

# Participación de los astrocitos activados mediante albúmina en la epileptogénesis

I. Herrera-Peco<sup>a</sup>, R.G. Sola<sup>a</sup>, V. Osejo<sup>b</sup>, R. Wix-Ramos<sup>b</sup>, J. Pastor<sup>b</sup>

## PARTICIPACIÓN DE LOS ASTROCITOS ACTIVADOS MEDIANTE ALBÚMINA EN LA EPILEPTOGÉNESIS

**Resumen.** Introducción. La epilepsia es uno de los mayores trastornos neurológicos, afectando a cerca del 0,5-2% de la población mundial. Se caracteriza por la aparición de crisis espontáneas de forma recurrente. A pesar de los avances en el entendimiento de la epilepsia, las bases celulares exactas por las que ocurre la epilepsia humana no están claras. Desarrollo. Actualmente, el papel de los astrocitos en la modulación de la actividad neuronal y la transmisión sináptica está consolidado, ya que estas células se han convertido en unos actores importantes en el manejo de la información en el sistema nervioso. Estas características pueden hacer pensar en los astrocitos como elementos que poseen un papel importante, cuanto menos, en la epileptogénesis. Numerosos autores relacionan la rotura de la barrera hematoencefálica con la epilepsia, lo que origina la entrada masiva de albúmina al cerebro, donde ésta sería captada por los astrocitos, convirtiéndose en un factor importante en la alteración de su actividad y desencadenando cambios en ellos que conducirían a la epileptogénesis. Conclusión. A la vista de los datos observados para estos dos factores (astrocitos y albúmina), sin duda debería plantearse la realización de estudios para conocer en profundidad su implicación en la epileptogénesis y su posible uso como dianas terapéuticas. [REV NEUROL 2008; 47: 582-7]

**Palabras clave.** Albúmina. Astrocitos. Calcio. Epilepsia. Glutamato. Receptor TGF- $\beta$ .

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, afectando a cerca del 0,5-2% de la población mundial [1]. Se caracteriza por la presencia de crisis espontáneas y recurrentes, que pueden cursar con signos y síntomas motores, sensoriales, cognitivos, psíquicos e incluso autónomos. De acuerdo con los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1981, la epilepsia puede dividirse en focal, cuando las crisis tienen su origen en una región acotada de la corteza cerebral (a veces denominada foco), o generalizada, cuando las crisis tienen su origen en varias áreas corticales o en toda la corteza y no puede identificarse un lugar específico de inicio. Del porcentaje mencionado con anterioridad, aproximadamente el 20-30% de los pacientes son farmacoresistentes [2], siendo aconsejable en muchos de ellos la extirpación quirúrgica del foco epiléptico [3,4]. Esta opción, además, proporciona una inmejorable oportunidad de estudiar el tejido humano resecado, permitiendo, por ejemplo, obtener cultivos celulares primarios.

Tradicionalmente se considera que las crisis en las epilepsias focales comienzan en un grupo neuronal más o menos definido y que se propagan a otras estructuras, afectando a todo un circuito neuronal [5]. En las neuronas de dichos circuitos se producen diversos cambios en la fisiología de la membrana plasmática, como son modificaciones en la proporción o composición de las subunidades de los receptores de membrana expresados, de los canales iónicos o de los transportadores de

membrana [6], modificaciones que, en su conjunto, condicionan los cambios en la excitabilidad y capacidad de sincronización neuronales [7].

Cada vez más autores conceden mayor relevancia al papel desempeñado por los astrocitos en el control y mantenimiento del funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). Los astrocitos son unas 50 veces más numerosos que las neuronas y en condiciones normales desempeñan un papel importante en multitud de tareas, como la coordinación de una correcta transmisión nerviosa [8], el control del aporte de nutrientes a las neuronas y oligodendrocitos, o la reducción de la excitotoxicidad, entre otras muchas funciones [9,10]. Así mismo, se han descrito alteraciones en los transportadores de membrana, receptores y canales [11] de los astrocitos en numerosos trastornos, como la esclerosis lateral amiotrófica [12], la enfermedad de Alzheimer [13,14], la enfermedad de Parkinson [15] o la epilepsia [9], lo que parece indicar una participación de los astrocitos en dichas patologías.

