

# ¿TIENES SUEÑO? PREGÚNTALE A TUS ASTROCITOS

## Los astrocitos y su implicación en la homeostasis del sueño

Alexandra Matrero Ferrer  
Grado en Biología, Facultad de Ciencias y Biociencias

### INTRODUCCIÓN

Los astrocitos son las células gliales más abundantes en el sistema nervioso central (SNC). Estas células de morfología estrellada envuelven con sus procesos citoplasmáticos a las neuronas vecinas, vasos sanguíneos y dan lugar a la glia marginal. Siempre ha habido problemas para definir su función y el papel que ejercen en el SNC. En un inicio, se consideraba a los astrocitos como un sistema de soporte neuronal. Actualmente se conoce que los astrocitos presentan una actividad importante en la fisiología cerebral, donde se destacan el control de la homeostasis del sueño o el control del metabolismo neuronal.

Estas células tienen la capacidad de liberar transmisores químicos como D-serina y ATP. El ATP en el espacio extracelular es transformado en adenosina por las ectonucleotidas. La adenosina es un factor endógeno promotor del sueño, por lo que los astrocitos al estar involucrados en la regulación de los niveles de adenosina extracelular tienen un rol básico en el control del sueño.

El sueño, des del punto de vista de la conducta, es la suspensión normal de la conciencia. Mientras que electrofisiológicamente, es una serie de estados encefálicos controlados con precisión. Por medio de criterios de encefalograma (EEG) el sueño se divide en dos etapas, REM (*rapid eye movement*) y NREM (*non rapid eye movement*). En el inicio del sueño se da primero el NREM que se divide en diferentes etapas sucesivas, en las que las ondas del EEG van disminuyendo su frecuencia e incrementando su amplitud hasta llegar al sueño profundo caracterizado por la presencia de ondas lentas (baja frecuencia y elevada amplitud) y que son preludio del sueño REM.

A pesar de la prevalencia del sueño en tan diversas especies se desconoce por qué dormimos. Dado que el animal es particularmente vulnerable cuando duerme, el sueño debe presentar ventajas evolutivas que superen esta desventaja considerable. Cualesquiera que sean estas razones en los mamíferos el sueño es necesario para su supervivencia, ya que ratas privadas de sueño pierden peso a pesar de su ingesta creciente, desregulación de su temperatura corporal, desarrollo de infecciones, lo que sugiere un cierto compromiso con el sistema inmunológico, y finalmente mueren tras pocas semanas.

### HOMEOSTASIS DEL SUEÑO

El control homeostático del sueño se refiere a la mayor propensión al sueño durante una vigilia prolongada.



✓ La homeostasis del sueño refleja la acumulación de factores promotores del sueño como la adenosina durante la vigilia, en particular en el prosencéfalo y la corteza.

✓ Estos factores homeostáticos del sueño inhiben la actividad de las neuronas y de ese modo facilitan las oscilaciones lentas típicas de sueño NREM.

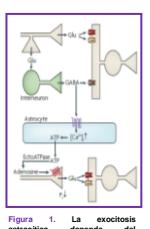
✓ El sueño es un fenómeno global. Sin embargo, la evidencia sugiere que el impacto local de los astrocitos en determinadas áreas corticales, prosencéfalo basal y otras zonas se traduce en la modulación global de redes neuronales.

### EXOCITOsis ASTROCRÍTICA

Los astrocitos a diferencia de las neuronas no son excitables eléctricamente, pero muestran elevaciones de calcio intracelular dadas por la activación de receptores metabólicos lo que dará lugar a la liberación de transmisores químicos (glutamato, D-serina y ATP).

Por lo que respecta a la exocitosis de ATP, la elevada actividad neuronal, mediante la liberación de glutamato, promueve la activación de interneuronas (Fig.1).

Las interneuronas excitan GABA<sub>A</sub> tanto de neuronas como de astrocitos. En ellos la activación del receptor GABA<sub>A</sub> da lugar a la vía de la fosfolipasa C (PLC) que finaliza con un incremento de Ca<sup>2+</sup> intracelular.

