

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## Células Gliales en disfunción intestinal

Karina Galache · Saturday, August 31st, 2024

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

### Resumen

El tracto gastrointestinal (TG) comprende una serie de órganos que van desde la boca hasta el ano. El TG contiene su propio sistema nervioso, llamado Sistema Nervioso Entérico (SNE), al que informalmente se le llama “segundo cerebro”. El SNE está formado por dos redes de ganglios interconectados, que a su vez están constituidas por cúmulos de células neuronales y gliales que regulan las funciones del intestino. Las células gliales entéricas pueden “activarse” en respuesta a un estímulo y comunicar el mensaje a otras células. Sin embargo, cuando hay algún tipo de “daño”, las células gliales se muestran “reactivas” y se desarrolla la “gliosis reactiva” que contribuye a establecer un estado de enfermedad en el intestino.

### Introducción

Las células gliales fueron observadas por primera vez en 1899 por el investigador Ruso Alexander Dogiel, quien les atribuyó como principal función el dar soporte y mantener unido el “sistema reticular nervioso”, pues se creía que era una malla continua inactiva (Brehmer *et al.*, 1999). Por lo mismo se le llamo **glía**, que en griego significa “pegamento”. Años después y gracias a los estudios de Santiago Ramón y Cajal, en 1906, se descubrió que el sistema nervioso estaba formado por “elementos” neuronales, es decir células (Brehmer *et al.*, 1999).

Con el tiempo se ha descubierto que el papel de las células gliales va más allá de ser solo células de soporte. Ahora se sabe que tienen más funciones, incluyendo controlar el equilibrio interno (homeostasis) de las células neuronales y del sistema nervioso, por lo que su función o disfunción afecta el organismo en general. El objetivo de este escrito es ayudar a comprender la importancia de la glía entérica en la salud intestinal y algunos conceptos importantes cuando se habla de enfermedades intestinales.



Figura 1 Representación gráfica de un conjunto de células gliales del intestino. Elaboración propia con BioRender.com.

## Células gliales entéricas

El tracto gastrointestinal es un canal tubular integrado por los principales órganos del sistema digestivo. El TG comienza por la boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso y finaliza en el esfínter anal. La función del TG es la ingestión y digestión de los alimentos, absorción de nutrientes y excreción de desechos sólidos.

A lo largo del tracto gastrointestinal se encuentra el Sistema Nervioso Entérico (SNE), dos capas de redes compuestas por neuronas y células gliales (plexo nervioso), que pueden regular de manera autónoma la función intestinal.

En años recientes se ha descubierto que además de participar activamente en la modulación de los movimientos del intestino (peristalsis) que ayudan con el procesamiento de los alimentos y mantenimiento de la homeostasis, la glía interviene en los procesos biológicos de algunas enfermedades intestinales (patogenias) al modificar su función en respuesta a estímulos nocivos.

Las **Células Gliales Entéricas (CGE)** se comunican con las neuronas entéricas de forma bidireccional para modular la función intestinal, mediante la producción de sustancias químicas (gliatransmisores). Además, las células gliales regulan la respuesta inflamatoria, funcionando como un enlace entre el sistema inmune y el sistema nervioso del intestino. Las células gliales también modulan la actividad de las células intestinales que regulan el paso de sustancias desde el contenido intestinal al torrente sanguíneo (la barrera intestinal).

Dada la capacidad de las CGE para desempeñar múltiples tareas que son críticas para mantener la integridad y función del intestino, se ha propuesto que cambios en su función pueden alargar el tiempo de los síntomas de algunos padecimientos intestinales como enfermedades inflamatorias del intestino o desordenes funcionales gastrointestinales (Liñán-Rico *et al.*, 2016), además de la alteración intestinal asociada a intervenciones quirúrgicas e inflamación de bajo grado (metainflamación) presente en personas con sobrepeso y obesidad.



**Figura 2.** La imagen muestra el sistema gastrointestinal, comenzando en la boca y terminando en el ano. Cada recuadro representa un aumento de tamaño para poder observar algunos de los componentes del intestino sano. Elaboración propia. La figura fue parcialmente generada usando Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license.

## Gliosis reactiva: células gliales entéricas en inflamación intestinal

Las **células gliales** del intestino son capaces de responder a sustancias que estimulan el desarrollo de inflamación (LPS, endotoxina bacteriana; interferón gamma, IFN $\gamma$ ), como ocurre durante una infección bacteriana. La presencia de estas sustancias altera diferentes vías de señalización celular; en otras palabras, el lenguaje utilizado para la comunicación entre estas células se ve seriamente descompuesto (Liñán-Rico *et al.*, 2016; Schneider *et al.*, 2021).