Numerosos indicios muestran que en algunos trastornos neurológicos se produce una alteración en la barrera hematoencefálica (BHE) o incluso microfisuras que permiten el paso de la albúmina al espacio extracelular cerebral. Algunos de estos trastornos donde se han descrito debilitamientos en la BHE serían la migraña, la esclerosis múltiple, el síndrome de poscontusión [16] y la epilepsia [16,17]. En este sentido, recientemente se han publicado diversos trabajos que apuntan a la participación de la albúmina en la epileptogénesis. La albúmina (peso molecular: 66.200 kDa) es la proteína más abundante de la sangre, constituyendo el 50% de las proteínas plasmáticas. Su concentración en plasma está entre 35-50 mg/mL [18]. Esta proteína está virtualmente ausente del medio extracelular cerebral, donde su concentración es de 35-50  $\mu$ g/mL, dado que su elevado peso molecular impide el paso a través de la BHE [19]. La albúmina posee numerosas funciones, como el transporte de lípidos e iones metálicos, pero fundamentalmente destaca en el mantenimiento de la presión oncótica. Aunque tradicionalmente no se le ha asignado una función señalizadora, algunos auto-

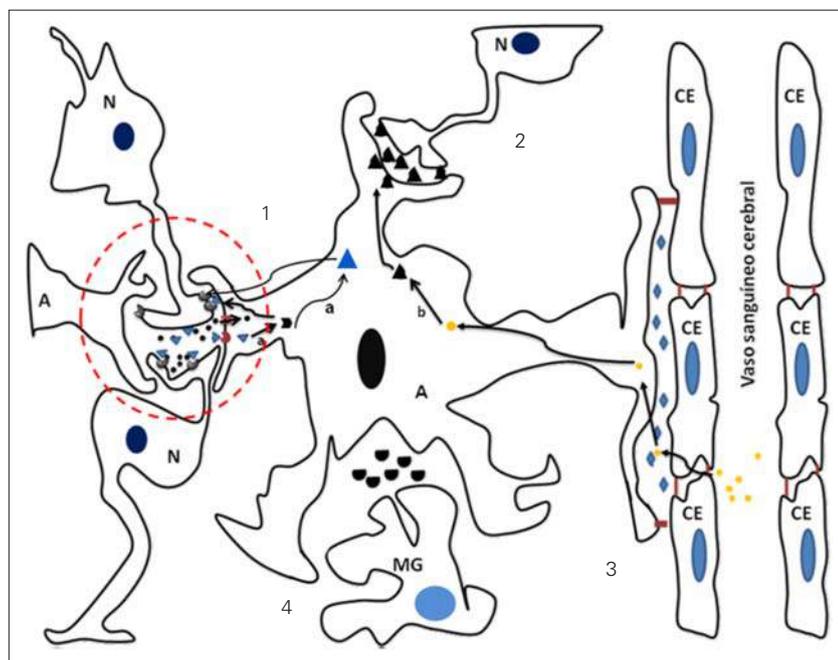
Aceptado tras revisión externa: 28.10.08.

<sup>a</sup> Servicio de Neurocirugía. <sup>b</sup> Servicio de Neurofisiología Clínica. Unidad de Cirugía de la Epilepsia. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Jesús Pastor Gómez. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid. Fax: +34 914 013 582. E-mail: jpastor:hlpr@salud.madrid.org

Este trabajo ha contado con la financiación del proyecto PI060349 del Ministerio de Sanidad, Fondo de Investigaciones Sanitarias.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Esquema que muestra algunas de las funciones llevadas a cabo por los astrocitos en el cerebro de vertebrados. 1) Los astrocitos intervienen en el control de la concentración de  $K^+$  (●) en el medio extracelular, además de la recaptación del glutamato (▼) de la hendidura sináptica. Dentro de los astrocitos, se degrada por la glutamina sintasa (a), obteniéndose glutamina, que posteriormente es liberada y captada por las neuronas en el terminal presináptico. También puede ocurrir que esta glutamina sea utilizada por el propio astrocito para sintetizar glutamato que, junto con otros gliotransmisores, puede liberarse para actuar sobre las neuronas pre y postsinápticas. 2) Se muestra la liberación de lactato desde el astrocito (▲), obtenido a partir de la degradación de la glucosa (●) gracias al ácido láctico deshidrogenasa (b), así como factores de crecimiento como el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento de fibroblastos, etc. 3) En la unión del pie terminal de un astrocito y células endoteliales de la pared de un vaso sanguíneo, que forman la barrera hematoencefálica, se produce la captura de glucosa desde el torrente sanguíneo por parte de los astrocitos, además de la liberación de factores solubles (◆) desde el astrocito. 4) Los astrocitos actúan también sobre las células de la microglía liberando factores de activación (■). La circunferencia discontinua muestra una sinapsis tripartita. A: astrocito; N: neurona; MG: microglía; CE: células endoteliales.

res ya han descrito que la albúmina sérica, es decir, aquella obtenida después de un proceso de coagulación, es capaz de desencadenar oscilaciones de la concentración del calcio citosólico ( $[Ca^{2+}]_c$ ) en oocitos de *Xenopus* [20], en células PC12 [21] o en fibroblastos [22], mientras que la albúmina plasmática, la forma obtenida de sangre sin coagular, induce cambios en el  $[Ca^{2+}]_c$  y síntesis de ADN en astrocitos [22,23]. Para que la albúmina penetre en el cerebro y entre en contacto con los astrocitos, la BHE deberá verse afectada ya sea por traumatismo, isquemia o infección [24,25]. Cuando esto ocurre, la albúmina es capaz de generar movilizaciones de  $Ca^{2+}$  en el citosol [23], uniéndose a un receptor –probablemente situado en la membrana [19]– o internalizándose a través de los receptores del factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ) [24]. Este aumento del  $[Ca^{2+}]_c$  podría a su vez inducir alteraciones en las funciones realizadas por los astrocitos en un cerebro normal, como por ejemplo alterando la captura del ión  $K^+$  del medio extracelular, o liberando más gliotransmisor a la hendidura sináptica, entre otras.

