

REVISION DE TEMAS

LA CELULA DE SCHWANN

*Adriana del Pilar Lopez Lombana * y Hernán Hurtado Giraldo ***

La célula de Schwann que constituye la glía del SNP, además de ser el soporte estructural para los axones en dicho sistema, tiene la función de producir la mielina, una organela de gran importancia en los procesos de neuroconducción. De la integridad de esta célula dependen el desarrollo estructural y metabólico del axón, así mismo se ha reconocido desde hace varios años el papel primordial que juega ella, en los procesos de regeneración del SPN posterior a una injuria, en cuyo caso reinician la proliferación para producir una guía de regeneración del nervio periférico. En ésta revisión se contemplaran algunos de los puntos relacionados con su origen, desarrollo, estructura, relación con el axon y el tipo de patologías que pueden alterarla; igualmente se resalta la utilidad de los cultivos de células de Schwann para el estudio de los procesos de mielinización, desmielinización, regeneración post-traumática y respuesta a agentes infecciosos.

INTRODUCCION

Las células de Schwann, descritas desde 1839 por Theodor Schwann, constituyen la glía del sistema nervioso periférico (SNP). Rodean todos los axones del nervio, en unos casos envolviendo con su citoplasma varios de ellos y en otros casos elaborando la vaina de mielina alrededor de los de mayor diámetro. Estas células cumplen múltiples funciones relacionadas con la protección y el soporte metabólico axonal. Además contribuyen en los procesos de conducción nerviosa, así como en los mecanismos de regeneración de los axones lesionados. En este artículo se hará una revisión de los aspectos más relevantes de estas células en cuanto a su origen, desarrollo, características morfológicas y proliferación. Además se explicará el proceso de formación de la mielina y la importancia de la actividad funcional de la célula de Schwann en relación con el axón al igual que su dependencia de este último para llevar a cabo sus propias funciones.

ORIGEN, PROLIFERACION Y DESARROLLO

Origen

Con excepción de ciertos ganglios craneales sensoriales, los diferentes tipos de células del SNP se derivan de una estructura embrionaria transitoria, la cresta neural (1,2,3), aunque también se ha discutido que un origen parcial de la región ventral de la cresta neural no puede excluirse para las células de Schwann. Se descubre en que estadio embrionario las células de la cresta neural comienzan a diferenciarse en células de Schwann, pero se sabe que necesitan el contacto axonal para ello (4,5).

El desarrollo del nervio periférico es un proceso ordenado. Inicialmente un grupo grande de axones se rodea de unas pocas células de Schwann, las cuales se organizan de tal forma que constituyen una cubierta o tubo (6). La parte externa de este tubo está delineada por una

* M.D. Grupo de Neurobiología del I.N.S.

** Ph.D. Jefe del Grupo de Neurobiología del I.N.S.

lámina basal, esencialmente producida por la célula misma, la parte interna del tubo corresponde al compartimiento interior de la célula de Schwann separada del axolema unos 20-30 nm (7). Luego de la invasión de los axones desnudos por las células gliales proliferantes, hay una distribución diferencial de los axones. Los de diámetro mayor de 1 µm se disponen en relación 1:1 con las células de Schwann destinadas a ser mielinizadoras. En los axones destinados a no ser mielinizados (50-80%), la relación es de una célula de Schwann por 5-18 axones, los cuales son rodeados por una prolongación de la célula glial (8). Los dos tipos de células de Schwann tienen características moleculares específicas a las que se hará mención posteriormente.

Los nervios periféricos mayores, como el nervio ciático, se pueden identificar como una discreta estructura anatómica en un embrión de rata de 14-15 días (9). En este momento los nervios consisten de bandas de axones acompañados de unas células de rápida proliferación que carecen de lámina basal y se muestran como procesos laminares aplanados (10). Estas células se identifican como precursoras de las células de Schwann con base en sus propiedades antigénicas, pero en términos morfológicos las células precursoras y su relación con los axones en desarrollo no han sido estudiadas en detalle (11).

Proliferación

La proliferación de las células de Schwann, durante el desarrollo del nervio periférico es intensa. Numerosas evidencias indican que dicha proliferación es dependiente de una señal mitogénica provista por el axón en crecimiento aún no claramente establecida (12,13,14).

Las células de Schwann proliferan básicamente en tres contextos:

1. Durante el desarrollo normal del nervio periférico.(15,16).
2. Luego de una lesión del nervio, por trauma mecánico, por neurotoxinas o enfermedades desmielinizantes (16).
3. En los tumores de células de Schwann, pueden proliferar sobre cualquier tipo de nervio

periférico como es el caso de las neurofibromatosis y de los fibromas acústicos (15,37).

La naturaleza y origen de los factores que están implicados en estos procesos proliferativos no son claros aún.

Se sabe que las células de Schwann pueden proliferar en respuesta a un amplio rango de factores solubles (cuadro 1). Estos factores se cree ejercen su función al aumentar los niveles de AMPc intracelular (15,17.). Algunas observaciones hechas en cultivo sugieren que el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y el FGF (factor de crecimiento fibroblástico) pueden estimular la proliferación de las células de Schwann si estas se exponen a condiciones ambientales que eleven el AMP cíclico intracelular.(18). En el caso del TGF (factor de crecimiento transformador) beta su poder mitogénico es potenciado por la aplicación de la forskolina (11,16). Las respuestas proliferativas de las células de Schwann durante la degeneración walleriana varían con la edad del animal. La mayor parte de este tipo de respuestas han sido valoradas en lesiones de nervio en animales adultos. Por otro lado, estudios recientes in vivo han mostrado una relación inversa entre la edad del animal y la capacidad proliferativa de sus células gliales, lo que parece estar relacionado con el pobre estado de mielinización de los axones (12). La mitosis de las células de Schwann alcanza un pico máximo al tercer día posterior a la sección en el nervio

Cuadro 1. Moléculas expresadas por células de Schwann mielinizadoras y no mielinizadoras bajo condiciones normales, durante el desarrollo o después de la lesión de un nervio.

