

# Células de glía envolvente olfatoria: potencial para la reparación de lesiones del sistema nervioso central\*

ROSA GÓMEZ<sup>1</sup>  
ALEJANDRO NEIRA<sup>1</sup>  
DIEGO TOVAR<sup>1</sup>  
CONSTANZA MARTÍNEZ<sup>1</sup>  
JAIME EDUARDO BERNAL<sup>2</sup>

## Resumen

Las células de la glía envolvente olfatoria hacen parte del tejido del sistema olfatorio. Este sistema puede presentar neurogénesis durante de toda la vida, lo cual permite el crecimiento de axones de neuronas sensoriales desde la periferia y la posterior formación de sinapsis con receptores axonales olfatorios dentro del sistema nervioso central en el bulbo olfatorio.

El conocimiento de las propiedades funcionales de dichas células de la glía envolvente en el sistema olfatorio ha promovido su estudio como posibles elementos para el tratamiento de lesiones del sistema nervioso central, en especial, las lesiones de médula espinal. Se han reportado resultados que muestran que las células de la glía envolvente pueden tener alguna habilidad como promotoras de crecimiento y regeneración axonal y, también, como células remielinizantes.

El objetivo de esta revisión es hacer un resumen del conocimiento actual sobre las células de la glía envolvente olfatoria, haciendo énfasis en sus características biológicas y funcionales, y en los resultados de estudios publicados en el campo de la regeneración en lesiones de médula espinal.

**Palabras clave:** cultivo celular, glía envolvente olfatoria, morfología, ultraestructura.

---

\* Este artículo es producto de investigación del proyecto: "Caracterización ultraestructural de cultivos de glía envolvente a partir de bulbo olfatorio, lámina propia y nervio olfatorio de rata". Financiado por el Fondo Patrimonial Especial y la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana.

Ha sido presentado como ponencia en los congresos:

- *Segunda Jornada de Socialización de Resultados de Investigación* los días 9, 10 y 11 de mayo de 2007. Dirección de Investigación. Universidad de La Sabana.
- *13TH International Conference in Spine Management*, que se llevó a cabo el viernes 18 de mayo de 2007 de 14:50 a 15:00. Y se presentará en
- *Neuro Spinal Surgeons Foundation of India* del 28 al 30 de septiembre 2007 en South India- Cochin. Invitación hecha por el Dr. P.S. Ramani President-Neuro Spinal Surgenos Foundation-India y Chair-man-WFNS Spine Comité.

- 1 Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Grupo de Neurociencias US, Laboratorio de Investigaciones en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.
- 2 Director, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

**Title:**

Olfactory ensheathing glia cells: potential element to repair the injury of the central nervous system

**Abstract**

The olfactory ensheathing glial cells (OEGC) are part of the olfactory system. This system has the ability of supporting neurogenesis throughout life, allowing growth of axons of the olfactory sensory neurons from the periphery and the ulterior formation of synapsis with the olfactory sensory receptors inside the central nervous system in the olfactory bulb.

The knowledge of the functional properties of the OEGC in the olfactory system has promoted the study of these cells as possible elements for the treatment of central nervous system injuries, especially spinal cord injuries. Results of several studies have shown that OEGC might have some ability as promoters of axonal regeneration and regrowth and, also, as remyelinating cells.

The objective of this review is to summarize the current knowledge of the OEGC, emphasizing in their biological and functional characteristics and in the results published studies in the field of spinal cord injury.

**Key words:** cell culture, olfactory ensheathing glial cells, morphology, ultrastructural

**Introducción**

La vía olfatoria, como caso excepcional en el sistema nervioso central, se caracteriza por tener la capacidad de regenerar continuamente las neuronas sensoriales olfatorias en la periferia de la mucosa olfatoria. Los axones de estas neuronas se extienden e ingresan al sistema nervioso central ayudados por células gliales específicas, conocidas como células de la glía envolvente olfatoria.