El presente trabajo se propone revisar el papel desempeñado por los astrocitos en la fisiología de la función cortical. Además, se revisa un nuevo aspecto de la función astrocitaria, como es su posible participación en la epileptogénesis a partir de la activación por medio de la albúmina, tras la rotura de la BHE.

## FUNCIONES DE LOS ASTROCITOS

Los astrocitos desempeñan numerosas funciones dentro del SNC. Este trabajo se centra en aquellas que se relacionan más directamente con la función fisiológica y patológica de las neuronas, prescindiendo de otras funciones, como la regulación de la perfusión cerebral. Entre las que más interesan, destacan las siguientes (Fig. 1):

### Captación de nutrientes a través de los capilares sanguíneos

La glucosa es captada y convertida en piruvato en una serie de reacciones enzimáticas. Éste, a su vez, gracias a la lactato deshidrogenasa, se convierte en lactato, que se libera al espacio extracelular donde es captado a su vez por las neuronas, que lo usarán como sustrato para producir ATP [26].

### Participación en la formación de sinapsis

Prácticamente en la totalidad de las sinapsis que se establecen en el SNC están implicados los astrocitos. Las prolongaciones astrocitarias envuelven las sinapsis permitiendo así la regulación de un microentorno sináptico, de modo que participan en funciones como la recaptación de neurotransmisores, el control del nivel de algunos iones, etc. [27].

### Regulación de la actividad antioxidante cerebral

Los astrocitos presentan una gran concentración de elementos antioxidantes, como el glutatión, además de que pueden proporcionarlos a las neuronas [26,28]. El glutatión es un

elemento importante en la actividad antioxidante celular: actúa como un elemento que elimina las especies reactivas de oxígeno directamente y como un elemento básico para la síntesis de varias peroxidasas.

### Liberación de citocinas y factores de crecimiento

Los astrocitos sintetizan numerosas moléculas que liberan al medio extracelular; dichas moléculas tienen naturalezas tan diversas como factores solubles, factores de crecimiento, apolipoproteína E, citocinas, etc. Por citar algunos ejemplos, los factores de crecimiento son una amplia variedad que incluye el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento nervioso o el factor neurotrófico ciliar. Éstos influyen en gran cantidad de funciones, como el crecimiento de neuritas, la formación de sinapsis o la migración celular, ya que se liberan en la zona de unión del pie terminal del astrocito que está en contacto con las células endoteliales.

En cuanto a las citocinas, son moléculas que pueden inducir la activación de la microglía presente en el cerebro [29] o actuar sobre neuronas o incluso otros astrocitos, influyendo sobre otras funciones. Algunos ejemplos de citocinas son las interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6) [30,31], el factor de necrosis tumoral y algunos miembros de la familia de los interferones. En función

del tipo celular al que afecten, pueden incrementar la extensión de las neuritas, aumentar el número de canales de sodio voltaje-dependientes en neuronas, estimular la secreción del factor de crecimiento nervioso [32] o incluso actuar sobre la producción de especies reactivas de oxígeno [33].

### **Captación de neurotransmisores liberados durante la transmisión sináptica**

El ejemplo más claro en este sentido es el del glutamato. Este mecanismo de captura de glutamato mediado por astrocitos es uno de los métodos más importantes para evitar la excitotoxicidad mediada por el glutamato que está presente en el medio extracelular [10,34]. En la superficie de la membrana plasmática existe una multitud de transportadores de glutamato, lo que los convierte en el principal mecanismo de recaptación del glutamato existente en la hendidura sináptica después de la transmisión sináptica [29]. En concreto, el transportador que se da en mayor proporción en los astrocitos es el de glutamato del subtipo 1, siendo éste el responsable del aclaramiento del glutamato extracelular [35]. Este glutamato, una vez en el interior de los astrocitos, es degradado por la glutamina sintasa, obteniéndose glutamina, la cual podrá usarse de dos modos distintos: siendo almacenada para que más tarde el propio astrocito sintetice de nuevo glutamato, o bien se libera la glutamina al espacio extracelular, donde será captada por las neuronas, que la utilizarán para sintetizar glutamato de nuevo gracias a una glutaminasa específica.

