

CONFERENCIA

La tercera fase de la revolución glial: oligodendrocitos y mielina en fisiología y patología del sistema nervioso central*

The Third Phase of Glial Revolution: Oligodendrocytes and Myelin in Physiology and Pathology of the Central Nervous System

Fernando de Castro Soubriet

Científico titular del CSIC, Neurociencias, Instituto Cajal
fdecastro@cajal.csic.es

RESUMEN

Las células de glía representan entre 9 y 10 veces más células en número que las neuronas del cerebro de un mamífero como nosotros. A pesar del descubrimiento de los principales tipos celulares entre mediados del siglo XIX y el año 1919, su estudio ha sido limitado hasta las últimas décadas. En la década de 1990, asistimos a la revolución de la astrogliá. Desde hace más de una década, las células de microglía nos sorprenden con más y más funciones nuevas. Pero apenas acaba de comenzar la tercera fase de esta revolución glial: la oligodendroglía. Sabemos hoy que los oligodendrocitos aparte de asegurar la correcta y rápida transmisión del impulso nervioso y proteger a los axones, aseguran el aporte trófico a las neuronas, son actores esenciales y eficaces en la plasticidad fisiológica del cerebro, además de intervenir en la formación de circuitos neuronales y en su funcionamiento.

PALABRAS CLAVE: Oligodendroglía, cerebro, mielina, plasticidad cerebral, metabolismo

ABSTRACT

The number of glial cells represents between 9 and 10 times more than that of neurons in the brain of a mammal like us. Despite the discovery of the main cell types between the mid-nineteenth century and 1919, their study has been limited until the last decades. In the 1990s, we witnessed the astroglia revolution. For more than a decade, microglia cells surprise us with more and more new functions. But the third phase of this glial revolution has just begun: oligodendroglia. Today we know that oligodendrocytes, apart from ensuring the correct and rapid transmission of the nerve impulse and protecting the axons, ensure the trophic contribution to the neurons, are essential and effective actors in the physiological plasticity of the brain, in addition to intervening in the formation of neuronal circuits and their functioning.

KEYWORDS: Oligodendroglia, brain, myelin, brain plasticity, metabolism

* Sesión académica de la RADE celebrada el 06-10-2022.

1.- INTRODUCCIÓN A LA OLIGODENDROGLÍA

Los oligodendrocitos son las únicas células que, en condiciones fisiológicas, forman mielina en el Sistema Nervioso Central (SNC), y son equivalentes a las células de Schwann en el Sistema Nervioso Periférico (SNP). Obviamente, entre ambos tipos de células hay diferencias: todos los axones, tanto en el SNC como en el SNP, están cubiertos por citoplasma, aunque no siempre las células forman mielina alrededor. En el SNC, los oligodendrocitos se arrollan alrededor de los axones y compactan su membrana citoplasmática formando mielina en patrones variables, en los que se alternan segmentos sin mielina con otros con mielina; de hecho, la única estructura del SNC completamente mielinizada es el nervio óptico de los mamíferos. En esta tarea, los oligodendrocitos pueden recubrir segmentos de varios axones a la vez formando mielina o no en las más variadas combinaciones. Por su parte, las células de Schwann, en el caso de formar mielina, lo hacen alrededor de un único axón, mientras que, si recubren varios axones a la vez, nunca compactan la mielina dando lugar a lo que conocemos como fibras de Remak. Aunque las células mielinizantes del SNP fueron descritas por el histólogo alemán Theodor Schwann en 1839 (de ahí su nombre), los oligodendrocitos no fueron claramente estudiados hasta 1919, cuando uno de los más exitosos discípulos de Cajal, el vallisoletano Pío del Río-Hortega (1882-1945) elucidó la composición del conjunto de células apolares que el propio Cajal había descrito en 1913 como el “tercer elemento del sistema nervioso” y que, aparte de distinguirlas de neuronas y astrocitos, no podía ir más allá en su descripción utilizando el método del cloruro de oro: Río-Hortega, aplicando su técnica del nitrato de plata amoniacal, descubrió que ese “tercer elemento” era, en realidad, el conjunto de oligodendrocitos y microglía. En cualquier caso, no fue hasta el descubrimiento del microscopio electrónico, en la década de 1950, cuando se pudo comprobar que la mielina era, en realidad, una diferenciación de las células de Schwann y de los oligodendrocitos.