Molécula	Mielinizadoras		No Mielinizadoras
	Normales adultas	lesiones o desarrollo	
Galactocerebrósido	-	+	+
NGF	-	+	-
S-100	+	+	+
Ran-2	+	+	+
Laminina	+	+	+
Colageno tipo IV	+	+	+
Heparan Sulfato	+	+	+
N-CAM	-	+	+
GFAP	-	-	+

ciático del ratón adulto. En nervios embrionarios o neonatales sin embargo el índice de marcaje de las células de Schwann disminuye después de la transección. Esto se ha equiparado a estudios in vitro, en los cuales se ha encontrado que la proliferación de estas células se lleva a cabo en aquellas relacionadas con mielina y que la proliferación termina rápidamente cuando las neuritas jóvenes son seccionadas sin que hayan completado su mielinización (19). Estos experimentos se han podido comprobar también en los cultivos donde al remover los axones y restos de mielina se reduce la captación de timidina tritiada. Esta reducción es menor en los ratones P30 (día 30 postnatal), que en los ratones P10 (día 10 postnatal). Se ha encontrado in vitro, que células de Schwann preparadas a partir de nervio ciático de rata de seis días postnatales proliferan más vigorosamente en respuesta a fracciones enriquecidas en mielina que aquellos de ratas de dos días de edad (20).

Los mecanismos que tienen que ver con la cesación de la proliferación en el desarrollo del nervio normal e in vitro son oscuros aún. Una posibilidad muy interesante, es que este fenómeno esté bajo control autocrino negativo, mediante una proteína neural antiproliferativa, un factor protéico que inhibe la síntesis de ADN en células de Schwann estimuladas por mitógenos (18).

Desarrollo

El desarrollo de las células de Schwann, al igual que el de muchos otros sistemas, se caracteriza por una fase embrionaria y una neonatal de rápida proliferación seguidas por la cesación de la proliferación y su diferenciación final (11,21). En su desarrollo normal hay dos etapas importantes: una migratoria y la otra mielinizadora. Las células de Schwann en su fase migratoria son largas, bipolares, con una composición rica en microfilamentos y carecen de lámina basal y mielina (22). Se disponen en el nervio, sobre los axones en su posición final dividiéndolo en pequeñas familias de varios axones rodeados de una o dos células de Schwann. Estas continúan proliferando y el número de axones por célula de Schwann disminuye. (4,8). Simultáneamente los axones más grandes (mayores de 1 μ m) empiezan a segregarse de sus similares y a aislarse en

el citoplasma de una sola célula de Schwann. En este estadio los espacios de tejido conectivo en el nervio ya se han desarrollado mejor y las células de Schwann están ya ensamblando lámina basal. (14). Este es un evento muy importante puesto que la futura maduración de las células y en particular la mielinización se cree que dependen del correcto ensamblaje de dicha lámina (23). En el nervio ciático de rata recién nacida las células se encuentran ya en relación 1:1 con los axones y las primeras envolturas de mielina se forman durante las primeras 24 horas de vida. En esta especie la maduración de las células de Schwann no formadoras de mielina ocurre durante la tercera semana postnatal y su desarrollo es completo 2-3 semanas más tarde, lo cual coincide con la cesación de la proliferación de las células de Schwann (11).

MORFOLOGIA Y ULTRAESTRUCTURA DE LA CELULA DE SCHWANN

En el nervio normal la célula de Schwann está rodeada de una lámina basal de 20-30 nm de espesor. Esta lámina es continua aún a nivel de los nodos de Ranvier (24). El citoplasma de las células de Schwann es rico en organelas. El aparato de Golgi se localiza cerca al núcleo y las cisternas de retículo endoplásmico rugoso se encuentran dispersas en toda la célula; también pueden observarse abundantes lisosomas, cuerpos multivesiculares, gránulos lipídicos y de glicógeno (4). La membrana plasmática muestra vesículas pinocitóticas. Se hallan mitocondrias pequeñas y redondeadas a través del soma. El núcleo es aplanado y se orienta longitudinalmente a lo largo de la fibra, y su heterocromatina se distribuye periféricamente (4,25).

Se reconocen cuatro fenotipos de células de Schwann sobre bases morfológicas:

1. Células de Schwann formadoras de mielina, que envuelven solamente axones de más de 1 μ m de diámetro (figura 1.).
2. Células de Schwann no mielinizantes, que rodean múltiples axones pequeños (figura 1.).
3. Células satélites que rodean los pericariones neuronales en los ganglios (figura 2.).

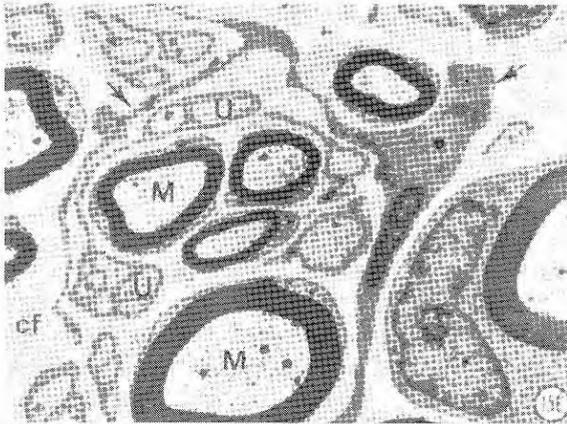


Figura 1. Corte transversal de nervio periférico de rata adulta que ilustra fibras mielinizadas (M) y no mielinizadas (U). Un fibroblasto (flecha) emite largas prolongaciones en la matriz extracelular que contiene colágeno (cf). 4.500 X.

