

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Estructura normal de la barrera hematoneuronal****María Inés Maldonado Arango****Docente Histología Universidad de La Sabana – Universidad Nacional de Colombia****Maestrante - Maestría en Morfología Humana, Universidad Nacional de Colombia.****mariainesm@gmail.com****Resumen**

El nervio periférico está constituido por fibras nerviosas asociadas a células de Schwann, envueltas en un tejido conectivo denominado endoneuro donde se localizan los capilares que llevan la perfusión a la fibra nerviosa. Un fascículo nervioso, formado por un grupo de fibras nerviosas, está a su vez, rodeado por una organización celular muy particular denominada perineuro. Finalmente, el grupo de fascículos nerviosos, envueltos por una membrana de tejido conectivo denso, el epineuro, constituye el nervio periférico. Tanto entre las células endoteliales de los capilares endoneurales como entre las células de perineuro, se encuentran uniones ocluyentes que delimitan un espacio, el espacio endoneurial. Este espacio constituye un microambiente para las fibras nerviosas y las protege de las agresiones posibles de los componentes de la sangre y el espacio epineural. Morfológicamente las células perineurales forman la barrera hematoneuronal. Alteraciones en esta barrera, llevan a alteraciones del microambiente dentro del espacio endoneurial y están asociadas a varios tipos de patología.

Palabras clave: Mielina, barrera hematoneuronal, perineuro, endoneuro, nervio periférico, zónulas ocluyentes.

Estructura normal de la barrera hematoneuronal

Al hablar de barreras entre la neurona y la sangre se pueden establecer básicamente dos, dependiendo de la relación que exista entre los vasos sanguíneos y la parte de la neurona que se relacione o el lugar dentro del sistema nervioso: si es en el Sistema Nervioso Central (SNC), hablaremos de barrera hemato-encefálica y si hablamos de la relación que existe entre las proyecciones axonales en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), estamos hablando de la barrera hemato-neural. En la barrera hemato-encefálica participan células de la glía, específicamente los astrocitos y sus

prolongaciones citoplasmáticas cuyas porciones terminales se denominan pies vasculares. La presencia de zónulas ocluyentes, le confiere impermeabilidad a esta barrera.

Existe una segunda barrera, en el sistema nervioso periférico, la barrera-hematoneuronal, que no es mencionada tan frecuentemente como la barrera hematoencefálica, pero no por esto deja de tener importancia. Para comprender la ubicación estructural de la barrera hemato-neural, se hace necesario comprender la estructura del nervio periférico, puesto que su anatomía crea

un microambiente único dentro de los tejidos corporales (1).

El axón es una prolongación neuronal cuyo citoplasma, llamado axolema, contiene neurofilamentos y microtúbulos que forman el citoesqueleto. Distribuidos, entre el citoesqueleto están los organelos como mitocondrias, lisosomas, vesículas y cisternas terminales del aparato de Golgi. En el sistema nervioso central el axolema puede estar recubierto por las membranas celulares de Oligodendrocitos y en el sistema nervioso periférico por células de Schwann. Los oligodendrocitos o las Células de Schwann al envolver los axolemas, expresan proteínas integrales de membrana como la proteína básica de mielina (MBP), proteína proteolipídica de la mielina (PLP) y la proteína cero de la mielina (MPZ); estas proteínas asociadas a los lípidos de las membranas plasmáticas de las células comprometidas constituyen la envoltura de mielina. Hay expresión diferencial de estas proteínas; por ejemplo, MBP es menos abundante en el SNP (sólo hasta un 20 %, en contraste con más del 50 % en el SNC); pero por otro lado, la MPZ es la proteína más importante de la mielina en el SNP (2).