### **Recaptación del $K^+$ desde el medio extracelular**

Después de la transmisión sináptica, queda en el medio extracelular una elevada concentración de iones  $K^+$ ; éstos deben retirarse del medio debido a que pueden provocar despolarizaciones en las neuronas y eventualmente generar un bloqueo de los potenciales de acción [35,36]. La captura de ese  $K^+$  en el espacio extracelular se realiza gracias a una combinación de varios elementos:

- *Difusión pasiva*: sería la entrada de  $K^+$  al interior celular mediada por los transportadores  $Na^+/K^+$  y  $Cl^-/K^+$ .
- *Transporte activo*: por la activación de la  $Na^+-K^+-ATPasa$  [37].

Esta capacidad de taponamiento es un proceso muy característico de los astrocitos, ya que la conexión existente entre ellos, vía uniones tipo *gap junction*, hace que pueda existir un intercambio iónico entre distintos grupos de células dentro de un mismo campo astrocitario. Incluso los astrocitos pueden liberar el  $K^+$  que han capturado del medio extracelular directamente al torrente sanguíneo a través de los procesos que están ligados de manera íntima a las células endoteliales (formando la BHE) [32].

### **Formación de la barrera hematoencefálica**

Probablemente una de las funciones más conocidas de los astrocitos es su participación en la formación de la BHE. En este caso, los pies terminales de los astrocitos entran en contacto con las células endoteliales de los vasos sanguíneos cerebrales, estableciendo uniones que dan lugar a una barrera altamente selectiva [38]. Las células endoteliales se encuentran unidas entre sí por uniones estrechas y a su vez, mediante uniones intracelulares, a los pies terminales de los astrocitos [39]. Esto hace que la BHE formada sea prácticamente impermeable a una gran cantidad de moléculas, que no pueden acceder directamente al cere-

bro (con la excepción de los órganos circunventriculares) desde el plasma sanguíneo, sino que deben atravesar las células endoteliales por difusión pasiva (moléculas altamente lipofílicas y de pequeño tamaño) o transporte activo, y a través de los astrocitos llegar a las neuronas.

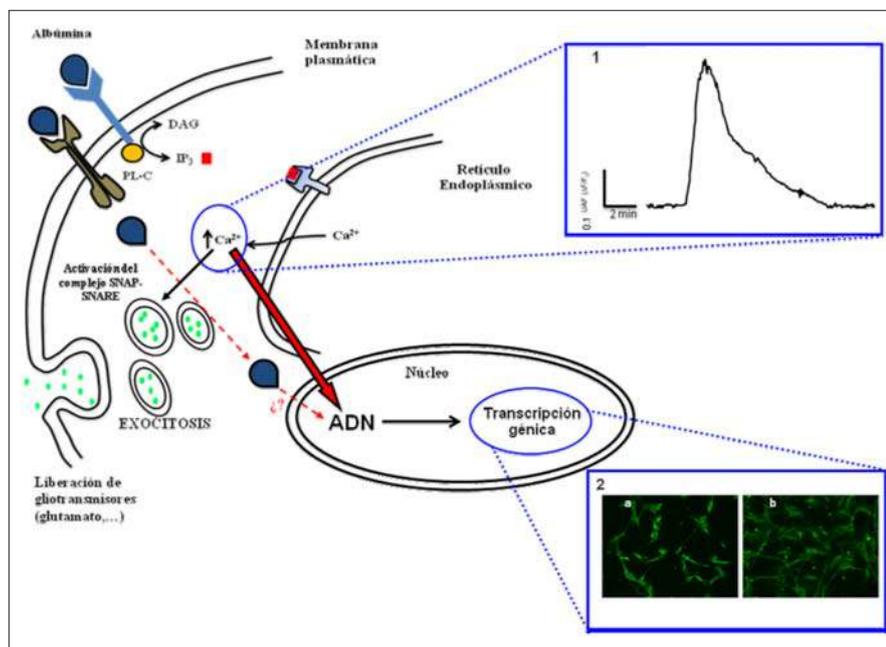
### **ASTROCITOS Y FUNCIÓN SINÁPTICA**

Hasta hace muy pocos años se pensaba que los astrocitos eran células de soporte en el sistema nervioso, cuyas funciones principales eran estructurales y tróficas, aunque ya Ramón y Cajal había advertido de que tal visión sería un obstáculo para entender el papel de la neuroglía [40]. Esta visión derivaba en parte de que, aunque dotados de canales iónicos en su membrana, *in vivo* son inexcitables [41], pero pronto se supo que tenían capacidad de responder a distintos estímulos, como aumentos de  $K^+$  extracelular o neurotransmisores como Glu o ATP, con incrementos del  $[Ca^{2+}]_c$  [42]. Desde entonces, la imagen que se tenía acerca de la interacción entre astrocitos y neuronas se ha modificado de una forma radical [8].

