarrollo del cerebro está íntimamente relacionado con su capacidad para transportar ácidos grasos. De hecho, la albúmina estimula la síntesis de ácido oleico por los astrocitos a partir de los principales sustratos metabólicos disponibles durante el desarrollo cerebral. El ácido oleico producido por los astrocitos es utilizado por las neuronas para la síntesis de fosfolípidos y se incorpora directamente en los conos de crecimiento. Además, el ácido oleico promueve el crecimiento axonal, la agrupación neuronal y la expresión de la proteína asociada al crecimiento axonal GAP-43. Estas observaciones indican que la diferenciación neuronal se lleva a cabo por el ácido oleico sintetizado y liberado por los astrocitos *in situ*.

El ácido oleico es el único ácido graso sintetizado por los astrocitos lo que sugiere que este fenómeno tiene un propósito específico. De hecho, el único doble enlace del ácido oleico es suficiente para aumentar drásticamente la fluidez de las membranas biológicas. Debido a que la fluidez de las membranas es crítica para la fisiología de las neuronas, la incorporación del ácido oleico en una zona discreta de la membrana podría cambiar sustancialmente las propiedades de la membrana. El ácido oleico se incorpora preferentemente en las bases de las neuritas (es decir, en la base de cualquiera de las prolongaciones que emiten las neuronas), lo que sugiere que se requiere un aumento de la fluidez en los axones emergentes y/o dendritas.

La presencia de ácido oleico aumenta significativamente la síntesis de la proteína GAP-43, que se distribuye a lo largo de las estructuras axonales. Esta proteína está visiblemente presente durante el desarrollo pero su contenido se reduce considerablemente en la vida adulta, cuando la presencia de GAP-43 se restringe a las regiones de alta plasticidad neuronal o ciertas sinapsis exclusivas que participan en el proceso de potenciación a largo plazo relacionado con el aprendizaje. Además, la presencia de ácido oleico alarga los axones que contactan con otras neuronas,

imitando las redes neuronales que se observan en el sistema nervioso central. Este proceso va acompañado de un aumento en la síntesis de GAP-43, que puede desempeñar un papel importante en la acumulación axonal.

En definitiva, la albúmina promueve la síntesis de ácido oleico por los astrocitos, colaborando en la diferenciación neuronal durante el desarrollo de una manera coordinada, que persiste siempre y cuando se mantenga el paso de albúmina al cerebro. La caída de la síntesis de ácido oleico en el cerebro produce el cese del paso de albúmina al cerebro.

Relevancia clínica. La albúmina entra en el cerebro en condiciones de hipoxia y tras un daño en la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, es tentador especular sobre el papel de la albúmina sobre la reparación neuronal en respuesta a tales alteraciones. De acuerdo con esto, recientes informes han demostrado que la albúmina es capaz de ejercer un efecto beneficioso en el cerebro tras una lesión cerebrovascular isquémica aguda. Incluso a las cuatro horas después de la terapia con albúmina sobre la lesión, mejora la función neurológica y se reduce el volumen del infarto hasta en un 60%. El mecanismo por el cual la albúmina ejerce su papel neuroprotector después del accidente cerebrovascular isquémico agudo está aún por esclarecer. Sería interesante saber si bajo estas circunstancias, la albúmina induce la síntesis de ácido oleico en los astrocitos cercanos a la lesión. [6]

5- Sinaptogénesis y neurogénesis

Los astrocitos regulan la formación de neuronas. Cuando el desarrollo se acerca a su finalización, la actividad de las células madre cambia hacia la diferenciación y patrones relativamente restringidos de actividad presentes a lo largo de la vida adulta. El rendimiento de esta actividad tiene dos productos finales: la gliogénesis, que persiste a lo largo del sistema nervioso central, y la neurogénesis, que se limita al bulbo olfatorio y el hipocampo. Sin embargo, estudios recientes afirman que los progenitores gliales podrían producir neuronas si su entorno fuese suficientemente alterado. El concepto de glía como células madre ha ganado un peso considerable con la observación de que la neurogénesis cortical está mediada por la glía radial en la zona ventricular temprana. Otros estudios en el hipocampo de ratas adultas indican

que los astrocitos pueden regular la aparición de nuevas neuronas, incluso antes de que ejerzan el control modulador de la función neuronal. [7]

Los astrocitos regulan la formación de sinapsis. Los astrocitos también pueden regular la sinaptogénesis. Las neuronas co-cultivadas con astrocitos desarrollan aproximadamente siete veces más sinapsis y siete veces un aumento de la eficacia sináptica, en comparación con las neuronas que crecieron en ausencia de astrocitos. [4]

Los astrocitos controlan el número de sinapsis. La idea de que los astrocitos desempeñen un papel en la formación de los contactos sinápticos es consecuencia de una visible correlación temporal entre sinaptogénesis y la diferenciación de este tipo de células gliales. La tasa de sinaptogénesis podría ser limitada por un factor que proporcionan los astrocitos. La formación de sinapsis *per se* parece ser una propiedad intrínseca de las neuronas que no requiere de señalización externa. Sin embargo, la glía aumenta considerablemente el nivel de actividad sináptica. No puede excluirse que los astrocitos aumentan el número de sinapsis indirectamente por la mejora de la supervivencia neuronal o el crecimiento axonal y dendrítico.