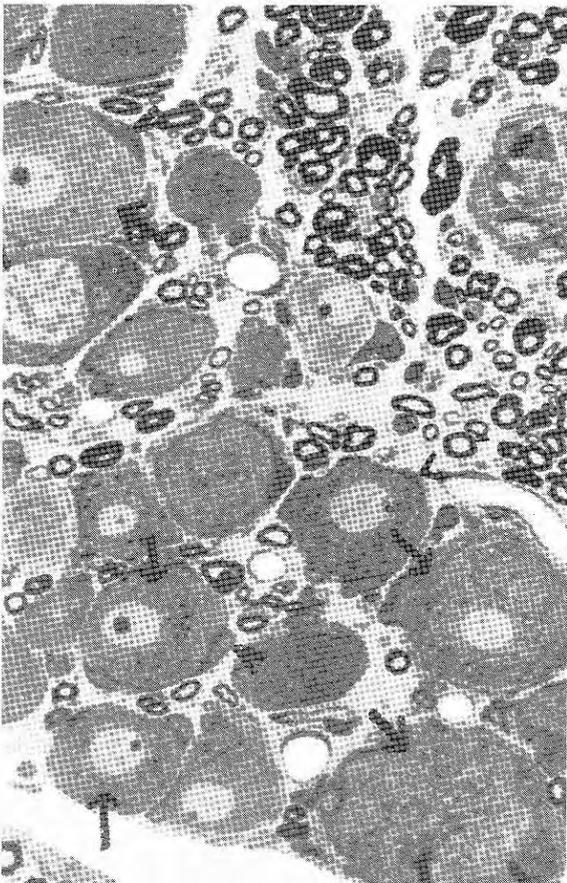


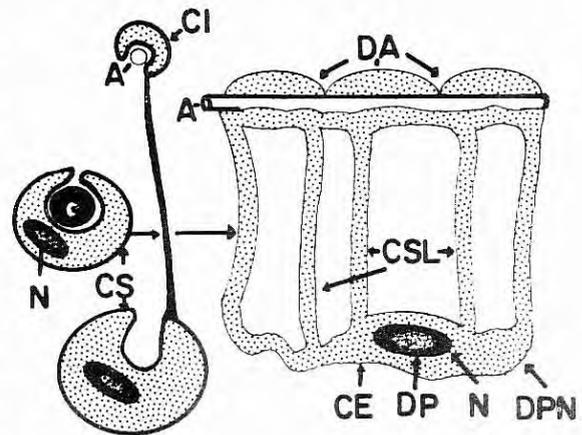
Figura 2. Ganglio espinal (ganglio de la raíz dorsal) de rata adulta. Se ilustran neuronas sensoriales (flechas) y células satélites (cabeza de flecha). 600 X.

4. Agregados tubulares de células de Schwann (Bandas de Büngner) en los segmentos distales de los nervios seccionados (8).

Estos fenotipos de células de Schwann son neuronalmente determinados y parecen ser interconvertibles. El fenotipo de las células de Schwann durante la diferenciación es fuertemente regulado por contacto axonal; en estudios in vitro el fenotipo de estas células puede ser convertido de no mielinizante a mielinizante simplemente forzando una interacción con axones que son normalmente mielinizados. Esta plasticidad es notoria si se tienen en cuenta las diferencias bioquímicas y morfológicas de las células mielinizadoras y no mielinizadoras maduras (26)

En la célula de Schwann se han descrito cinco dominios citoplasmáticos que permiten estudiar la organización metabólica de la célula mielinizadora (figura 3.). Son ellos:

1. Dominio perinuclear.
2. Dominio de canales citoplasmáticos superficiales.
3. Cisuras de Schmidt-Lanterman.



DP: Dominio perinuclear
 N: Nucleo
 A: Axión
 DPN: Dominio perinodal (Asas paranodales)
 DA: Dominio adaxonal
 CSL: Cisuras de Sehmidth Lanterman

Figura 3. Dominios citoplasmáticos de la célula de Schwann: Organización metabólica.

4. Asas paranodales.
5. Dominio adaxonal.

El eje de la actividad metabólica de la célula de Schwann parece encontrarse en el dominio perinuclear, el cual contiene la mayoría de organelas implicadas en la síntesis de lípidos y proteínas (25). Las proteínas básicas de la mielina y los fosfolípidos sintetizados en el área perinuclear viajan a lo largo de los canales citoplásmaticos a sus lugares o sitios de integración en las capas de mielina compacta. En el dominio perinuclear es donde se sintetizan predominantemente las proteínas de la mielina. No ha sido posible encontrar lípidos o proteínas formados recientemente en las asas paranodales o en las cisuras de Schmidt-Lanterman, lo cual ha llevado a concluir que estos dominios no participan en el movimiento de estas moléculas hacia las capas compactas de mielina.