Esta **alteración en el comportamiento celular** es conocido como “**fenotipo reactivo**” o “**gliosis**”. Para que tome lugar la gliosis, se requiere la activación de algunos genes (secuencia molecular que controla alguna característica de un ser vivo) y aumento en la producción de sustancias especiales que son importantes para la función normal de las células (factores de

crecimiento, citosinas proinflamatorias, quimiocinas, canales iónicos y receptores, etcétera), incluida la comunicación que utilizan las células gliales entéricas.

Además del LPS e INF, el Trifosfato de Adenosina (ATP) también promueve un “**fenotipo reactivo**” en las células gliales. Normalmente, el ATP es usado por las células como fuente de energía, pero también funciona como una señal que regula diferentes funciones fisiológicas. Sin embargo, durante un proceso inflamatorio (infección) o cuando se lesiona el tejido (cirugía), se liberan grandes cantidades de ATP al espacio extracelular.

En estas condiciones, el ATP promueve la respuesta inflamatoria al activar un grupo de proteínas celulares conocidos como “receptores purinérgicos”. Entre los genes activados en las CGE por el estímulo de ATP, se han identificado genes de respuesta inflamatoria y genes que regulan la motilidad (Schneider *et al.*, 2021).

El hecho de que el LPS+INFg o ATP puedan desencadenar una **gliosis reactiva** es muy importante ya que se altera el movimiento intestinal y es síntoma de padecimientos intestinales de larga duración, lo que disminuye la calidad de vida de las personas.

### Papel de la glía entérica en padecimientos intestinales

En años recientes, se ha reconocido a la glía como elemento orquestador de la inflamación intestinal y poco a poco se ha acumulado evidencia de su importante papel durante la generación de enfermedades inflamatorias intestinales, infección bacteriana, íleo postoperatorio, desordenes de motilidad, síndrome del intestino irritable y obesidad.

Por ello, nuevas investigaciones se han dirigido hacia el estudio de las células gliales del intestino como posibles blancos terapéuticos para tratar distintas enfermedades intestinales (Ochoa-Cortes *et al.*, 2016).

Por ejemplo, el **Íleo postoperatorio** (IPO), es un estado de fallo de la peristalsis intestinal, lo que causa un estado de parálisis intestinal temporal que deriva en obstrucción y distensión por acumulación de contenido (heces) y gas. El íleo postoperatorio se presenta después de una cirugía abdominal o no abdominal, por lo que se considera un **trauma quirúrgico**, que usualmente se resuelve por sí mismo.

No obstante, en determinadas situaciones la motilidad del intestino tarda mucho en restablecerse y representa un riesgo para la vida del paciente, además que mantiene al enfermo por más tiempo en el hospital, lo cual es muy costoso (García-Olmo & Lima, 2001). Se sabe que durante el IPO existe una disminución del control autónomo externo del intestino. Sin embargo, recién se reveló que las células gliales “**reactivas**” están involucradas en la respuesta al trauma quirúrgico, inflamación y desarrollo de íleo postoperatorio, esto, mediante una vía de comunicación celular denominada “purinérgica” (Schneider *et al.*, 2021).

El trauma quirúrgico induce una liberación de ATP y otras sustancias especiales que estimulan el desarrollo de **gliosis** entérica e inflamación por medio de un mecanismo que involucra la activación de receptores purinérgicos. La activación de dicho mecanismo contribuye a la disminución de la motilidad característica del íleo postoperatorio.

Otro ejemplo es la **colitis**, un conjunto de afecciones inflamatorias crónicas que se asocian con disfunción intestinal y alteraciones del sistema nervioso entérico, incluyendo daño severo a la pared intestinal y a las neuronas entéricas.

Las células gliales funcionan como moduladoras de la respuesta inflamatoria a través de la comunicación cercana con células del sistema inmunológico. Durante la colitis, la aparición de “**gliosis reactiva**” conduce a un aumento en la liberación del Factor Estimulante de Colonia de Macrófagos (M-CSF), sustancia bioquímica que propicia la activación e invasión de células inmunes, aumentando así la respuesta inflamatoria, la comunicación purinérgica y la muerte de neuronas entéricas (Brown y colaboradores, 2016), (Grubišić & Gulbransen, 2017).

### ¿Las células Gliales participan en alteraciones intestinales en obesidad?

La obesidad se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido graso, como resultado de un desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto energético. Durante el sobrepeso y obesidad, se observa una alteración de varios índices metabólicos como son el aumento de glucosa en sangre, colesterol, triglicéridos y la presencia de un estado inflamatorio de bajo grado en el organismo (**metainflamación**).