El conjunto de las células gliales recibió poca atención hasta casi el final del siglo XX. En la década de 1990, la astroglía fue objeto de numerosos estudios y cambió la concepción que se tenía de este tipo glial desde que la descubriese Virchow más de 130 años antes: la demostración de la sinapsis tripartita, por ejemplo, incorporó a los astrocitos a la transmisión del impulso nervioso. Poco después, las células de microglía comenzaron a acaparar la atención de los neurobiólogos, iniciando la segunda fase de la “Revolución Glial”. Y es ahora, cuando se cumple un siglo de su descubrimiento, los oligodendrocitos y la mielina están convirtiéndose en foco principal de investigación, demostrándose como actores de primer orden en la plasticidad fisiológica del SNC. Los precursores oligodendrogiales (en inglés, OPCs) se perfilan como la población celular con mayor capacidad neuroreparadora del SNC maduro-adulto.

Los dos tipos de células gliales descubiertos por Río-Hortega le granjearon sendas propuestas al Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1929 y 1937, convirtiéndose, cronológicamente, en el primero de los tres discípulos directos de Cajal que pudieron haber obtenido un segundo, tercer o cuarto Nobel para España antes de que fuese laureado Severo Ochoa en 1959. Río-Hortega es, quizá, el epítome de lo que representa la Escuela Neurológica Española o Escuela de Cajal, la mejor comprobación de que si bien Cajal fue auténticamente excepcional en la Historia de la Ciencia mundial, no fue, ni mucho menos, una casualidad en España. Cajal soñó siempre con generar una escuela científica de su mano, y lo consiguió siguiendo su propio postulado de 1897, *“no en formar discípulos que le sigan, sino en formar sabios que le superen [...], crear espíritus absolutamente nuevos, órganos únicos, a ser posible, en la máquina del progreso”*.

2.- OLIGODENDROCITOS, MIELINA Y TRANSMISIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO

Desde hace décadas sabemos que la mielina del SNC es una diferenciación de la membrana citoplasmática de los oligodendrocitos, con un contenido elevado en lípidos (aprox., 80% del total) y escasas proteínas (apenas un 20%, mayoritariamente PLP y MBP, que son proteínas estructurales fundamentales para que se compacte la mielina). También sabemos que su presencia garantiza una más efectiva y veloz transmisión de los impulsos nerviosos, que pueden alcanzar grandes velocidades (en mamíferos, 50-100 m/s) en axones de escaso diámetro si están mielinizados. En los invertebrados, la velocidad de conducción alcanza apenas 1 m/s, ya que no hay células que formen mielina como tal. De hecho, sólo axones de varios milímetros de grosor, como el axón gigante del calamar, alcanza esa velocidad en invertebrados, de ahí que Hodgkin y Huxley utilizaran esta preparación para sentar las bases iónicas del potencial de acción, a mediados del siglo XX.

En la escala filogenética, la mielina aparece en los placodermos (rayas y tiburones), aunque la hay también en copépodos y pseudomielina en anélidos y otros invertebrados. Aunque los oligodendrocitos son células de gran volumen citoplasmático, sobre todo si forman vaina de mielina alrededor de muchos axones, normalmente no forman esa mielina en más de 100-200 micras de longitud de cada axón, terminando en unas volutas que se continúan con las del siguiente oligodendrocito y que deja, entremedias, los nodos de Ranvier. La existencia de los nodos de Ranvier ayudó a explicar la conducción saltatoria de los impulsos nerviosos, al considerarse que era en los nodos y yustanodos donde se producía intercambio iónico desde el axón al exterior. Una compleja arquitectura molecular de esas estructuras segrega el acúmulo de los canales de sodio (exclusivos del nodo), los de potasio (exclusivos del yuxtano) y, además, hay una serie de proteínas de anclaje, interacción celular y estructurales que contribuyen a la organización de los nodos de Ranvier. Recientes