INTERACCION CELULA DE SCHWANN-AXON

Las células de Schwann se definen usualmente por su cercana disposición con las fibras nerviosas. Se sabe ahora que hay múltiples interacciones funcionales y bioquímicas entre la célula de Schwann y el axón (1). Los axones tienen un papel dominante al influir en el número de células de Schwann, la entrada de ellas en el ciclo celular, su supervivencia, la expresión de una variedad de marcadores fenotípicos, su producción de lámina basal y de mielina y el mantenimiento de ésta última (1,7,10). Estas células son responsables de la generación de su lámina basal, secretan al menos tres de sus principales componentes como son: la laminina, el colágeno tipo IV y el proteoglicano heparán sulfato (27,28,29). Para que éstas funciones ocurran, es necesaria la presencia de neuronas, básicamente para el ensamblaje y organización de dicha lámina basal (23). Se cree que una forma como las neuronas regulan la formación de la lámina basal por las células de Schwann es mediante el incremento de una señal difusible que actúa estimulando la tasa de transcripción de ciertos genes que codifican para componentes de la lámina basal (figura 4) (27).

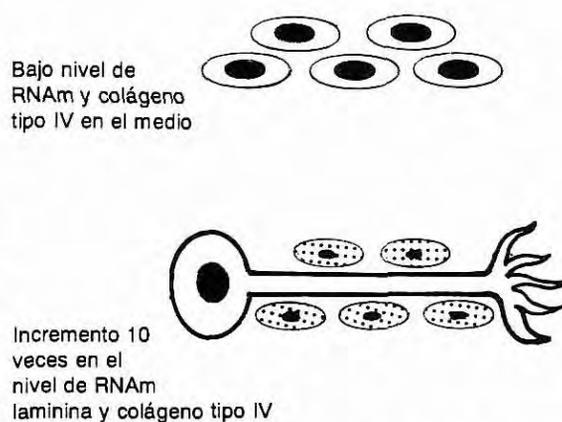


Figura 4. Regulación de la actividad de la célula de Schwann por el axón.

Mediante estudios inmunohistológicos se ha demostrado que las células de Schwann expresan moléculas de superficie y proteínas de mielina solo si están en presencia de axones (2,30,31). Esto ha sido comprobado in vitro deprivando las células del contacto neuronal con lo cual se detiene el proceso de expresión de dichas moléculas (7,29). Igualmente ocurre con la expresión del galactocerebrósido C (Gal C) sobre su superficie (29).

En general las consecuencias mejor documentadas de la relación célula de Schwann-axón son la inducción de la proliferación de estas células y la formación de mielina. Se ha prestado menos atención a la modulación de las propiedades axonales por la glía, aparte de la conocida función de permitir la "conducción saltatoria" del potencial de acción (16). Recientemente algunos estudios han mostrado que las células de Schwann y la mielinización periférica pueden modular directamente la estructura y función axonal. Se ha observado que la desmielinización disminuye la fosforilación de neurofilamentos axonales, el diámetro axonal y el transporte axonal lento, incrementando significativamente la densidad de los neurofilamentos (32).

Algunos trabajos utilizando anticuerpos específicos para canales de sodio han mostrado que el contacto entre célula de Schwann y axón es esencial en la regulación de la distribución de canales de sodio sobre la membrana axonal

(33,34). Con los cambios que ocurren durante la mielinización estos canales empiezan a concentrarse en el axolema a nivel nodal mientras que los canales de potasio se acumulan en las regiones paranodal e internodal (30,34).

MIELINA Y MIELINIZACION

La mielina es una organela celular única, una extensión modificada de la membrana plasmática de la célula de Schwann en el nervio periférico (35). Su elaboración depende de la expresión regulada de un conjunto de genes en la glía mielinizante, para lo cual las células de Schwann requieren del contacto axonal, al igual que para mantener la expresión de dichos genes (36). La mielina actúa como un aislante eléctrico que facilita la conducción del impulso nervioso (16,35). En los axones amielínicos, el impulso se transmite por circuitos locales de corrientes iónicas (26). Esto hace que la conducción sea más lenta si se compara con la llamada "conducción saltatoria" de las membranas de los axones mielinizados, en las cuales la excitación ocurre a nivel de los nodos de Ranvier (regiones del axón entre dos segmentos de mielina). En estas regiones, en las cuales no hay cubierta mielínica y el axón está rodeado solamente de lámina basal (34), el impulso local generado allí no puede fluir por la alta resistencia de la vaina y por lo tanto salta y despolariza la membrana a nivel del siguiente nodo (26).

En la última década se han realizado múltiples investigaciones, encaminadas a encontrar y entender cómo se elaboran, ensamblan y organizan los elementos de la mielina en una vaina compacta. El mecanismo de depósito de mielina es oscuro aún. Durante la mielinización hay un incremento de la longitud internodal, en el diámetro axonal y en el número de capas de mielina, pero el momento en que se detiene su depósito aún no se ha establecido (36). Hay al menos dos puntos de vista de cómo las células de Schwann forman sus vainas de mielina en forma de espiral. Según el primero, el cuerpo de las células rota alrededor del axón, mientras que el segundo sostiene que la mielina es formada por un crecimiento continuo de la capa interna de la membra-

na plasmática de las células. Esta última hipótesis es la más aceptada hasta el momento (37).

La mielina in situ tiene un contenido de agua de casi el 40%. Su masa seca se caracteriza por una alta proporción de lípidos (70-85%) y por lo tanto baja proporción de proteínas en contraste con la mayoría de membranas que tiene esta proporción invertida (26).