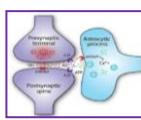


El Ca<sup>2+</sup> es necesario para la fusión de las vesículas de ATP, mediante la formación del complejo SNARE, con la membrana astrocítica para que se dé su liberación.

### LA GLIOTRANSMISIÓN MODULA EL SUEÑO

La capacidad de los astrocitos para liberar transmisores químicos recibe el nombre de gliotransmisión.

Por medio de la gliotransmisión estas células gliales modularn la actividad neuronal (Fig.2).



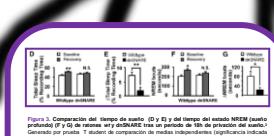
Que los astrocitos tuvieran la capacidad de liberar ATP, que es precursor de la adenosina (neuromodulador clasificado como factor endógeno promotor del sueño), sugiere que estos están involucrados en la regulación de los niveles de adenosina extracelular.

Debido a esta hipótesis, Halassa *et al.* realizaron una serie de experimentos con ratones que se inhibía genéticamente la gliotransmisión por medio de la inactivación del complejo SNARE, que es necesario para la exocitosis de ATP. Se comparaba a los ratones dSNARE con wild type (wt).

Con estos experimentos se pretendía demostrar que (Fig.3):

1. La adenosina tiene un papel importante en la inducción y características del sueño.

2. Los niveles de adenosina en el sistema nervioso central son regulados por la exocitosis astrocítica de ATP.



- D) Comparación del tiempo de sueño (D) y del sueño del estado REM (sueño profundo) entre dSNARE y wt. Se observa que el sueño de dSNARE es menor que el de wt. Generado por prueba t Student de comparación de medias independientes (significancia indicada por \* p < 0.05).
- E) Demostración:

  - 1) Adenosina (ADO) promueve el sueño
  - 2) Los astrocitos regulan la ADO que incrementa la presión del sueño (incremento temporal de sueño profundo por aumento de ADO)
  - 3) Los niveles de ADO en el espacio extracelular de dSNARE son más bajos que en wt
  - 4) Por lo que la adenosina promueve la liberación de ADO y transformación de ADO por ectonucleotidas en adenosina.
  - 5) Finalmente, ya que estos no se expresan en dSNARE, el sueño es más difícil.

### CONCLUSIONES

1. Los astrocitos como muestran los resultados de los experimentos de Halassa *et al.* están implicados en la regulación de los niveles de adenosina extracelular.
2. La adenosina es una molécula que se forma a partir de la acción de ectonucleotidas sobre el ATP excretado por los astrocitos.
3. La adenosina es un factor endógeno promotor del sueño que aumenta progresivamente durante la vigilia e inducirá el sueño.
4. La adenosina promueve el sueño al unirse sobre los receptores purinérgicos A<sub>1</sub> (inhibe la actividad neuronal de poblaciones relacionadas con la vigilia) y A<sub>2A</sub> (activador de poblaciones neuronales gábeicas que inhiben neuronas relacionadas con el despertar).
5. Por lo que los astrocitos al regular los niveles de adenosina extracelular tienen un papel básico en el control e inducción del sueño.
6. Los astrocitos van a liberar ATP progresivamente durante la vigilia debido a la alta actividad neuronal y también por su propio ritmo circadiano.

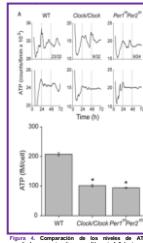
### LIBERACIÓN CIRCADIANA DEL ATP

Recientemente se ha demostrado que los astrocitos presentan un ritmo circadiano propio de la exocitosis de ATP con un ciclo de 23h.

La ritmidad de estas células, al igual que muchas otras, es dada por la posesión de la maquinaria transcriptacional necesaria para la transcripción de los genes Clock (clock, BMAL1, Period 1 y 2, Cryptochrom 1 y 2).