experimentos del holandés Kole han demostrado, sin embargo, que la conducción saltatoria del impulso nervioso no es como tradicionalmente se describe, sino que se produce una doble saltación: una espacial, básicamente de nodo a nodo, y otra temporal, que se produce, sobre todo, en el segmento internodal.

Desde los pioneros experimentos de los grupos de Paola Arlotta y Jeff Litchmann, hoy se sabe que pequeños cambios en el patrón de mielinización de un axón actúan como elementos moduladores de la velocidad y eficacia de la conducción del impulso eléctrico y, por ende, de la plasticidad fisiológica en el cerebro. Las variaciones en el patrón de mielinización ya no sólo las entendemos como variaciones en la compactación y el grosor de la capa de mielina (en principio, más grosor, más velocidad), sino que puede deberse a la distribución de la mielina a lo largo de los axones, el tamaño del nodo de Ranvier.

3.- OLIGONDENDROGLIOGÉNESIS Y MIELINIZACIÓN

En cada región del SNC, la oligodendroglíogénesis se inicia una vez que se ha completado la formación de las neuronas postmitóticas de todo tipo (neuronas de proyección e interneuronas). Es por ello que la formación de mielina muestra un gradiente caudo-rostral, ya que la primera estructura en la que se completa es en la médula espinal, y la última, en la corteza cerebral. Las zonas de oligodendroglíogénesis se distribuyen de forma parcheada a lo largo de todo el tubo neural, encontrándonos con nichos ventrales y dorsales donde se producen precursores de oligodendrocitos (en inglés, OPCs) que migran hasta colonizar la totalidad del SNC, tanto sustancia blanca, como la sustancia gris. Sin embargo, en las vesículas telencefálicas sólo se han identificado, hasta la fecha, oligodendrocitos generados desde dominios dorsales. En cada región del tubo neural, los OPCs siguen rutas de migración muy variables: en la médula espinal migran poco y lo hacen de una forma casi radial, generándose el 80% de los oligodendrocitos en dominios ventromediales; sin embargo, en la corteza cerebral sufren un complejo proceso de migración, en las tres direcciones del espacio, hasta colonizar todas las estructuras. En esta migración, los OPCs se sirven de mecanismos celulares y moleculares ya conocidos para la migración de precursores neurales como moléculas de adhesión celular, moléculas secretables -netrinas, semaforinas, etc.-, moléculas quimiocinéticas y factores de crecimiento, entre otras moléculas. Aunque menos conocido, tras completar su migración y el proceso de reconocimiento alrededor de un axón el que una ramificación del OPC se diferencie y forme un oligodendrocito maduro capaz de mielinizar un axón responde a una combinación de señales atrayentes y repelentes.

El grueso de la mielinización en el cerebro ocurre en etapas postnatales, extendiéndose hasta casi los 20 años en nuestra especie, cuando se completa la mielinización de los axones en el lóbulo prefrontal. De hecho, desde el año, más o menos, el parámetro que más varía, y durante

más tiempo, en nuestra especie es el volumen de sustancia blanca (axones mielinizados), mucho más que las variaciones en la superficie de la corteza cerebral, el grosor de la sustancia gris u otros parámetros medibles por Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