Dentro del marco de la búsqueda de posibles estrategias terapéuticas dirigidas al manejo de las enfermedades del sistema nervioso central, como las lesiones de médula espinal y la esclerosis múltiple, inicialmente, las células de la glía envolvente olfatoria llamaron la atención de los científicos por su habilidad de envolver grupos de axones no mielinizados de neuronas sensoriales olfatorias, al servir como ayuda para la dirección de éstos en su trayecto desde el sistema nervioso periférico hacia el sistema nervioso central, logrando conexiones efectivas con blancos específicos en el bulbo olfatorio[1-2]. En los últimos veinte años, las células de la glía envolvente olfatoria han sido motivo de investigaciones dirigidas a su caracterización y a su evaluación como potenciales mediadores para la reparación del sistema nervioso central, con resultados que han mostrado, en modelos animales de lesión de médula espinal, su posible habilidad para promover el crecimiento a larga distancia de axones en regeneración en el sistema nervioso central de mamíferos adultos[3-5] y de remielinizar axones en lesiones de médula espinal en ratas adultas[6,7].

Esta revisión menciona los aspectos más relevantes en cuanto al origen, las características, la función y la evidencia que sugiere la utilidad de las células de la glía envolvente olfatoria como elemento determinante en estra-

teguas para el manejo de lesiones de médula espinal.

## Origen

Las células de la glía envolvente olfatoria se localizan en el sistema nervioso central, distribuidas en las dos capas más externas del bulbo olfatorio y en el sistema nervioso periférico, a lo largo del trayecto de la vía olfatoria, desde la mucosa olfatoria hasta el bulbo. Inicialmente, se pensó que tenían dos orígenes ectodérmicos distintos: 1) las placodas olfatorias[8,9] que aparecen en la región rostro-lateral de la cabeza embrionaria[10]; y 2) el bulbo olfatorio que tiene su origen en el tubo neural y que se desarrolla de la terminación rostral de la vesícula cerebral. Posteriormente, usando técnicas de inmunoensayo con el anticuerpo A4, se reconoció que las células de la glía envolvente olfatoria no se pueden identificar como células derivadas del tubo neural[11]. En la actualidad, la evidencia sugiere que su origen es periférico. Se derivan directamente del ectodermo, de las placodas olfatorias, y no comparten el linaje ni el origen de su desarrollo con otros tipos conocidos de células gliales, como oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos[12], que se derivan de la cresta neural[11, 13-14].

En los estudios de histología e inmunohistoquímica se ha demostrado

que las células de la glía envolvente olfatoria se derivan de células precursoras que residen en el epitelio olfatorio[15]. Durante el desarrollo, estas células migran del epitelio olfatorio y extienden prolongaciones que envuelven los axones de las neuronas sensoriales olfatorias. Tal proceso es constante, ya que estas neuronas se producen y se remplazan continuamente a lo largo de la vida adulta a partir de células madre que se encuentran en la mucosa del epitelio olfatorio[16,17].

Las células de la glía envolvente olfatoria rodean los paquetes de axones recién formados de las neuronas sensoriales olfatorias en la parte periférica de la cintilla olfativa primaria y cruzan una zona de transición entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central, para llegar al bulbo olfatorio, donde establecen sinapsis funcionales con las neuronas centrales en el glomérulo olfatorio[2, 18, 19]. Se cree que proporcionan la guía necesaria para dirigir las terminaciones del axón a sus posiciones correctas en el glomérulo[20].

Recientemente, se ha analizado más a fondo el mecanismo por el cual las células de la glía envolvente olfatoria podrían cumplir la función de conductoras de axones regenerados. En análisis histológicos de dichas células, tanto en su localización normal

en los nervios olfatorios como después de trasplante en modelos de lesiones en médula espinal, se muestra que estas células generan canales para el crecimiento de fibras nerviosas en regeneración[21].

### **Características antigénicas *in vivo***

En un comienzo, se sugirió la existencia de diferentes poblaciones de células de la glía envolvente olfatoria en la vía olfatoria, con base en la observación de la variabilidad de la intensidad de la tinción con inmunohistoquímica de la proteína de filamentos intermedios, la proteína glial fibrilar ácida, presente en los nervios olfatorios periféricos[16, 22].

Hoy en día hay claridad con respecto a que las células de la glía envolvente olfatoria presentes, tanto en los nervios olfatorios periféricos como en la capa nerviosa olfatoria del bulbo olfatorio, expresan diferentes antígenos que pueden detectarse con inmunohistoquímica. Sin embargo, se ha visto que la expresión de estos antígenos no es constante ni regular y que depende de la etapa del desarrollo de las células y de su localización.