Las proteínas de mielina en el SNP son diferentes de las del SNC, en variedad y proporción (cuadro 2). Los nervios periféricos no contienen el proteolípido proteico característico de la mielina central y su contenido en MBP (Proteínas básicas de la mielina) es bajo. Una sola proteína, la P0 (P zero), constituye más del 50% de las proteínas de mielina del SNP (35). P0 es una glicoproteína fosforilada, sulfatada y acilada de 28 kd. Es el principal componente estructural de la mielina periférica, expresada exclusivamente por células de Schwann mielinizantes. Se ha propuesto que su función es la contrapartida periférica de la función central que tiene el proteolípido proteico, es decir promover la formación y la estabilización de la estructura multilamelar compacta de la mielina (30). P0 y MBP se localizan exclusivamente en la región compacta de la mielina en las células de Schwann mielinizadoras (9). Estas proteínas no son detectadas antes de la formación de mielina, mientras el Gal-C (Galactocerebrósido C) y la MAG (Glicoproteína Asociada a la Mielina) aparecen antes de que se inicie este fenómeno y su porcentaje de expresión disminuye dramáticamente una vez se inicia la mielinización (8,36).

Cuadro 2 .Mitógenos para células de Schwann in vitro

Toxina del cólera
Factor de maduración glial
Factor de crecimiento fibroblástico
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Laminina
Fibronectina
Factor de crecimiento derivado de Schwannomas
Forscolina 1

El contenido de MBP varía del 5-18% de las proteínas totales en el SNP, en contraste con un 20-40% en el SNC. Son proteínas pequeñas (14-21kd) que se han localizado inmunocitoquímicamente en las líneas densas de la mielina. Las MBP incluyen cuatro proteínas, siendo las más prominentes P₁ (18 kD) y especialmente P₂ (14 kD) que es aproximadamente el 1% en roedores y el 5% en humanos (4, 26). Esta última considerada clásicamente como exclusiva del SNP, se ha encontrado en pequeñas cantidades en el SNC de algunas especies. La P₂ es el antígeno para la neuritis alérgica experimental, la contraparte en el SNP de la encefalitis alérgica experimental (26).

El contenido de proteínas de alto peso molecular es menor en el SNP si se compara con el SNC. La MAG se expresa en niveles relativamente bajos en el SNC y en el SNP. Esta molécula comparte algunas características con las proteínas de adhesión N-CAM y L-1 (14,26,38). Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha revelado que la MAG tiene una localización subcelular en la células mielinizantes y está aparentemente excluida de la mielina compacta, expresándose principalmente en el margen periaxonal de la vaina de mielina, en las cisuras de Schmidt-Lanterman y en las asas paranodales (35). Ella puede ser detectada en estados muy tempranos de mielinización. Estas observaciones han llevado a formular la hipótesis de que la MAG juega un papel en la mediación de los eventos de reconocimiento axón-glía que preceden a la mielinización, dando una señal inicial para el depósito de mielina (38). Es interesante que su estructura al igual que la de la P0 se relaciona con la de las inmunoglobulinas. La MAG contiene la secuencia Arg-Gly-Asp, un tripéptido que media la adhesión de muchas moléculas de matriz extracelular a sus receptores. Esta característica se ha interpretado como una evidencia indirecta que sostiene la hipótesis de que la MAG es una molécula de adhesión importante para el inicio de la mielinización (26,38).

La composición en lípidos de la mielina del SNP es similar a la del SNC, pero con diferencias

cuantitativas. El SNP tiene menos cerebrósidos y sulfátidos y más esfingomielina que el SNC (4).

En cuanto a las células de Schwann no formadoras de mielina, se sabe que sobrepasan en número a las mielinizadoras, constituyendo una importante categoría de glía periférica. Se sabe poco acerca de las características moleculares de estas células, pero se conoce que expresan algunas proteínas que no se detectan en células mielinizadoras, pero sí en astrocitos y en células de la glía entérica (Cuadro 3. 11,39). Las células de Schwann no mielinizadoras expresan la GFAP (Proteína glial fibrilar ácida) que inicialmente se consideraba como específica de los filamentos intermediarios de astrocitos, y otras tres proteínas de superficie denominadas Ran-2, antígeno A5E5 y la N-CAM (molécula de adhesión neural) (31,39). La molécula de adhesión L-1 es detectable tanto en células mielinizadoras como no mielinizadoras, pero en cantidades diferentes dependiendo de su fase de desarrollo pues su expresión disminuye notablemente una vez inician la fase mielinizadora. Las células no mielinizadoras permanecen positivas para L-1 y N-CAM aún en la vida adulta (39,40).

Cuadro 3. Comparación de proteínas de mielina en SNC y SNP en adulto

Proteína	SNC	SNP
P2	Trazas (*)	0,05-0,1%
P0	—	>50 %
MAG	—	0,1 %
MBP	30 %	5-18 %
PLP	50 %	—

MAG: Glicoproteína asociada a la mielina.

MBP: Proteína básica de la mielina.

PLP: Proteolípido protéico o proteína de Folch-Lees

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

* : P2 clásicamente considerada exclusiva del SNP ha sido demostrada mediante sensibles técnicas inmunohistológicas en el SNC.

PAPEL DE LAS CELULAS DE SCHWANN EN EL PROCESO DE REGENERACION EN SNP

Múltiples evidencias experimentales, sugieren que las células de Schwann son únicas en su capacidad para estimular el crecimiento y regeneración del nervio periférico. Dicha capacidad persiste *in vitro*, donde han demostrado ser un excelente sustrato para el crecimiento de neuritas (41).