Todas estas proteínas integrales, al recubrir repetidamente un axolema, forman multiláminas de membrana celular llamadas genéricamente "mielina". En el SNC y el SNP los axones con cobertura de mielina, se llaman axones mielinicos o mielinizados; los que no tienen mielina se llaman no mielinizados o amielínicos. En el SNP los axones mielinicos van cubiertos por células de Schwann y para llegar a inervar un determinado órgano

o tejido, deben atravesar la matriz extracelular. Por este recorrido, los axones individuales necesariamente se entremezclan con vasos sanguíneos, fibras, sustancia fundamental amorfa, y células fijas y móviles de tejido conectivo. El tejido que está más cercano, alrededor del axón (mielinizado o no mielinizado), tiene proteínas como lamininas y colágeno tipo IV con lo cual, se entiende, organiza una lámina basal, la lámina basal de las células de Schwann. Este tejido, se denomina endoneuro; es un tejido conectivo laxo, constituido principalmente por fibras reticulares de colágeno tipo III, y se encuentra muy bien perfundido por capilares continuos, los capilares endoneurales. Las células endoteliales de los capilares endoneurales característicamente están unidas por zónulas ocluyentes constituyendo una parte de la barrera hemato-neural (2). El endoneuro contiene los axones y las células de Schwann que los acompañan, generándoles un microambiente. El endoneuro, como regla general es cercanamente impermeable a la circulación de células inmunes, inmunoglobulinas y proteínas plasmáticas; sin embargo, existen variaciones en la impermeabilidad entre especies, individuos e incluso, entre fascículos de un mismo nervio (1).

El fascículo nervioso es una estructura histológica formada por muchos axones reunidos; está rodeada por una organización celular de tejido conjuntivo denso irregular, el perineuro, formado por la continuación de la pia-aracnoides (3). El perineuro está constituido por células perineurales unidas por zónulas ocluyentes

formando láminas (Figura No. 1); estas son células fibroblásticas aplanadas rodeadas por una membrana basal continua, separadas entre sí por escasas fibras de colágeno y matriz extracelular, formando así estructuras laminares concéntricas alrededor de un fascículo nervioso, proporcionándole una envoltura tubular. La membrana basal que rodea a las células perineurales, está constituida principalmente por heparán sulfato, fibronectina y laminina.

El número de láminas concéntricas depende del número de fascículos que forman el nervio, su tamaño de los fascículos y la proximidad que tengan con las meninges. A medida que aumenta el número de fascículos dentro del nervio el grosor del perineuro disminuye; también disminuye a medida que se acerca a las ramificaciones terminales del nervio, pero aumenta su grosor en las bifurcaciones dándole una protección adicional (4,5).

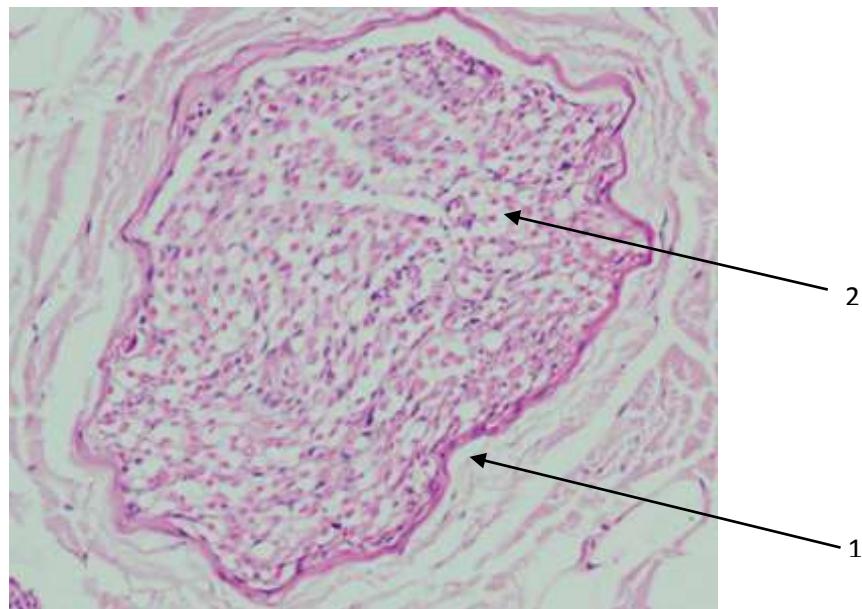


Figura No. 1. Corte transversal de fascículo nervioso de nervio periférico humano. H&E a 10x. Se observan las láminas concéntricas de fibroblastos formando el perineuro, señalado con el número 1. Al interior, se observan estructuras eosinófilas, redondeadas, pequeñas que corresponden a las fibras nerviosas (axones) mielinizados y amielínicos. Con el número 2 se muestra un axón mielinizado.