Los astrocitos han cobrado mayor relevancia en la explicación del funcionamiento del SNC. En este sentido cabe destacar los trabajos realizados por el grupo de Konnerth en 1986 [43], que propuso la existencia de un modelo de excitación no sináptico en el cual los astrocitos poseían un papel relevante. Más tarde se propuso la teoría de la sinapsis tripartita [27], que daba fuerza a la idea previa acerca de la implicación de los astrocitos en la excitación. Aunque, como se ha mencionado, a diferencia de las neuronas, los astrocitos no son excitables eléctricamente, pueden ejercer un papel activo en el procesamiento de información en el sistema nervioso porque la actividad sináptica neuronal evoca señales de  $Ca^{2+}$  en los astrocitos [44]. Estas señales de  $Ca^{2+}$  tienen importantes consecuencias, como la liberación de gliotransmisores. Esta liberación de gliotransmisores puede actuar tanto sobre otros astrocitos, evocando a su vez señales de calcio, como en neuronas, regulando la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica [45]. Algunos de los gliotransmisores liberados por los astrocitos son glutamato, ATP, D-serina, taurina y aspartato [9,45]. Por la implicación en la epilepsia, nos centraremos especialmente en el papel del glutamato.

Numerosos autores han demostrado que en cultivos puros de astrocitos se observa liberación de glutamato [46,47]. La teoría más extendida acerca del mecanismo que media dicha liberación es la de la exocitosis dependiente de  $Ca^{2+}$  de las vesículas que contienen glutamato. El acercamiento de dichas vesículas a la membrana plasmática y su posterior liberación estará mediado, entre otras proteínas, por el complejo formado por las proteínas SNAP-SNARE, liberándose el contenido de las vesículas al espacio sináptico [48-50].

La liberación de glutamato presenta acciones moduladoras presinápticas al actuar sobre los receptores metabotrópicos de glutamato o sobre los receptores de cainato [45,51]. El glutamato liberado por los astrocitos provoca en las neuronas las denominadas 'corrientes lentas de entrada' (*slow inward currents*), que representan un importante mecanismo de sincronización neuronal [16]. Dicha sincronización sólo se da en distancias cortas (aproximadamente de 100  $\mu m$ ) [9,17,48], lo que probablemente incluya entre dos y cuatro neuronas adyacentes. Aunque no esté muy clara su relación con la epilepsia, es indudable el interés de este efecto sobre la microsincronización.



**Figura 2.** Mecanismos propuestos para la interacción albúmina-astrocito. La unión de la albúmina a su receptor activa la fosfolipasa C (PL-C), que genera diacilglicerol (DAG) e inositol 4,5 trifosfato (IP<sub>3</sub>). Este último, como segundo mensajero, se dirige al retículo endoplásmico, donde se une a los receptores específicos de IP<sub>3</sub>, produciéndose la salida de calcio desde el retículo hacia el citosol. Este aumento de calcio puede estimular, entre otros mecanismos, la exocitosis dependiente de calcio. En el recuadro 1 se observa un registro original que representa el aumento en la concentración de Ca<sup>2+</sup> en el citosol, mediante fluorescencia, al aplicar un pulso de albúmina plasmática humana de 20 mg/mL durante dos minutos. Otro posible mecanismo consiste en la internalización de la albúmina sérica mediante el receptor del factor de crecimiento tumoral beta. Ambas vías pueden actuar sobre la expresión génica. En el recuadro 2 se observa el incremento en la síntesis de ADN inducida por un tratamiento crónico con albúmina plasmática humana (20 mg/mL).

## RELACIÓN DE LOS ASTROCITOS Y LA ALBÚMINA

En condiciones fisiológicas, la albúmina existente en la sangre no está presente en el espacio extracelular del cerebro en concentraciones significativas y los astrocitos, por tanto, no tienen contacto con ella. Sin embargo, esta situación puede darse si existe algún tipo de debilitamiento en la BHE. Recientemente se ha descrito que estas alteraciones de la permeabilidad permitirían el paso de proteínas plasmáticas, como la albúmina, que podría ser captada por los astrocitos existentes en las zonas próximas a estas fisuras [24].

Se han descrito numerosos efectos de la albúmina plasmática y sérica sobre los astrocitos en cultivos procedentes de especies murinas. Entre otros, se han observado oscilaciones de calcio en el citosol de los astrocitos, que dan lugar a una inducción de síntesis de ADN [23], regulación de la actividad de la piruvato deshidrogenasa [52] e inducción de la formación de fibras de estrés de actina [53].

Existen dos hipótesis sobre cómo puede desencadenar la albúmina los efectos descritos por los distintos autores (Fig. 2). Recientemente se ha mostrado que la albúmina sérica, tras unirse a los receptores del tipo TGF- $\beta$ , se introduce en la célula [24]. Una vez dentro, se traslada al núcleo, donde daría lugar a modificaciones en la expresión génica (Fig. 2). Esta regulación puede aumentar el número de receptores del tipo TGF- $\beta$ , disminuir la expresión de canales de K<sup>+</sup> rectificadores de entrada (*inward rectifier*) del subtipo Kir 4, disminuir a la baja la expresión del canal de agua del tipo aquaporina 4 (AQP4) [54] o estimular la proliferación celular [24].