4.- PRECURSORES DE OLIGODENDROCITOS EN EL CEREBRO ADULTO

Cuando hablamos de OPCs en el SNC maduro/adulto, ¿hablamos de células como las que tanto abundan durante el desarrollo embrionario tardío o el postnatal temprano? Sí y no. Sí, porque fisiológicamente son OPCs que pueden dividirse, migrar y diferenciarse para formar oligodendrocitos maduros. No, porque sus características fisiológicas varían con respecto a las que se observan en los OPCs durante el desarrollo. Dependiendo de la estructura del SNC adulto de la que hablemos, se estima que los OPCs suman entre el 5 y el 8% del total de las células (más presentes en sustancia blanca que en la gris), lo que los convierte en una población muy abundante y la más abundante de las que pueden generar nuevas células postmitóticas en el cerebro adulto. Además, al haberse descubierto hace poco más de dos décadas en entornos patológicos, su presencia en el SNC en condiciones normales fue muy discutida, hasta que los experimentos pioneros de Kayleen Young en el grupo de Bill Richardson publicados a principios del 2013 demostraron fehacientemente que los OPCs formaban nuevos oligodendrocitos maduros en el SNC adulto, modificando el patrón de mielinización de diversas estructuras, incluyendo la única cuyos axones están mielinizados al 100%: el nervio óptico. Apenas un año más tarde, los grupos de Paola Arlotta, Jeff Lichtmann y Michelle Monje demostraron que pequeños cambios en el patrón de mielinización de los axones de neuronas piramidales de corteza implicaban cambios lo suficientemente potentes en la fisiología de estas células como para que pudiésemos considerar a la mielina una herramienta eficazísima de plasticidad cerebral. Estos hallazgos abrían, definitivamente, la puerta a lo que podemos considerar la tercera fase de la revolución de las células gliales. En menos de 10 años, la investigación sobre la dinámica del patrón de mielinización ha mostrado la influencia del metabolismo de los oligodendrocitos en las neuronas, como los hábitos de vida pueden favorecer la mielinización (la meditación, la música o un ambiente social variado y activo) o perjudicarla (el aislamiento social, la comida basura) o las asociaciones observadas en humanos entre el grado de mielinización de la sustancia blanca y adicciones de todo tipo (desde las clásicas drogas de abuso a las nuevas adicciones generadas por el mal uso de las nuevas tecnologías) o con enfermedades. Por dar un par de pinceladas con respecto a la relevancia de la mielina en patologías del SNC: *i)* la muerte de oligodendrocitos y la pérdida de mielina es frecuente en muchas patologías más allá de la esclerosis múltiple o de las variadas leucodistrofias, por lo que estamos obligados a considerar el impacto (y posible tratamiento...) que ello tiene en enfermedades como el Alzheimer, el ictus o las lesiones traumáticas del SNC; *ii)* estudios

recientes han mostrado que antes de que se observen las alteraciones patognomónicas en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Parkinson, son evidentes alteraciones en la mielina del SNC de esos pacientes, incluso antes de que los síntomas sean evidentes.

5.- DESCUBRIMIENTO DE NUEVAS FUNCIONES DE LA OLIGODENDROGLÍA

Como ya ocurrió en la primera y la segunda fase de la Revolución de las células gliales con astrocitos y microglía, respectivamente, el protagonismo creciente de la oligodendroglía en la tercera fase actual ha sacado a la luz nuevas funciones de estas células, más allá de las clásicamente aceptadas.

Ya en la primera década del siglo en curso quedó claro el papel de los oligodendrocitos en el metabolismo de las neuronas. La correcta función de la mielina que envuelve a los axones es fundamental para mantener sanas las mitocondrias del axoplasma, para mantener el balance ATP/ADP en el axón y el correcto transporte axonal. Además, los oligodendrocitos contribuyen decisivamente al metabolismo glucolítico de los axones, “independizándolos” al menos parcialmente del metabolismo del cuerpo neuronal.