El perineuro se puede dividir en tres zonas:

- Zona Interna separada del endoneuro por el espacio subperineural. Formada por una única capa de células perineurales interdigitadas entre

ella y unidas por zónulas ocluyentes.

- Zona intermedia. El grosor de esta zona está dado por el número de capas y éste a su vez depende del grosor del fascículo que rodea (3-15 capas).
- Zona Externa. Es el área de transición entre el perineuro y el

epineuro donde la organización laminada de las células perineurales se pierde y se encuentran haces de fibras de colágeno similares a las del epineuro.

Morfológicamente las células perineurales forman la barrera hematoneural, (Figura No. 2). Están asociadas a las células endoteliales de los capilares endoneurales así: las células perineurales, unidas por zónulas ocluyentes, y rodeadas por la membrana basal, separan el medio interno endoneurial del medio externo y los vasos sanguíneos epineuriales; por el otro lado de la barrera, están las células endoteliales de los capilares

endoneurales que a su vez, también están unidas por zónulas ocluyentes y, por supuesto, descansan sobre una membrana basal; separando el medio interno endoneurial de la sangre que circula por los capilares endoneurales, formando una barrera morfológica altamente impermeable. La función del perineuro es importante para mantener una presión constante dentro del nervio y un medio interno favorable para las fibras nerviosas y las células de Schwann que se encuentran dentro del endoneuro. Si no hay perineuro no hay presión intrafascicular nerviosa constante y no se puede garantizar una barrera selectiva eficiente para pasar nutrientes a los axones y las células de Schwann (4,5).

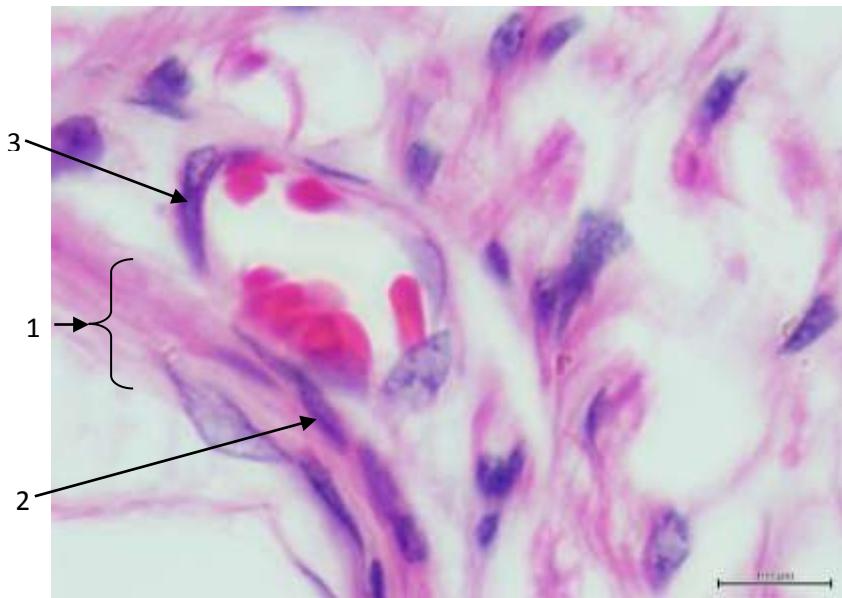


Figura No.2. Corte transversal de fascículo nervioso de nervio periférico humano. H&E a 100X. Se muestra la periferia del fascículo nervioso rodeado por perineuro, formado láminas concéntricas perineurales, señalado con el número 1. Se aprecia una célula perineural con núcleo alargado ligeramente heterocromático señalado con el numero 2; sobre la superficie interna del perineuro, se observa adyacente un vaso sanguíneo en el cual se indica una célula endotelial señalada con el número 3. La combinación de los elementos celulares señalados constituye la unidad morfológica de barrera hematoneural. (Foto tomada por la autora).

La estructura se completa al rodearse, todos los fascículos, por un tejido conectivo denso irregular, denominado epineuro, constituyéndose así la estructura que se conoce como nervio periférico (6).