Las fases degenerativa y regenerativa en el segmento distal del nervio periférico lesionado están asociadas con extensos cambios en la estructura y función de las células de Schwann. Después de la sección del nervio, las células gliales en el segmento distal sufren una fase transitoria de intensa proliferación, llevando a la formación de bandas de Büngner (8). Las células mononucleares del torrente sanguíneo entran en la zona del trauma y ayudan a las células de Schwann en el catabolismo de la mielina fragmentada y estimulan la proliferación de estas, probablemente por la secreción de un factor de crecimiento aún no definido (52). La multiplicación de la glía durante la degeneración walleriana comienza 1-5 días después de la sección del nervio; el pico de actividad mitótica ocurre aproximadamente el día 30. y declina lentamente durante las siguientes semanas. En el proceso de degeneración las células gliales del segmento distal dejan de ensamblar lámina basal y de expresar en su superficie celular el galactocerebrósido (Cuadro 3. 29). Los niveles de m-RNA para ciertas proteínas caen dramáticamente en estas células y la pequeña cantidad de P0 que es sintetizada distalmente es degradada rápidamente en los lisosomas. La expresión de moléculas de adhesión de superficie se incrementa y aumenta la expresión de receptores de baja afinidad para el factor de crecimiento nervioso (NGF. Cuadro 3). Los fibroblastos en el segmento distal incrementan la producción de colágeno intersticial (42), los macrófagos que migran a la lesión sintetizan y secretan interleucina 1 que produce una rápida y transitoria elevación de la síntesis de NGF (52).

Al restablecer el contacto con los axones en regeneración, las células de Schwann expresan Gal-C en su superficie y contraregulan los receptores de NGF y moléculas de adhesión (Cuadro 3. 26,33). Si los axones alcanzan un diámetro suficiente para disparar la mielinización, la célula de Schwann es inducida a sintetizar MAG y posteriormente P0 y proteínas básicas de mielina (14). Durante la subsecuente mielinización varias células gliales participan en la remielinización del que fuera previamente territorio de una sola, acortando los internodos, lo que a su vez produce una marcada disminución en la velocidad de conducción nerviosa. Durante la regeneración las células reexpresan N-CAM favoreciendo la interacción célula de Schwann-axón (43).

CELULAS DE SCHWANN *IN VITRO* UTILIDAD DE LOS CULTIVOS

Las técnicas de cultivo de tejidos, ofrecen posibilidades únicas para el estudio del desarrollo de las células de Schwann y para el análisis de las complejas interacciones celulares en el SNP. Se han descrito diferentes métodos de cultivo de poblaciones de células de la glía periférica, ya sea aisladas o asociadas con neuronas sensoriales. Como el ganglio sensorial madura *in vitro* esto permite recapitular mucho de los estadios del desarrollo como son el crecimiento de las fibras nerviosas fuera del explante, la migración y la proliferación de las células de Schwann a lo largo de la fibra y los procesos de envolvimiento y mielinización (44). Este sistema de cultivo hace posible el análisis de cada uno de los múltiples factores que intervienen en cada fase. Además el cultivo permite trabajar en circunstancias que hacen a las células accequibles a la observación directa y a la manipulación.

La disponibilidad de los cultivos de células de nervio periférico en varias combinaciones ha permitido por ejemplo el estudio de los orígenes de la matriz extracelular del nervio periférico. Se ha demostrado claramente que las células de Schwann pueden sintetizar, secretar y ensamblar abundantes cantidades de matriz extracelular (7). Así mismo, el desarrollo de las técnicas de

cultivo ha permitido el estudio de la producción de factores de crecimiento, expresión de receptores y moléculas relacionadas con los procesos de degeneración y regeneración posteriores a una lesión de nervio periférico. Otro aspecto importante de los estudios *in vitro* con células de Schwann es el haber permitido un análisis de la respuesta de dichas células a agentes infecciosos como el *Mycobacterium leprae* a lo cual haremos mención más adelante.

PATOLOGIAS QUE IMPLICAN A LA CELULA DE SCHWANN

La vitalidad y funcionalidad de la célula de Schwann como parte del nervio periférico puede verse afectada por múltiples factores de origen diverso: infecciosos, inmunes, traumáticos, tóxicos y tumorales.

Dentro de los factores infecciosos se destacan el *Mycobacterium leprae* y el *Corynebacterium diphtheriae*. Estos microorganismos causan en la célula de Schwann alteraciones aún no completamente aclaradas y que son todavía objeto de amplia investigación.

- El *M. leprae* es una micobacteria intracelular, con una marcada afinidad por las células de Schwann y del sistema retículo endotelial (44). La entrada del *M. leprae* a la célula de Schwann es un modelo único de neurotropismo y es un paso importante en la iniciación de la cascada de eventos que resultan finalmente en la neuropatía leprosa (45). Estudios *in vitro* han permitido comprobar que en cultivos de células de Schwann, neuronas y fibroblastos, el *M. leprae* es fagocitado preferencialmente por las primeras, encontrándose que detiene la proliferación de estas células y la subsecuente mielinización de los axones (45,46,47).
- La infección por el *C. diphtheriae* puede causar una neuropatía periférica que se caracteriza por la vacuolización y fragmentación de las vainas de mielina en el SNP. Los hallazgos en modelos animales a los que se les inyectó la toxina producida por la bacteria, sugieren que esta toxina parece actuar por inhibición de la síntesis de proteínas de las

células de Schwann (26). La lesión característica es la desmielinización con preservación de la continuidad axonal, con lesiones internodales en parche y una marcada proliferación de células de Schwann (48).

Entre las alteraciones metabólicas se destaca la neuropatía diabética, la más común de las neuropatías periféricas, en la cual las células de Schwann presentan una excesiva acumulación de cuerpos lipídicos en su citoplasma. Esta acumulación probablemente es reflejo de una alteración en el metabolismo de los lípidos y se produce una desmielinización segmentaria paranodal, con formación de bulbos de cebolla indicativos de repetida desmielinización (49,50). No se sabe si la desmielinización es de tipo primario, o secundaria a una alteración axonal. Debido a la presencia de aldoreductasa en las células de Schwann, la hiperglicemia causa una excesiva acumulación de sorbitol. Este parece actuar como una toxina tisular implicada en la patogénesis de la neuropatía (49,50,52).