Más reciente es el descubrimiento de una población de OPCs como integrantes activos de la barrera-hematoencefálica, conformando lo que se ha venido en llamar la unidad gliovascular. Durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, las células endoteliales de los capilares en el tubo neural comienzan a integrarse funcionalmente con los pericitos. Posteriormente, una población de OPCs se integra con las células endoteliales y los pericitos y, al final del desarrollo embrionario o en los inicios del periodo postnatal, vienen a sumarse a este relevante componente fisiológico los astrocitos, cuyos pies chupadores ya fueron descritos por otro de los discípulos de Cajal, el bilbaíno Nicolás Achúcarro en la década de 1910. En condiciones normales, esta subpoblación de OPCs contribuye al correcto funcionamiento de la barrera hematoencefálica. Tan temprana relación con los vasos sanguíneos encaja con el descubrimiento reciente del papel que la vascularización tiene en la migración de los OPCs desde los nichos oligodendroglíogénicos y en su distribución por el parénquima cerebral.

A finales del año 2022, los descubrimientos realizados por los grupos de Lucas Cheadle y de Nuno Maçarico da Costa y Tim Czopka señalaban que los OPCs son también importantes en la plasticidad sináptica, por un lado, envolviendo sinapsis durante la remodelación de los circuitos neuronales o, directamente, contribuyendo a la poda sináptica, de manera similar a la que sabemos que realiza la microglía. Esta novedosa función observada tanto durante el desarrollo del SNC como en el cerebro adulto, convierte a los OPCs en posibles actores

relevantes en la fisiopatología de enfermedades como el autismo, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), o la esquizofrenia. Cabe destacar que, desde hace años, una de las hipótesis consideradas más factibles en la fisiopatología de la esquizofrenia contemplaría defectos en la mielinización durante el desarrollo.

Poco antes, el grupo de Fiona Doetsch había contribuido de forma relevante al debate sobre la existencia de neurogénesis activa en el cerebro adulto. Los OPCs abundan en el nicho neurogénico de la zona subventricular del cerebro, e incluso formarían dominios gliogénicos específicos en la misma superficie de los ventrículos cerebrales y protruyendo dentro de los mismos. En esa inesperada localización, los OPCs conectarían con los largos axones de las neuronas de proyección que discurren adyacentes a los citados ventrículos.

6.- OLIGODENDROGLÍA, DESMIELINIZACIÓN Y UN SUEÑO ALCANZABLE: LA REMIELINIZACIÓN

No poco de lo que conocemos sobre la oligodendroglía deriva de que son los oligodendrocitos maduros y mielinizantes los que se pierden en una enfermedad como es la esclerosis múltiple, que afecta a adultos jóvenes (en sus tres cuartas partes, a mujeres), que es crónica, que puede ser gravemente incapacitante y que supone un gran problema clínico y social. Sin embargo, la esclerosis múltiple no es la única enfermedad desmielinizante primaria del SNC, sino únicamente la más frecuente..., y la única que no se puede considerar como enfermedad rara. Porque hay un gran número de enfermedades des-, dis- o hipomielinizantes, tan variadas como poco frecuentes y devastadoras, que muchas veces denominamos colectivamente como “leucodistrofias”, aunque *sensu stricto* no todas lo sean. Estas enfermedades raras desmielinizantes primarias del SNC suelen tener una causa genética y/o metabólica, y suelen debutar cuando debería mielinizarse el grueso del SNC, es decir, en edades muy tempranas. Individualmente, son aún más devastadoras que la esclerosis múltiple y, como ésta, no tienen tratamiento curativo y, en casi todos los casos, ni siquiera tratamiento de ningún aspecto de su poco conocida fisiopatología: como la mayoría de las enfermedades raras, son también enfermedades huérfanas de tratamiento.