En general, se acepta que todas las células de la glía envolvente olfatoria expresan S100 $\beta$ , que es una proteína intracelular ligadora de calcio, y GFAP[23]. Esta última, si se compara con otras células gliales como los

astrocitos, se expresa con una intensidad baja en las células de la glía envolvente olfatoria. Las células presentes en la zona externa de la capa nerviosa olfatoria son débilmente positivas para el receptor de baja afinidad de neurotrofinas p75<sup>NTR</sup> y para la molécula embrionaria de adhesión neural, E-NCAM, mientras que en la zona interna de la capa nerviosa olfatoria son positivas para neuropéptido Y, pero no expresan p75<sup>NTR</sup> ni E-NCAM[10, 24, 25].

A pesar de estas diferencias, no es posible definir con exactitud la existencia de dos poblaciones de células de la glía envolvente olfatoria en la capa nerviosa olfatoria del bulbo olfatorio, debido a que en los estudios realizados hay variaciones en factores como la expresión antigénica en distintas etapas del desarrollo y el uso de diferentes especies de organismos, y dificultades para la identificación de las estructuras marcadas con inmunohistoquímica con el uso de microscopio óptico. No obstante, es claro que las células de la glía envolvente olfatoria conservan una uniformidad en su ultraestructura y se derivan de células precursoras localizadas en el epitelio olfatorio[23].

### **Características antigénicas y morfológicas *in vitro***

A partir de la noción de la existencia *in vivo* de diferentes poblaciones

de células de la glía envolvente olfatoria, se han realizado diferentes estudios *in vitro*, usando tejido del sistema olfatorio de ratas neonatales[15, 22] y adultas[26, 27] para caracterizar dichas células, con resultados que evidencian heterogeneidad antigénica en las células cultivadas. Sin embargo, no se pueden sacar conclusiones de estos resultados por la dificultad para comparar los diferentes estudios, ya que cada grupo ha desarrollado diferentes técnicas de cultivo a partir de diferentes fuentes de tejido y ha planteado diferentes criterios para definir las células de la glía envolvente olfatoria.

Aunque algunos estudios han indicado que hay heterogeneidad en las células de la glía envolvente olfatoria derivadas del bulbo[16, 21, 28] y, hasta cierto punto, en las de origen periférico[16,22], no hay en este momento suficientes datos experimentales que soporten una diferencia clara en el perfil antigénico ni en la función de las células de la glía envolvente olfatoria derivadas de estas fuentes anatómicas distintas[28, 29].

Un estudio reciente evaluó *in vitro* y, posteriormente, *in vivo*, en un modelo de trasplante por lesión compresiva de médula espinal de ratas, algunas diferencias biológicas de las células de la glía envolvente olfatoria provenientes de la lámina propia y de la capa nerviosa del bulbo olfato-

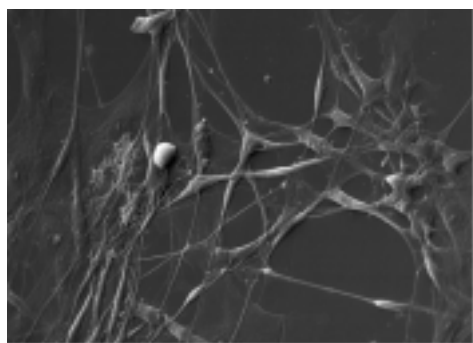
rio[30]; tanto en las de la lámina propia como las del bulbo olfatorio exhibieron múltiples similitudes morfológicas y antigénicas *in vitro*; además, después del trasplante, las células de los dos orígenes atenuaron la lesión y el tamaño de la cavidad en la médula espinal, y promovieron angiogénesis, infiltración de células de Schwann endógenas y brote axonal. Sin embargo, un incremento en la tasa de mitosis y la habilidad de migración de las células provenientes de la lámina propia se reflejó *in vivo* en una habilidad superior de migrar dentro de la médula espinal y reducir el tamaño de la cavidad.

