

# ¿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 vasculares, vasos sanguíneos y dan lugar a la glía 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 ectonucleotidasas. 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 consciencia. 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.

### OBJETIVOS Y METODOLOGIA

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

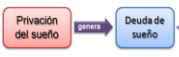
Para ello se expone y explica una de las principales teorías sobre la generación del sueño que sugiere que los astrocitos por medio de la exocitosis de ATP regula los niveles de adenosina extracelular.

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.

### 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 ASTROCITICA

Los astrocitos a diferencia de las neuronas no son excitables eléctricamente, pero muestran elevaciones de calcio intracelular dadas por la activación de receptores metabotrópicos 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 excitaban GABA que actuará sobre los receptores 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.

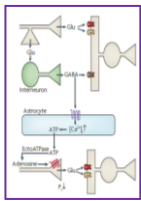


Figura 1. La exocitosis astrocítica depende del incremento de Ca<sup>2+</sup>.

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.

### ASTROCITO

### 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 modulan la actividad neuronal (Fig.2).

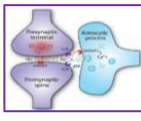


Figura 2. La gliotransmisión modula la actividad neuronal.

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

Debido a esta hipótesis, Halassa et al. realizaron una serie de experimentos con ratones en los que se inhibía genéticamente la gliotransmisión por medio de la inhibición de la formación del complejo SNARE, que es necesario para la exocitosis de ATP. Se comparaba a los ratones dnSNARE 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.

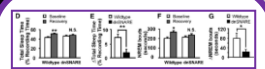


Figura 3. Comparación del tiempo de sueño (D) y de sus fases, del sueño NREM (cuanto más profundo) (F) y de REM (cuanto más profundo) (G) de ratones wt dnSNARE (con un período de 10 días de privación del sueño) (cuando el control) (E) de ratones wt (no significativamente) (D-G) (n=10; \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001; \*\*\*\*p<0.0001).

Demuestra:



### 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 ectonucleotidasas sobre el ATP excitado 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 gabaérgicas 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 ritmicidad de estas células, al igual que muchas otras, es dada por la posesión de la maquinaria transcripcional necesaria para la transcripción de los genes Clock (clock, BMAL1, Period 1 y 2, Cryptochrom 1 y 2).

Así, se observó que astrocitos en cultivo que eran deficientes en alguno de esos genes presentaban una ritmicidad diferente que los wild type (wt) en la exocitosis de ATP y también se notó una significativa disminución de los niveles de ATP excitados (Fig.4).

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

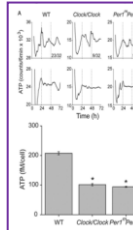


Figura 4. Comparación de los ritmos de ATP excitados por astrocitos en células deficientes en Clock y Bmal1 y en genotipo Per1. El gráfico superior muestra el ritmo circadiano de la liberación de ATP por el astrocito en un cultivo de 24 h de duración en células de los genes Clock. Adensina: la liberación de ATP fue significativamente menor que las de los genotipos indicados por \*\*p<0.05; \*\*\*\*p<0.0001.

### ADENOSINA Y SUEÑO

La adenosina (ADO) es una molécula endógena que surge por la acción de ectonucleotidasas sobre el ATP.

Desde hace tiempo se considera a la ADO un factor endógeno básico para el control del sueño, debido a que la cafeína o la teofilina (estimulantes de la actividad neuronal) actúan como antagonistas de los receptores de ADO (Fig.5).



Figura 5. Comparación de los efectos de la adenosina versus la cafeína y teofilina.

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

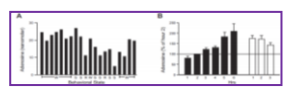


Figura 6. Niveles de adenosina en el prosencéfalo basal de gumbos. En la gráfica A se observa como los niveles de adenosina (ADO) aumentan en un tiempo prolongado (10 minutos) durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica B se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica C se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica D se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica E se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica F se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica G se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica H se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica I se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica J se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica K se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica L se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica M se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica N se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica O se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica P se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica Q se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica R se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica S se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica T se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica U se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica V se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica W se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica X se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica Y se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño. En la gráfica Z se muestra como los niveles de adenosina (ADO) aumentan durante la vigilia y disminuyen durante el sueño.

### 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 hiperpolarización de las poblaciones neuronales relacionadas con la vigilia.

A su vez, la unión de la ADO a A<sub>2A</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 gabaérgicas (área preóptica ventrolateral, VLPO) que inhiben poblaciones neuronales relacionadas con el despertar.

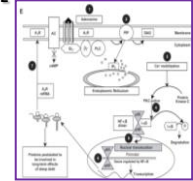


Figura 7. La unión de adenosina produce el incremento de adenosina. La unión del receptor A<sub>2A</sub> da lugar a un feedback positivo que incrementa el nivel de expresión del receptor A<sub>1</sub> en la superficie de las neuronas.



### BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton Nicola B. and Attwell 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, 156-167.
3. Halassa, Michael M., Florian Cedrick, Fellin Tommaso, Muñoz James R., Lee So-young, Abel Ted, Haydon Philip C. and Frank Marcos C. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. Neuron 61 (2009), 213-219.
4. Maragán Luciano, Swanson Adrienne E., Chung Kevin, Simon Tatiana, Haydon Philip G., Khan Sanjoy 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.