La pérdida de mielina se observa también en otros escenarios patológicos mucho más frecuentes, aunque paradójicamente, se olvide. El caso de la esquizofrenia ya se ha comentado: es frecuente encontrar fallos en la correcta mielinización del SNC durante el desarrollo (hipo- o dismielinización) o que se haya perdido mielina, rasgos que también aparecen en el trastorno bipolar. Para un número relevante de investigadores, estos defectos en la correcta mielinización podrían ser la causa primaria de, cuando menos, un porcentaje importante de enfermedades psiquiátricas. También se conoce desde hace tiempo que hay una importante desmielinización secundaria en la enfermedad de

Alzheimer, en la demencia fronto-temporal o en la esclerosis lateral amiotrófica (o ELA): en los últimos años, las modernas técnicas de imagen cerebral han permitido detectar alteraciones subclínicas de la sustancia blanca en pacientes con formas incipientes de estas enfermedades neurodegenerativas. Y es evidente la muerte de oligodendrocitos y la consiguiente pérdida de mielina de forma secundaria a accidentes cerebro-vasculares, traumatismos craneoencefálicos y lesión traumática de la médula espinal. Pero, insisto: la Neurología clínica actual, cuando se plantea tratar a pacientes de tan variadas situaciones, olvida que también se ha producido esa pérdida de oligodendrocitos, no los aborda desde el primer momento en que comienzan a tratarse el resto de los problemas... Es más, la realización de autopsias por otras causas o las realizadas de forma aleatoria arrojan hasta en un 5% de los casos la presencia de lesiones desmielinizantes en el cerebro que no han dado lugar a síntomas clínicos evidentes (que hayan dado lugar a una consulta médica o a que el paciente/familia haya identificado algún problema evidente) en vida de esas personas: tenemos que deducir, por tanto, que el fenómeno de la dis-/desmielinización es más frecuente de lo que los censos clínicos arrojan.

Gracias a su creciente estudio durante las dos últimas décadas, especialmente en el contexto de la esclerosis múltiple, sabemos hoy que entre el 5-8% del total de células del SNC son OPCs, y que representan el mayor contingente de células que se dividen en el cerebro adulto (verdaderos protagonistas, por tanto, del mayor fenómeno de neurogénesis en el adulto que conocemos hasta la fecha). Además, en caso de lesión, los OPCs reaccionan de forma espontánea e intentan reponer los oligodendrocitos muertos. Su respuesta al daño parece que se ve sobrepasada en los casos de peor evolución, en parte porque su capacidad reparadora se ve disminuida con la edad. Actualmente, parece claro que en las lesiones desmielinizantes iniciales no hay problema para que sean colonizadas en número suficiente por OPCs, fundamentalmente los distribuidos uniformemente por el parénquima, pero también por OPCs que se hayan generado *de novo* en nichos neurogénicos como la zona subventricular del cerebro adulto. Pero cuando las lesiones pasan de un estado inicial activo a cronificarse, esta remielinización espontánea se observa sólo en una estrecha banda alrededor de las placas crónico-activas, pero no en el corazón de las mismas, donde apenas es posible ver alguna célula viable, y el escenario se torna totalmente catastrófico cuando las placas se inactivan. En cualquier caso, la remielinización, cuando ocurre, no suele ser completa: las vainas de mielina son más finas, los segmentos internodales suelen ser más cortos y el contenido de mielina total es menor que en condiciones normales, lo que ha hecho que los neuropatólogos las identifiquen como “placas de sombra”. Los trabajos más recientes sugieren que la generación de nuevos oligodendrocitos sería más efectiva en lesiones de sustancia gris que en la sustancia blanca (probablemente, por la cercanía de los nichos neurogénicos quiescentes). En estos procesos, quizá sean los OPCs el tipo celular que interactúa con más otros tipos celulares en todo el SNC, incluyendo todos los tipos de células

de origen neural (y sus precursores), y también pericitos y microglía. Un aspecto que queda aún por descubrir es si es un fallo parcial de esta capacidad de remielinización espontánea la que da lugar a que comiencen a aparecer las lesiones desmielinizantes o bien que esos procesos desmielinizantes empezarán mucho antes de dar lugar a síntomas detectables, pero que de una forma u otra son controlados por esta capacidad neuroregenerativa intrínseca del SNC.