Por otro lado, trabajando en cultivo de astrocitos de rata se demostró que la albúmina plasmática actúa de forma directa sobre receptores, probablemente situados en la membrana plasmática de los astrocitos. Se han propuesto dos tipos de receptores: uno específico para la albúmina y otro dependiente de un lípido polar unido a ella y aún no caracterizado. Esta unión de la albúmina plasmática con su receptor induce la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico vía IP<sub>3</sub>, [23]. Este efecto de segundo mensajero del [Ca<sup>2+</sup>]<sub>c</sub> es responsable del aumento de la síntesis de ADN [22].

Los cambios inducidos sobre la expresión génica pueden ser los responsables de la regulación a la baja en la expresión de los canales de K<sup>+</sup> de tipo Kir4 [24], la disminución a la baja de canales de agua del tipo AQP4 [54] y la alteración en la expresión de los transportadores de glutamato, aunque en este punto hay diferencias entre distintos autores. Mientras que algunos han percibido un aumento en la expresión de los transportadores de glutamato del tipo EAAT1-3 [55], otros no han hallado diferencias significativas con respecto a astrocitos normales [56].

La disminución y la redistribución de los canales del tipo AQP4 hace que el

flujo de agua se modifique, lo que a su vez altera el taponamiento del K<sup>+</sup> [9]. Además, la disminución de los canales de K<sup>+</sup> del tipo Kir4 puede provocar una disminución en las corrientes Kir (conductancia de entrada rectificadas de K<sup>+</sup>), dando lugar al aumento anómalo del K<sup>+</sup> extracelular y provocando una plasticidad anormal de los receptores de glutamato del subtipo NMDA [24].

Como resultado de este conjunto de procesos puede aparecer un fenómeno mantenido de hiperexcitabilidad neuronal que sea el sustrato primario para la aparición de epilepsia focal [57,58].

## CONCLUSIONES

Se han revisado los últimos hallazgos concernientes a la participación de los astrocitos, y su activación mediante la albúmina, en el proceso de epileptogénesis. Se trata de un campo extraordinariamente sugestivo y de reciente inicio. Sin embargo, por primera vez, se postulan mecanismos plausibles responsables de los procesos de inicio en las epilepsias focales humanas idiopáticas o criptogénicas. Hasta el momento se conocían muchos datos electrofisiológicos e histológicos en este tipo de patologías, principalmente en la epilepsia del lóbulo temporal mesial [7], pero estos datos, lejos de mostrar un cuadro coherente, parecían más un cajón de sastre donde dar cabida a gran número de ellos [59]. En cualquier caso, se trataba de mecanismos fisiopatológicos ya establecidos que en nada informaban acerca de los procesos iniciales que podían llevar desde un cerebro normal a uno epiléptico.

Los trabajos recientes [24,60,61], junto con datos conocidos con anterioridad que ahora cobran nueva vigencia [22,23] sugie-

ren por primera vez un cuadro coherente del proceso de epileptogénesis focal humana para algún tipo de epilepsias. La alteración inicial (por fiebre, traumatismo o trastorno metabólico) produciría un aumento de la permeabilidad de la BHE, con el paso consiguiente de albúmina plasmática o sérica –en aquellos procesos asociados con coagulación– al espacio extracelular cerebral. Allí, esta albúmina entra en contacto con los astrocitos, activándolos. Tal activación, bien sea mediante un proceso endocitótico o por medio del aumento del  $[Ca^{2+}]_i$ , induce la síntesis de ADN y un cambio en el patrón de expresión génica en los astrocitos. Entre otros procesos, se produce una disminución de la expresión de conductancias de entrada de  $K^+$ , lo que da lugar a un incremento de la  $[K^+]_o$  y a un gradual incremento en la concentración sináptica de glutamato. Todo ello puede conllevar cambios en la plasticidad sináptica responsables de la hiperexcitabilidad y, finalmente, del desarrollo de un estado crónico de epilepsia.

Quedan aún numerosos puntos por esclarecer acerca de la participación de estos mecanismos en la epileptogénesis huma-

na. Entre otros, debe comprobarse su presencia en tejido humano resecado durante las intervenciones. Es necesario determinar el tipo de albúmina implicada (sérica o plasmática) porque los estados fisiopatológicos no son necesariamente iguales (presencia/ausencia de coagulación). También es importante comprobar cuál de las dos hipótesis de activación astrocitaria por albúmina explica realmente (en caso de que alguna de ellas lo haga) los procesos en humanos.