La patología tumoral que afecta las células de Schwann es de carácter generalmente benigno y se ha clasificado en cuatro grupos: Schwannomas, neurofibromas, fibromas plexiformes y fibromas malignos. Cada uno de estos tipos puede verse afectado en su conducta por la presencia de neurofibromatosis. Los tumores de células de Schwann son raros excepto en dos circunstancias. La primera es la formación no hereditaria, espontánea, unilateral de un Schwannoma sobre el nervio vestibular que es llamado neuroma acústico. La segunda consiste en un desorden hereditario conocido como neurofibromatosis con dos tipos básicos: de Von Recklinghausen o periférica, caracterizada por múltiples neurofibromas cutáneos (tumores mixtos de células de Schwann y fibroblastos) y la neurofibromatosis acústica bilateral o neurofibromatosis central distinta de la anterior pero también con carácter autosómico recesivo (53). Así mismo hay una amplia lista de alteraciones inmunes metabólicas que modifican las células de Schwann llevando a procesos desmielinizantes que son generalmente secundarios a lesión axonal que serían motivo de otra revisión.

SUMMARY

The Schwann cells, the glial cells of the peripheral nervous system, support the neuronal functions in several ways. Schwann cells are implied in functions like metabolic axonal support, facilitation of conduction and regeneration of damaged axons.

In this paper we briefly review the origin of these cells, their development, morphological features, proliferation, mechanism of myelin formation and the importance of the relationship between axons and Schwann cells. At the end of this review, we present the most common diseases which affect the survival and normal function of these cells.

REFERENCIAS

1. **Duphin E, Baroffio A, Dulac C, et al.** Schwann cell differentiation in clonal cultures of the neural crest is evidenced by the anti-Schwann cell myelin protein monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990;87:1119. 2- Smith-Thomas LC and Fawcett JW. Expression of Schwann cell markers by mammalian neural crest cells in vitro. *Development.* 1989;105:251.
3. **Bunge MB, Williams AK, Wood PM.** Neuron Schwann cell interaction in basal lamina formation. *Dev. Biol.* 1982; 92:449.
4. **Webster H.** Development of Peripheral Nerve Fibers. In Dick-Thomas eds. *Peripheral Neurophaty.* 1992; Third Edition. Saunders Ed. Vol. 1 Pg.243.
5. **Kelly BM, Guillespie CS, Sherman DL et al.** Schwann cells of the Myelin-forming phenotype express Neurofilament Protein NF-M. *J. Cell Biol.* 1992; 118:397.
6. **Salzer JL, and Bunge RP.** Studies of Schwann cell proliferation. I. An analysis in Tissue culture of proliferation during development, Wallerian degeneration and direct injury. *J. Cell Biol.* 1980;84:739.
7. **Clark MB and Bunge MB.** Cultured Schwann cell assemble normal-appearing basal lamina only when they ensheath axons. *Dev. Biol.* 1989; 133:393.
8. **Terzis JK and Smith KL.** The Peripheral Nerve. Structure, Function and Reconstruction. Chapter 1. Raven Press. New York. 1990. Raven Press.
9. **Jacobson M.** Neuroglial Ontogeny. In *Developmental Neurobiology.* Chapter 3. Third Edition. Plenum Press. New York. 1991.
10. **Bunge RP, Bunge M, and Elridge Ch.** Linkage between axonal ensheathment and basal lamina production by Schwann cells. *Ann. Rev. Neurosci.* 1986; 9:305.
11. **Jessen KR, and Mirsky R.** Schwann cell precursors and their development. *Glia.* 1991;4:185.
12. **Komiyama A. and Susuki K.** Age related differences in proliferative response of Schwann cells during wallerian degeneration. *Brain Res.* 1992;576:267.
13. **Bray GM, Rasminsky R, et al.** Interactions between axons and their sheath cells. *Ann. Rev. Neurosci.* 1981;4:127.
14. **Salzer MJ, Pedraza L, Brown M, et al.** Structure and function of the myelinating associated glycoproteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;650:302.
15. **Ratner M, Bunge R, and Glaser L.** Schwann cell proliferation in vitro. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986;486:170.
16. **Davis J. and Stroobant P.** Platelet-derived growth factors and fibroblast growth factors are mitogens for rat Schwann cells. *J. Cell Biol.* 1990;110:1353.
17. **Lemke G, Kuhn R, Monuki ES, et al.** Transcriptional controls underlying Schwann cell differentiation and myelination. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;605:248.
18. **Muir D, Varon S, and Manthorpe M.** Schwann cell proliferation is under negative autocrine control. *J. Cell Biol.* 1990;111:2666.
19. **Yoshino JE, Mason PW, and DeVries GH.** Developmental Changes in Myelin-induced proliferations of cultured Schwann cells. *J. Cell Biol.* 1987;104:655.
20. **Komiyama A. and Susuki K.** Age related changes in attachment and proliferation of mouse Schwann cells in vitro. *J. Neurosci. Res.* 1991;29:308-312.
21. **Askanas V, Engel K, et al.** Human Schwann cells in tissue culture. Histochemical and ultrastructural studies. *Arch. Neurol.* 1980;37:329.
22. **Dubois-Dalcq M, Rentier B, Baron A. et al.** Structure and behavior of rat primary and secondary Schwann cells in vitro. *Exp. Cell Res.* 1981;131:283. 23- Elridge ChF, Bunge MB, Bunge RP, et al. Differentiation of axonal-related Schwann cells in vitro. *J. Cell Biol.* 1987;105:1023.
24. **Ross MH, and Romrell LJ.** Eds. *Histology. A text and atlas.* Second edition, 1989: *Nervous Tissue.* Chapter 11; 241.
25. **Gould RM.** Metabolic Organization of the myelinating schwann Cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990; 605: 44.
26. **Morrel P, Quarles RH and Norton WT.** Formation structure and biochemistry of myelin. In *Basic Neurochemistry Text,* Fourth edition, Raven Press. New York. 1989.