Sin embargo, desde el abordaje terapéutico no se ha explotado esta capacidad de remielinización espontánea. El primer tratamiento específico para la esclerosis múltiple apareció en la clínica en 1993 (el Interferón b-1a), desde entonces, todos los tratamientos que han ido apareciendo son inmunomoduladores. El primer ensayo clínico con resultados positivos de un fármaco reposicionado como remielinizante (la clemastina, un antihistamínico caído en desuso en la década de 1960 por los efectos secundarios que generaba en los pacientes de alergia), fueron publicados a finales de 2017 por los grupos de Arie Green y Jonah Chan. Este estudio fue un aldabonazo que parece haber convencido a la comunidad científica de la necesidad y conveniencia de dar con una serie de fármacos remielinizantes y neuroprotectores que puedan combinarse, de formas diversas, con la veintena de tratamientos inmunomoduladores, de forma que cada paciente de esclerosis múltiple pudiese contar con una combinación ideal de compuestos que considerasen el aspecto inmunopatológico y el neurodegenerativo de la enfermedad. Especialmente al principio de la misma, cuando la pérdida de mielina es aún escasa y los OPCs mantienen una capacidad espontánea de regeneración más evidente: el tratamiento con compuestos pro/remielinizantes desde etapas tempranas, aparte de poder ayudar a reparar el daño, indirectamente tendría un importante componente neuroprotector, derivado de los nuevos oligodendrocitos generados y la protección y recubrimiento que éstos puedan hacer de los axones afectados, cuyo efecto sería quizá más valioso aún que el que pudiese tener recuperando en algo la velocidad de conducción del impulso nervioso. Desde que en 2011 identificamos en nuestro laboratorio, por primera vez, dos poblaciones funcionales de OPCs en el cerebro adulto de pacientes de esclerosis múltiple y estudiamos la vía de señalización de FGF2, nuestro grupo ha pasado a focalizar mucho de su esfuerzo en identificar moléculas y vías de señalización que pudiesen convertirse en dianas terapéuticas para desarrollar tratamientos remielinizantes. Desde esa fecha hemos identificado, además, de FGF2, las vías de Sonic Hedgehog, la fosfodiesterasa 7, osteopontina y el receptor TLR4. Así, tratamos de desarrollar pruebas preclínicas (*in vitro*, *in vivo*; con roedores de laboratorio, y muestras humanas). Se destaca que los OPCs son una población mucho más heterogénea de lo que se había asumido hasta hace poco y que su heterogeneidad depende de factores de origen embrionario, que varían con la edad y el sexo del individuo, y que pueden, también, variar ostensiblemente según la especie estudiada. El más reciente reto de nuestro grupo en el Instituto Cajal es la obtención de OPCs por reprogramación directa de fibroblastos de

pacientes y controles, en lo que sería un modelo humanizado de enfermedad *in vitro* para estudiar las particularidades de ese tipo celular en cada escenario fisiopatológico y así, poder probar con mayor eficacia posibles compuestos de interés. Ni que decir tiene que esta reprogramación podría ser de gran utilidad también para el estudio de la oligodendroglía en las leucodistrofias, el por qué no se diferencian los OPCs o por qué mueren los oligodendrocitos que se forman durante el desarrollo, y también poder probar fármacos con que tratar estas enfermedades raras.

Que un oligodendrocito madure y forme mielina no es sencillo..., pero en nuestro organismo las células lo hacen de forma natural y por miles de millones de casos. Por ello, nos gustaría contribuir a conocer mejor la fisiopatología de las enfermedades desmielinizantes, incluso a reordenarlas de acuerdo con los hallazgos mencionados y, poder ver cumplido el reto de incluir terapias remielinizantes en el arsenal terapéutico disponible para los pacientes con esclerosis múltiple, junto a los tratamientos sintomáticos y las medidas de higiene de vida, que, poco a poco se han ido integrando en el vademécum. Por último, contribuir también a que los centenares de miles de afectados por las variadas leucodistrofias pudieran, si acaso, comenzar a atisbar una pequeña luz al final del túnel... Este sería el final soñado de lo que he venido en denominar la “tercera fase de la Revolución Glial”.