Funcionalmente, la barrera hematoneurial está asegurada por el transporte activo realizado por transcitosis y las proteínas de membrana. Por otro lado, las uniones intercelulares ocluyentes entre las células perineurales son las responsables de la impermeabilidad del espacio intercelular, función asociada a proteínas tales como Claudina-5, ZO-1 y ZO-2. De esta manera las fibras nerviosas quedan completamente aisladas del ambiente epineural y con una homeostasis endoneurial permanente (4,5). La relativa impermeabilidad de la barrera hematoneurial protege el microambiente endoneurial de los constituyentes del plasma que son posibles agresores del tejido nervioso y de las rápidas fluctuaciones de las concentraciones de solutos del plasma, que podrían lesionar las células de Schwann y alterar la función del axón.

La ausencia de drenaje linfático dentro del espacio endoneurial resalta la función protectora de la barrera hematoneurial, siendo este el único espacio fisiológico, además del microambiente cerebral, sin drenaje linfático.

La composición del líquido endoneurial y sus propiedades físicas están reguladas por mecanismos homeostáticos localizados en la barrera

hemato-neural y en los elementos celulares del endoneuro (8).

La barrera hemato-neural tiene funciones como la secreción de fluidos, señales químicas, amortiguación física y química (9). A través de las células endoteliales que componen la barrera hemato-neural, se hace transporte por difusión pasiva de péptidos y proteínas a favor del gradiente de concentración. Además, se ha descrito transporte por difusión pasiva de algunas moléculas, bien sea por vía transcelular o intercelular; estando esta última vía, limitada por el tamaño de los péptidos, asociado a la presencia de zónulas ocluyentes. El transporte activo, que necesita de proteínas transportadoras usualmente es restringido al paso de nutrientes como la glucosa, aminoácidos y también para pequeños péptidos (10). Es importante tener en cuenta que esta barrera se puede ver afectada en patologías como la diabetes, enfermedades infecciosas como la lepra, algunas enfermedades autoinmunes, y también por tumores. Se describe un particular interés en tópicos sobre cómo están construidas y reguladas las zónulas ocluyentes de la barrera en condiciones fisiopatológicas y cómo las diferentes células y tipos celulares interactúan para mantener una función dinámica de barrera (9).

Como es ahora claro, la barrera hematoneurial es una de las barreras que aisla el sistema nervioso de la circulación sanguínea comprometiendo la microvasculatura endoneurial y la capa más interna del perineuro; es por esto, que la ruptura de la barrera hematoneurial se ha considerado un evento

clave inicial en el desarrollo de muchas enfermedades autoinmunes como el síndrome de Gillain-Barré. La restauración de la función de la barrera

hemato-neural en estas enfermedades podría ser un punto de partida para el desarrollo de nuevas terapéuticas (7).

Referencias

1. Watkins L.R. and Maier S.F. Beyond Neurons: Evidence That Immune and Glial Cells Contribute to Pathological Pain States. *Physiol Rev* 2002; 82: 981–1011.
2. Kierszenbaum A.L. *Histología y Biología Celular. Introducción a la Anatomía Patológica.* 2da. Edición. Elsevier Mosby 2008.
3. WelschU.*Histología de Sobotta.* 2da. Edición. Editorial Panamericana 2008
4. M.A. Reina, A. López, F. Machés. Morphological aspects of Blood-Nerve Barrier in peripheral nerves. *Neurol Sci* 2006; 27:XXXVII Congresso SIN
5. Piña-Oviedo S, Ortíz-Hidalgo C. The normal and neoplastic perineurium. *Adv.Anat. Pathol* 2008; 15:147-164
6. Junqueira Luiz C, Carneiro J. *Histología Básica.* 6ta. Edición. Elsevier Masson 2010
7. Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, et al Hydrocortisone Enhances the Function of the Blood-Nerve Barrier Through the Up-Regulation of Claudin-5. *Neurochem Res* 2011; 36:849–855
8. Mizisin A.P y Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathol* 2011; 121:291–312
9. Hazel C.J, Terasaki T. Fluids and Barriers of the CNS: a new journal encompassing Cerebrospinal Fluid Research. *Fluids and Barriers of the CNS* 2011; 8:1
10. Poduslo J.F, Curran G.L, Berg C.T. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. Vol. 91, pp. 5705-5709, June 1994. *Neurobiology*