No obstante, más allá de la importancia que estos hallazgos puedan tener en el campo científico, su mayor notoriedad radica en las nuevas expectativas diagnósticas y terapéuticas que estos procesos abrirían. Podrían desarrollarse estrategias dirigidas a restaurar la función de la BHE, a impedir la activación de los astrocitos puestos en presencia de albúmina, o a eliminar el aumento local de  $K^+$  y glutamato derivado de dicha activación. Todo ello, lógicamente, combinado con las terapias actuales, que pretenden reducir la excitabilidad actuando a través de las sinapsis o los canales iónicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hauser WA. Incidence and prevalence. In Engel J Jr, Pedley T, eds. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 47-57.
- Alving J. What is intractable epilepsy? In Johannessen SI, Gram L, Sillanpaa M, Tomson T, eds. *Intractable epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1991. p. 1-12.
- Sola RG, Hernando V, Pastor J, Navarrete EG, De Felipe J, Aljarde MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
- Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, De Llano I, Meilán-Paz ML, Martínez-Chacon JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
- Lóscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: the search of new targets. *Epilepsy Res* 2004; 60: 77-159.
- Marchi N, Hallene KL, Kight KM, Cucullo L, Moddel G, Bongaman W, et al. Significance of MRD1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med* 2004; 2: 37.
- Pastor J, Uzcátegui YG, Gal B, Ortega GJ, Sola RG, Menéndez de la Prida L. Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol* 2006; 42: 663-73.
- Araque A, Carmignoto G, Haydon PG. Dynamic signaling between astrocytes and neurons. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 795-813.
- Wetherington J, Serrano G, Dingleline R. Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron* 2008; 58: 168-78.
- Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 2005; 50: 427-34.
- Seiffert G, Schilling K, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 194-206.
- Julien JP. ALS: astrocytes move as deadly neighbors. *Nat Neurosci* 2007; 10: 535-7.
- Nagele RG. Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 663-74.
- Veerhuis R, Janssen I, Hoozemans JJ, De Groot CJ, Hack CE, Eikelenboom P. Complement C1-inhibitor expression in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1998; 96: 287-96.
- Vermeulen RJ, Jongenelen CAM, Langeveld CH, Wolters ECH, Stoof JC, Drukarch B. Dopamine D1 receptor agonists display a different intrinsic activity in rat, monkey and human astrocytes. *Eur J Pharmacol* 1994; 269: 121-5.
- Carmignoto G, Fellin T. Glutamate release from astrocytes as a non-synaptic mechanism for neuronal synchronization in the hippocampus. *J Physiol* 2006; 99: 98-102.
- Angulo MC, Kozlov AS, Chrapak S, Audinat E. Glutamate release from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus. *J Neurosci* 2004; 24: 6920-7.
- Peters T. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications. San Diego: Academic Press; 1996.
- Nadal A, Fuentes E, McNaughton P. Glial cell responses to lysophospholipids bound to albumin in serum and plasma. *Prog Brain Res* 2001; 132: 377-84.
- Tigyi G, Henschen A, Mileidi R. A factor that activates oscillatory chloride currents in *Xenopus* oocytes copurifies with a subfraction of serum albumin. *J Biol Chem* 1991; 266: 20602-9.
- Tigyi G, Mileidi R. Lysophosphatidates bound to serum albumin activates membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurites retraction in PC12 pheochromocytoma cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 21360-7.
- Nadal A, Fuentes E, Pastor J, McNaughton PA. Plasma albumin is a potent trigger of calcium signals and DNA synthesis in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 1426-30.
- Nadal A, Fuentes E, Pastor J, McNaughton PA. Plasma albumin induces calcium waves in rat cortical astrocytes. *Glia* 1997; 19: 333-5.
- Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF- $\beta$  receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain* 2007; 130: 535-47.
- Tomkins O, Friedman O, Ivens S, Reiffurth C, Major S, Dreier JP, et al. Blood-brain barrier disruption results in delayed functional and structural alterations in the rat neocortex. *Neurobiol Dis* 2007; 25: 367-77.
- Frade J, Pope S, Schmidt M, Dringen R, Barbosa R, Pocock J, et al. Glutamate induces release of glutathione from cultured rat astrocytes – a possible neuroprotective mechanism? *J Neurochem* 2008; 105: 1144-52.
- Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 1999; 22: 208-15.
- Dringen R, Pfeiffer B, Hamprecht B. Synthesis of the antioxidant glutathione in neurons: supply by astrocytes of CysGly as precursor of neuronal glutathione. *J Neurosci* 2002; 19: 562-9.
- Vesce S, Rossi D, Brambilla L, Volterra A. Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 57-71.
- Lui H, Prayson RA, Estes ML, Drazba JA, Barnett GH, Bingaman W, et al. In vivo expression of the interleukin 4 receptor alpha by astrocytes in epilepsy cerebral cortex. *Cytoline* 2000; 12: 1656-61.
- Lynch JR, Morgan D, Mance J, Matthew WD, Laskowitz DT. Apolipoprotein E modulates glial activation and the endogenous central nervous system inflammatory response. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 107-13.
- Gee JR, Keller JN. Astrocytes: regulation of brain homeostasis via apolipoprotein E. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1145-50.
- Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci* 2000; 23: 618-25.
- Hertz L, Zielke HR. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. *Trends Neurosci* 2004; 27: 735-43.
- Daunbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 1-105.
- Newman EA. Inward-rectifying potassium channels in retinal glial (Müller) cells. *J Neurosci* 1993; 13: 3333-45.
- Walz W. Role of astrocytes in the clearance of excess extracellular potassium. *Neurochem Int* 2000; 36: 291-300.
- Tamayo-Orrego L, Duque-Parra JE. Regulación metabólica de la microcirculación cerebral. *Rev Neurol* 2007; 44: 415-25.

39. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 1-13.
40. Ramón y Cajal S. Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Científicas* 1913; 11: 255-315 (Biblioteca Cajaliana, n.º 3291).
41. Barres BA. New roles for glia. *J Neurosci* 1991; 11: 3685-94.
42. Cornell Bell AH, Finkbeiner SM. Ca<sup>2+</sup> waves in astrocytes. *Cell Calcium* 1991; 12: 185-204.
43. Konnerth A, Orkand RK. Nonsynaptic epileptogenesis in the mammalian hippocampus in vitro. I. Development of seizure-like activity in low extracellular calcium. *J Neurophysiol* 1986; 56: 409-23.
44. Perea G, Araque A. Glial calcium signaling and neuron-glia communication. *Cell Calcium* 2005; 38: 375-82.
45. Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med* 2007; 13: 54-63.
46. Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Rizzini BL, et al. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998; 391: 281-5.
47. Chen XK, Xiong YF, Zhou Z. 'Kiss and run' exocytosis in astrocytes. *Neuroscientist* 2006; 12: 375-8.
48. Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* 2005; 11: 973-81.
49. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolutions continues. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 626-40.
50. Fellin T, Haydon PG. Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures? *Trends Mol Med* 2005; 11: 530-3.
51. Fiacco TA, McCarthy KD. Intracellular astrocyte calcium waves in situ increase the frequency of spontaneous AMPA receptor currents in CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci* 2004; 24: 722-32.
52. Taberner A, Medina A, Sánchez-Abarca LI, Lavado E, Medina JM. The effect of albumin on astrocyte energy metabolism is not brought about through the control of cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentrations but by free fatty acid sequestration. *Glia* 1999; 25: 1-9.
53. Moser KV, Humpel C. Blood-derived serum albumin contributes to neurodegeneration via astroglial stress fiber formation. *Pharmacology* 2007; 80: 286-92.
54. Eid T, Lee TS, Thomas MJ, Amiry-Moghaddam M, Bjornsen LP, Spencer DD, et al. Loss of perivascular aquaporin 4 may underlie deficient water and K<sup>+</sup> homeostasis in the human epileptogenic hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 1193-8.
55. Proper EA, Hoogland G, Kappen SM, Jansen GH, Rensen MG, Schrama LH, et al. Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 32-43.
56. Tessler S, Danbolt NC, Faull RL, Storm-Mathisen J, Emson PC. Expression of the glutamate transporters in human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1999; 88: 1083-91.
57. Vaillend C, Mason SE, Cuttle MF, Alger BE. Mechanisms of neuronal hyperexcitability caused by partial inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in the rat CA1 hippocampal region. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2963-78.
58. Crippa D, Schenk U, Francolini M, Rosa P, Verderio C, Zonta M, et al. Synaptobrevin2-expressing vesicles in rat astrocytes: insights into molecular characterization, dynamics and exocytosis. *J Physiol* 2006; 3: 567-82.
59. Arellano JI, Muñoz A, Ballesteros-Yáñez I, Sola RG, DeFelipe J. Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain* 2004; 127 (Pt 1): 45-64.
60. Van Vliet EA, Da Costa Araújo S, Redeker S, Van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130 (Pt 2): 521-34.
61. Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U, et al. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J Neurosci* 2004; 24: 7829-36.

#### ROLE OF ASTROCYTES ACTIVATED BY ALBUMIN IN EPILEPTOGENESIS

**Summary.** Introduction. *Epilepsy is one of the major neurological disorders characterized by spontaneous and recurrent seizures. Despite progress in the understanding of epilepsy, the exact network underlying the seizures is unclear. Development. Actually the role of astrocytes in modulation of neuronal activity and the synaptic transmission is clear, making astrocytes as important players in processing of information in the central nervous system. These characteristics make us think that astrocytes have an important role in the epileptogenesis. Disruption of blood brain-barrier let the pass of albumin, and it could uptake into astrocytes. Numerous authors suggest that this can contribute to epileptogenesis. Conclusion. In view the data obtained from these factors (astrocytes and albumin), future studies will undoubtedly further to know its relation with epileptogenesis in humans and as therapeutics aims. [REV NEUROL 2008; 47: 582-7]*

**Key words.** Albumin. Astrocytes. Calcium. Epilepsy. Glutamate. TGF- $\beta$  receptor.