7.- BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

AUGUSTE YSS, FERRO A, KAHNG JA, XAVIER AM, DIXON JR, VRUDHULA U, NICHITIU AS, ROSADO D, WEE TL, PEDMALE UV, CHEADLE L (2022). Oligodendrocyte precursor cells engulf synapses during circuit remodeling in mice. *Nat Neurosci.* 25(10):1273-1278.

BOVE RM, GREEN AJ (2017). Remyelinating Pharmacotherapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 14(4):894-904.

CLEMENTE D, ORTEGA MC, ARENZANA FJ, DE CASTRO F (2011). FGF-2 and Anosmin-1 are selectively expressed in different types of multiple sclerosis lesions. *J Neurosci.* 31(42):14899-14909.

COHEN CCH, POPOVIC MA, KLOOSTER J, WEIL MT, MÖBIUS W, NAVE KA, KOLE MHP (2020). Saltatory Conduction along Myelinated Axons Involves a Periaxonal Nanocircuit. *Cell* 180(2):311-322.

DE CASTRO F, ZALC B (2020) Migration of myelin-forming cells in the CNS. En: “Cellular Migration and Formation of Axons and dendrites (2nd edition)” (ISBN 978-0-12-814407-7; editores: Rubenstein J, Rakic P, Chen B, Kwan KY, Kolodkin A, Anton E) pp. 515-529. Academic Press/Elsevier: London/San Diego-CA/Cambridge-MA/Oxford.

DELGADO AC, MALDONADO-SOTO AR, SILVA-VARGAS V, MIZRAK D, VON KÄNEL T, TAN KR, PAUL A, MADAR A, CUERVO H, KITAJEWSKI J, LIN CS, DOETSCH F (2021). Release of stem cells from quiescence reveals gliogenic domains in the adult mouse brain. *Science* 372(6547):1205-1209.

GIBSON EM, PURGER D, MOUNT CW, GOLDSTEIN AK, LIN GL, WOOD LS, INEMA I, MILLER SE, BIERI G, ZUCHERO JB, BARRES BA, WOO PJ, VOGEL H, MONJE M (2014). Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science* 344(6183):1252304.

GREEN AJ, GELFAND JM, CREE BA, BEVAN C, BOSCARDIN WJ, MEI F, INMAN J, ARNOW S, DEVEREUX M, ABOUNASR A, NOBUTA H, ZHU A, FRIESSEN M, GERONA R, VON BÜDINGEN HC, HENRY RG, HAUSER SL, CHAN JR (2017). Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 390(10111):2481-2489.

SIERRA A, DE CASTRO F, DEL RÍO-HORTEGA J, IGLESIAS-ROZAS J, GARROSA M, KETTENMANN H (2016). The ‘big-bang’ for modern glial biology: translation and comments on Pío del Río-Hortega 1919 series of papers on microglia. *Glia* 64:1801–1840.

TOMASSY GS, BERGER DR, CHEN HH, KASTHURI N, HAYWORTH KJ, VERCELLI A, SEUNG HS, LICHTMAN JW, ARLOTTA P (2014). Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex. *Science* 344(6181):319-24.

XIAO Y, PETRUCCO L, HOODLESS LJ, PORTUGUES R, CZOPKA T (2022). Oligodendrocyte precursor cells sculpt the visual system by regulating axonal remodeling. *Nat Neurosci.* 25(3):280-284.

YOUNG KM, PSACHOULIA K, TRIPATHI RB, DUNN S-J, COSSELL L, ATTWELL D, TOHYAMA K, RICHARDSON WD (2013). Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: Evidence for myelin remodeling. *Neuron* 77:873–885.