Los astrocitos ayudan a que las sinapsis crezcan. Durante la fase de maduración, las conexiones sinápticas adquieren sus propiedades de transmisión características. Esto implica cambios en el número de vesículas en la terminal presináptica, así como cambios en la composición de la maquinaria de excitación y el complejo receptor postsináptico. El factor neurotrófico (ADNF, proteína dependiente de la actividad de factor neurotrófico) que se libera desde los astrocitos en respuesta a un polipéptido intestinal vasoactivo derivado de las neuronas, mejora la conectividad sináptica y la densidad postsináptica de receptores NMDA (N-metil D-aspartato) en las neuronas cultivadas del hipocampo a partir de embriones de rata, ya sea directamente o mediante la estimulación de la liberación de neurotrofinas. Las señales de astrocitos regulan aspectos específicos de la maduración pre- y postsináptica, incluyendo la densidad del receptor y composición de subunidades, así como la eficacia de liberación del transmisor.

Los astrocitos determinan el destino de las sinapsis. Durante el desarrollo del cerebro, sólo algunas de las sinapsis recién formadas se mantienen, mientras que todas las demás se eliminan. La eliminación de las capas de alimentación astrocítica

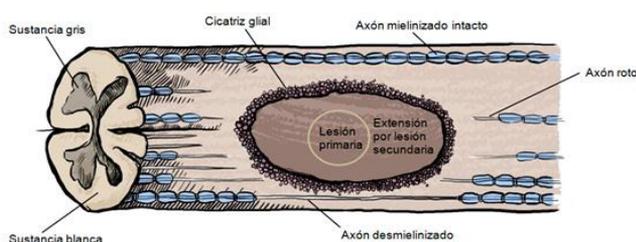
en cultivos de sistema nervioso conduce a una disminución en el número de sinapsis, lo que sugiere que las señales gliales son necesarias para el mantenimiento de sinapsis. Por otro lado, la eliminación de sinapsis dependiente de hormonas y actividad se produce en diferentes áreas del cerebro en adultos. Estos cambios están acompañados por la extensión y retracción de procesos astrocíticos, lo que apoya la idea de que los astrocitos desempeñan un papel activo en la eliminación de sinapsis.

En cualquier caso, actualmente sabemos que una comprensión completa de la sinaptogénesis durante el desarrollo, la plasticidad y la regeneración no es posible sin tener en cuenta a los astrocitos. [8]

6- Cicatriz glial

Siempre que hay una lesión y muerte neuronal en el sistema nervioso central, los astrocitos se activan y se convierten en astrocitos reactivos que proliferan y crecen sus prolongaciones por sus filamentos intermedios. Estos astrocitos reactivos se interponen en la lesión y forman la cicatriz glial. Esta cicatriz tiene la función de reconstruir la zona e impedir que se extienda la lesión. En este sentido, cumplen una misión de protección. Sin embargo, la cicatriz forma una barrera que impide la regeneración neuronal. Su interposición hace que la regeneración se dificulte y si no estuvieran presentes –como ocurre en el sistema nervioso periférico- el proceso sería más fácil para la neurona.

A menudo la lesión del sistema nervioso periférico puede ser reparada. Aunque los segmentos distales de los axones degeneran, por lo general sobreviven los elementos de tejido conjuntivo del llamado muñón distal. Brotes axonales crecen a partir del muñón proximal, penetran en el distal y siguen creciendo hasta los órganos de destino del nervio. Los mecanismos implicados están en relación con factores quimiotróficos segregados por las células de Schwann. [9] La falta de cicatriz glial en el sistema nervioso periférico es la que facilita el proceso de recuperación neuronal.



neuronal.