En el tracto gastrointestinal, la metainflamación se manifiesta desde etapas muy tempranas de la obesidad y se asocia a la presencia de “**gliosis reactiva**” que deriva en desordenes intestinales como estreñimiento, diarrea, síndrome del intestino irritable, etcétera. La disminución de la reactividad celular glial mejora la respuesta motora intestinal debido a la producción de una proteína ( $A_{2B}$ ) modulada por derivados del ATP, lo que sugiere al papel de la **gliosis reactiva** en la disfunción intestinal presente en la obesidad (D’Antongiovanni *et al.*, 2020; Linan-Rico *et al.*, 2016).



**Figura 3. Resumen gráfico.** En la imagen se puede observar que las personas saludables tienen células gliales entéricas que se **activan** en respuesta a un estímulo normal. Sin embargo, en estados patológicos como infección gastrointestinal, cirugía o sobrepeso las células gliales se muestran “**reactivas**”, ya que hay un aumento de sustancias inflamatorias. En estas condiciones, las células gliales incrementan el diálogo entre ellas (señalización purinérgica) y con otras células (sustancias inflamatorias). En algunas situaciones las células gliales cambian su fenotipo permanente a “**gliosis reactiva**”, un estado patológico que participa en el desarrollo de padecimientos crónicos, modulando la actividad intestinal a través del sistema nervioso entérico. Elaboración propia con BioRender.com.

En conclusión, las células gliales entéricas se **activan** en respuesta a un proceso fisiológico normal. Además, las células gliales son **reactivas** en respuesta a una perturbación pato fisiológica; y la **gliosis reactiva** es un estado patológico de las células gliales entéricas que presentan una función inflamatoria aumentada debido a cambios en su estructura y composición molecular, lo que favorece la aparición de afecciones intestinales de larga duración y que afectan la calidad de vida de los individuos. Entender estos fenómenos, ayuda a identificar sitios de acción importantes en la enfermedad y favorece el diseño de nuevas terapias.

## Referencias

- Brehmer, A., Schrödl, F., & Neuhuber, W. (1999). Morphological classifications of enteric neurons – 100 years after Dogiel. In *Anatomy and Embryology* (Vol. 200, Issue 2, pp. 125–135). Springer. <https://doi.org/10.1007/s004290050267>
- Brown, I. A. M., McClain, J. L., Watson, R. E., Patel, B. A., & Gulbransen, B. D. (2016). Enteric Glia Mediate Neuron Death in Colitis Through Purinergic Pathways That Require Connexin-43 and Nitric Oxide. *CMGH*. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.08.007>
- D'Antongiovanni, V., Benvenuti, L., Fornai, M., Pellegrini, C., van den Wijngaard, R., Cerantola, S., Giron, M. C., Caputi, V., Colucci, R., Haskó, G., Németh, Z. H., Blandizzi, C., & Antonioli, L. (2020). Glial A(2B) Adenosine Receptors Modulate Abnormal Tachykininergic Responses and Prevent Enteric Inflammation Associated with High Fat Diet-Induced Obesity. *Cells*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/cells9051245>
- García-Olmo, D., & Lima, F. (2001). Íleo paralítico postoperatorio. *Cirugía Española*, 69(3), 275–280.
- Grubišić, V., & Gulbransen, B. D. (2017). Enteric glial activity regulates secretomotor function in the mouse colon but does not acutely affect gut permeability. *Journal of Physiology*, 595(11), 3409–3424. <https://doi.org/10.1113/JP273492>
- Liñán-Rico, A., Turco, F., Ochoa-Cortes, F., Harzman, A., Needleman, B. J., Arsenescu, R., Abdel-Rasoul, M., Fadda, P., Grants, I., Whitaker, E., Cuomo, R., & Christofi, F. L. (2016). Molecular Signaling and Dysfunction of the Human Reactive Enteric Glial Cell Phenotype. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(8), 1812–1834. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000854>
- Liñán-Rico, A., Ochoa-Cortes, F., Schneider, R., & Christofi, F.L. (2023). Mini-review: Enteric glial cell reactions to inflammation and potential therapeutic implications for GI diseases, motility disorders, and abdominal pain. *Neuroscience Letters*, 812, 137395, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137395>
- Ochoa-Cortes, F., Turco, F., Linan-Rico, A., Soghomonyan, S., Whitaker, E., Wehner, S., Cuomo, R., & Christofi, F. L. (2016). Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(2). <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000667>
- Schneider, R., Leven, P., Glowka, T., Kuzmanov, I., Lysson, M., Schneiker, B., Miesen, A., Baqi, Y., Spanier, C., Grants, I., Mazzotta, E., Villalobos-Hernandez, E., Kalff, J. C., Müller, C. E., Christofi, F. L., & Wehner, S. (2021). A novel P2X2-dependent purinergic mechanism of enteric gliosis in intestinal inflammation. *EMBO Molecular Medicine*, 13(1), e12724. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012724>

This entry was posted on Saturday, August 31st, 2024 at 10:41 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.