Así, se observó que los astrocitos en cultivo que eran deficientes en el gen Clock (dClock) presentaban una ritmidad diferente que los wild type (wt) en la exocitosis de ATP y también se notó una significativa disminución de los niveles de ATP excretados (Fig.4).

Por lo tanto, los astrocitos sin necesidad de que durante la vigilia se haya dado una elevada actividad neuronal serán capaces de excretar ATP que se transformará en adenosina para inducir el sueño en un determinado momento.



### ASTROCITO

### OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

Con este trabajo se pretende mostrar el importante rol del astrocito en la inducción y homeostasis del sueño.

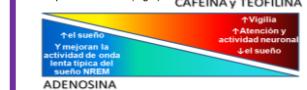
Para ello se expone y explica una de las principales teorías sobre la generación del sueño que sugiere que los astrocitos, por medio de la exocitosis de ATP regulan los niveles de adenosina extracelular.

Se demuestra por medio de los resultados obtenidos por Michael M. Halassa y otros científicos como la adenosina actúa como un factor endógeno promotor del sueño.

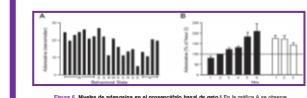
Todo el trabajo ha sido realizado por medio de la recolección y análisis de aquellos artículos más relevantes y actuales en el campo del sueño.

### ADENOSINA Y SUEÑO

La adenosina (ADO) es una molécula endógena que surge por la acción de ectonucleotidas sobre el ATP. Desde hace tiempo se considera a la ADO un factor endógeno básico para el control del sueño, dado que la cafeína o la teofilia (estimulantes de la actividad neuronal) actúan como antagonistas de los receptores de ADO (Fig.5).



Por medio de microdialisis (introducción de una cánula en el espacio interneuronal (SNC de gatos) se observó que los niveles de adenosina aumentaban durante la vigilia y disminuían durante el sueño en determinadas zonas cerebrales como el prosencéfalo basal, mientras que durante el sueño o recuperación del sueño disminuían (Fig.6). Por lo que se sintetiza en función de la necesidad de dormir del animal.



### RECEPTORES PURINÉRGICOS A<sub>1</sub> Y A<sub>2A</sub>

La adenosina induce somnolencia y menor nivel de atención por su unión a los receptores purinérgicos A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub>.

El receptor A<sub>1</sub> da lugar a la inhibición de la actividad neuronal al inhibir la adenilato ciclasa y abrir canales de K<sup>+</sup>, lo que provoca la hiperpolariación de las poblaciones neuronales relacionadas con la vigilia.

A su vez, la unión de la ADO a A<sub>1</sub> activa la vía PLC que inducirá la transducción del factor NF-κB, el que provocará un incremento de la expresión del receptor A<sub>1</sub> (feedback positivo) que incrementa el efecto de ADO (Fig.7).

Los receptores A<sub>2A</sub> colaboran con los A<sub>1</sub>, pero estos son activadores de la actividad neuronal de poblaciones neuronales gábeicas (área preóptica ventrolateral, VLPO) que inhiben poblaciones neuronales relacionadas con el despertar.



### BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton Nicola B. y Attewell David. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nature Reviews* (2010) volume 11, 227-238.
2. Jones, Barbara E. Glia, Adenosine, and Sleep. *Neuron*. Elsevier Inc. (2009); Volume 61, 156-157.
3. Halassa, Michael M., Florian Cedrick, Fellin Tommaso, Munoz James R., Lee So-young, Abel Ted, Haydon Philip G., and Frank Marcos G.. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron* 61 (2009), 213-219.
4. Marpagan Luciano, Swanstrom Adrienne E., Chung Kevin, Simon Tatiana, Haydon Philip G., Khan Sanjoi K., et al. Circadian Regulation of ATP in Astrocytes. *The Journal of Neuroscience* 8 June (2011), volume 31, 8342-8350.
5. Brown Ritchie E., Basheer Radhika et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* (2012); volume 92, 1087-1187.