Figura 3. Cicatriz glial. Imagen de la página web de la Fundación para la curación de lesiones medulares: www.fenexy.org/investigacion_lm

7- Patologías relacionadas con la glía

Hasta hace poco se creía que las enfermedades del sistema nervioso estaban producidas por alteraciones que afectan a las neuronas y sus diferentes elementos. Sin embargo, últimamente se ha empezado a tener en cuenta el papel que desempeñan las células de la glía en estas patologías. Las células gliales son fundamentales en la determinación del bienestar neuronal y en el suministro de todas las líneas de defensa al sistema nervioso central. La patología de la glía determina el grado de la muerte neuronal, el resultado y la escala de déficit de los trastornos neurológicos. [3]

La inflamación del cerebro, que es característica de muchas enfermedades nerviosas, se caracteriza por una gliosis reactiva asociada a cambios fenotípicos y proliferación de células gliales (principalmente astrocitos y microglía). [3]

En la esclerosis lateral amiotrófica, los astrocitos secretan un factor tóxico que mata a las neuronas motoras, las involucradas en la función muscular.

Los astrocitos pueden convertirse en células cancerosas, dando lugar a tumores en el cerebro llamados gliomas. [2]

En la enfermedad Alzheimer, cuando se produce la muerte neuronal se activan los astrocitos. Se encuentran hiperactivos y liberan sustancias relacionadas con la formación de las placas mieloides. Lo que aún no se ha determinado, es si esta activación astrocítica es causa de la enfermedad o consecuencia de la misma.

Del mismo modo, se sabe que están activos en enfermedades como Parkinson, SIDA, dolor crónico, epilepsia, Huntington, alcoholismo, etc.

En situaciones patológicas, los astrocitos se someten a una profunda remodelación funcional y morfológica que es dependiente del tipo de daño o patología, el tiempo y la distancia desde el sitio del daño. [10]

La lesión del cerebro es una reacción coordinada de las neuronas, astrocitos y células vasculares que, en algunas regiones del cerebro, es suficiente para estimular la neurogénesis. [7]

Conclusiones

Las células gliales son las grandes desconocidas del sistema nervioso. Sin embargo, cada vez se conocen más funciones y todas ellas imprescindibles para el normal funcionamiento de este sistema.

Dentro de este grupo de células, los astrocitos son los que tienen más funciones conocidas, y todas ellas fundamentales para la fisiología neuronal. Últimamente, ha tomado mucha importancia el papel que desarrollan en la plasticidad neuronal y el control de la sinapsis. Este papel es fundamental y debe ser investigado en mayor profundidad ya que en él podrían radicar muchos procesos que son clave en la patología y la recuperación neuronal.

La participación de los astrocitos ya ha sido demostrada en muchas patologías, sin embargo, aún no se conoce si es la causa o la consecuencia del proceso. Hasta ahora, las patologías neurológicas han sido atribuidas exclusivamente a alteraciones de las neuronas y sus componentes, dejando de lado el papel que podrían estar jugando las células gliales; sin embargo, el daño en ellas podría ser la causa de la patología. Ahí radica la importancia de conocer el papel que desempeñan estas células en las causas y procesos desencadenados en algunas patologías en las que, hasta el momento, es desconocido.

También se ha demostrado su intervención en procesos de sinaptogénesis y neurogénesis. Según esto, la solución a patologías de destrucción neuronal podría estar en los astrocitos mediante las funciones de reparación que son capaces de llevar a cabo.

La falta de un conocimiento más amplio de la fisiología las células de la glía, y de los astrocitos en particular, supone una limitación en la comprensión del funcionamiento completo del sistema nervioso. El hecho de saber que un aumento de la proporción de células gliales es un hecho diferencial respecto a otros animales, debería hacernos pensar que estas células juegan un papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso humano. Por lo tanto, el estudio de las células gliales debe tener la importancia que se merece y debe ser reconocida como en las neuronas, para entender el funcionamiento del sistema nervioso, en su conjunto.

Bibliografía

1. Gal B, López M, Martín AI, Prieto J. Bases de la fisiología. 2ª ed. Madrid: Tébar; 2007.
2. Allen NJ, Barres BA. Glía – more than just brain glue. *Nature*. 2009; 457(7230):675-7.
3. Giaume C, Kirchhoff F, Matute C, Reichenbach A, Verkhratsky A. Glia: the fulcrum of brain diseases. *Cell Death Differ*. 2007; 14(7):1324-35.
4. Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci*. 2003; 26(10):523-30.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus: texto y atlas de anatomía*. Vol. 3. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
6. Medina JM, Tabernero A. Astrocyte-synthesized oleic acid behaves as a neurotrophic factor for neurons. *J Physiol Paris*. 2002; 96(3-4):265-71.
7. Horner PJ, Palmer TD. New roles for astrocytes: the nightlife of an 'astrocyte'. *La vida loca!*. *Trends Neurosci*. 2003; 26(11):597-603.
8. Slezak M, Pfrieder FW. New roles for astrocytes: regulation of CNS sinaptogénesis. *Trends Neurosci*. 2003; 26(10):531-5.
9. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principios de neurociencia*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2001.
10. Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11(2):87-99.