27. **Bunge MB, Williams A, Wood PM, et al.** comparison of nerve cells and nerve cell plus Schwann cells cultures with particular emphasis on basal lamina and collagen formation. *J. Cell Biol.* 1980; 84: 184.
28. **Bunge MB, Deanet AC, et al.** Schwann cell function depends upon axonal signals and basal lamina components. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 580: 281.
29. **Carey DJ, Elridge ChF, Cornbrooks CJ, et al.** Byosynthesis of type IV collagen by Rat Schwann cells. *J. Cell Biol.* 1983;87:473-479.
30. **Lemke G.** Unwrapping the genes of myelin. *Neuron.* 1988;1:535-543.
31. **Mokuno K, Kamholz J, Behrman T, et al.** Neuronal modulation of Schwann cell glial fibrillary acidic protein. (GFAP). *J. Neurosc. Res.* 1989;23:396-405.
32. **De Waegh SM, Virginia M. and Brady ST, et al.** Local modulation neurofilament phosphorilation, axonal caliber and slow axonal transport by myelinating Schwann cells. *Cell.* 1992;68:451-463.
33. **Eun-hye J. and Kimon A.** Clustering of voltage-dependent sodium chanelns on axons depends on Schwann cell contact. *Nature.* 1992;356:333-335.
34. **Rosenbluth J.** Role of glial cells in the differentiation an function of myelinated axons. *Int.J. Dev. Neurosc.* 1988;6:1:3.
35. **Filbin MT, Walsh FS, Trapp BD, et al.** Role of Po protein as an homophilic adhesion molecule. *Nature.* 1990;344:871.
36. **Wood WP, Moya F, Eldridge Ch. et al.** Studies of the initiation of mMyelination by Schwann cells. *Ann.N.Y. Acad. Scien.* 1990;605:14.
37. **Mezel C.** Myelination in the peripheral nerve during development In Dick-Thomas Ed. *Peripheral Neuropathy.* Third Edition. 1992. Vol.1 Chapter 16. Pg. 267.
38. **Owens GC, Boyd CD, Bunge RP, et al.** Expression of recombinant myelin-associated glicoprotein in Primary Schwann cells promotes the initial investment of axons by myelinating Schwann cells. *J. Cell Biol.* 1990;111.
39. **Mirsky R, and Jessen K.** The Biology of Non- myelin forming Schwann cells. *Ann.N.Y. Acad. Scien.* 1986;486:132.
40. **Selheimer B. and Schacher H.** Regulation of neural cell adhesion molecule expression on cultured mouse Schwann cells by nerve growth factor. *EMBO Journal.* 1987;6,6:1611.
41. **Bixby JL, Lilien J, and Reichardt LF.** Identification of the major proteins that promote neuronal process outgrowth on Schwann cells in vitro. *J. Cell Biol.* 198;107:353.
42. **Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, et al.** Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves. Ultrastructural location, supression by axonal contact and binding properties. *J. Neurosci.* 1988;8,2:664.
43. **Rieger F, Nicolete M, Pincon-Raymond M. et al.** Distribution and role in regeneration of N-CAM in the basal laminae of muscle and Schwann cells. *J. Cell Biol.* 1988;107:707.
44. **Mehta R, Birdi TJ and Anthia NH.** Effect of the M. leprae infected Schwann cells and their supernatant on lymphocyte neuroglia interaction. *J. Neuroimmunol.* 1989,22:149-155.
45. **Job CK, and Verghese P.** Schwann cells changes in lepromatous leprosy. *Indian J. Med. Res.* 1975;63:879. 46- **Jacobs JM, Shetty VP, and Anthia NH.** Myelin changes in leprous neuropathy. *Act. Neurophat.* 1987;74:75.
47. **Mahadevan PR, and Antia NH.** Biochemical alterations in cells following phagocytosis of M. leprae -The consecuense- A basic concept. *Int.J. of Leprosy.* 1980.48;2:167.
48. **McDonald W.I. and Kocen RS.** Diphterietic neuropathy. In Dick-Thomas eds. *Peripheral Neuropathy.* Third edition. 1992 vol. 2 Chapter 77. Pag. 1412.
49. **Mogensen CE, and Christensen CK.** Predicting diabetic neuropathy in insulin dependent patients. *N. Engl. J. Med.* 1984;311:89.
50. **Thomas PK, and Thomlinson DR.** Diabetic and Hipoglicemic Neuropathy. In Dick-Thomas eds. *Peripheral Neuropathy.* Third Edition. 1992. Vol.2. Chapter 64. Pg. 1219.
51. **Foster DW.** Diabetes Mellitus. In Harrison's Principles of Internal Medicine. International Edition. Twelfth Edition. 1991. Vol.2. Chapter 339. Pg. 1739.
52. **Calcutt NA, Muir D, Powell HC, et al.** Reduced ciliary neurotrophic factor like activity in nerves from diabetic or galactose fed rats. *Brain Res.* 1992;579:320.
53. **Brockes JP, Breakefield XO and Martuza RL.** Glial growth factor-like activity in Schwann cells tumors. *Ann. Neurol.* 1986;20:317.