Además de las descripciones que se han hecho de la expresión de las diferentes proteínas que se usan como marcadores antigénicos en las células de la glía envolvente olfatoria y de la variabilidad en su expresión, se planteó la existencia de dos patrones morfológicos distintos en las células que se identifican en cultivo como células de la glía envolvente olfatoria: 1) células identificadas como células de la glía envolvente olfatoria con morfología similar a las de Schwann, es decir, con forma de huso (alargadas, bipolares), positivas para p75<sup>NTR</sup>, S100 $\beta$  y GFAP (ésta última generalmente tiene una expresión débil); y 2) células identificadas como células de la glía envolvente olfatoria con morfología similar a la de los astrocitos, con forma aplanada variable (multipo-

lar), que carecen de p75<sup>NTR</sup>, pero son positivas para GFAP (patrón de tinción fuerte con filamentos definidos) y desarrollan la expresión de S100β en cultivo[15, 22, 26, 31].

Las células con morfología similar a los astrocitos representaron un porcentaje pequeño del total de células positivas para GFAP[16, 22] y su presencia se redujo significativamente en los cultivos al tener el cuidado de no cultivar tejido central[22]; esto sugiere que las células identificadas como células de la glía envolvente olfatoria con morfología similar a astrocitos podrían ser, de hecho, astrocitos (figura 1).

Otros grupos que continuaron con la caracterización de las células de la glía envolvente olfatoria a partir de cultivos de bulbo olfatorio de ratas



**Figura 1.** Glía envolvente aislada de lámina propia de bulbo olfatorio de rata adulta Wistar. Morfología bipolar con gran cantidad de neuritas. Microscopía electrónica de escaneo 4.000X (Laboratorio de Neurociencias, Universidad de la Sabana.

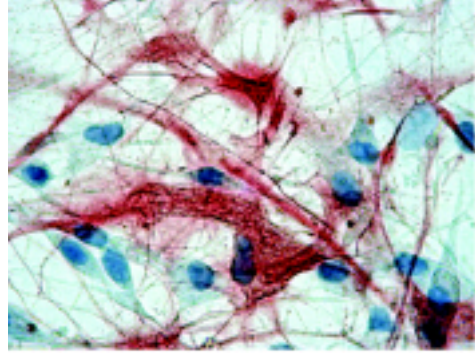
neonatales, encontraron subpoblaciones de células con características morfológicas y antigénicas similares a las descritas anteriormente. Estas subpoblaciones fueron definidas por la expresión de E-NCAM: las células con morfología similar a células de Schwann eran negativas para E-NCAM y las células con morfología similar a astrocitos fueron positivas para E-NCAM [24].

La caracterización de las células de la glía envolvente olfatoria, hasta este punto, se había realizado usando imágenes de cultivos o de tejido fijo. Un estudio posterior, por medio de imágenes en lapsos controlados, hizo una descripción de los cambios morfológicos que presentan las células derivadas de explantes de nervio olfatorio de ratas neonatales que, posteriormente, se identificaron como células de la glía envolvente olfatoria por ser p75<sup>NTR</sup> positivas [27, 32]. Estos mismos investigadores reportaron que estas células, bajo condiciones constantes, podían variar rápidamente del morfotipo similar a células de Schwann al morfotipo similar a astrocitos en tiempos menores de una hora, lo que sugiere que los dos diferentes patrones morfológicos, más que representar dos poblaciones diferentes de células, podrían ser fenotipos distintos de un mismo tipo celular.

Se debe tomar con precaución la categorización de las células de la glía

envolvente olfatoria en dos subpoblaciones sólo con base en las tinciones con inmunohistoquímica. Ante la ausencia de descripciones de la ultraestructura, el uso de la microscopía de luz y la inmunohistoquímica como instrumento único de identificación de las células de la glía envolvente olfatoria puede introducir artefactos. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que los cultivos de dichas células puedan estar contaminados con células de Schwann o con astrocitos. En este contexto, un aspecto importante que no debe ser pasado por alto es la similitud fenotípica de las células de la glía envolvente olfatoria y de las células de Schwann que se encuentran en el tejido olfatorio. Las células de la glía envolvente olfatoria aisladas de mucosa olfatoria y bulbo olfatorio de ratas fetales, neonatales y adultas, y las células de Schwann del mismo origen expresan uniformemente p75<sup>NTR</sup>, S100 $\beta$ , y GFAP [33,34]. En la figura 2 se observa la expresión de S100 $\beta$  en CGEO.

Tras la búsqueda de elementos que ayuden a la identificación clara de las células de la glía envolvente olfatoria, recientemente se reportó la presencia de un posible marcador fenotípico que permitiría diferenciarlas de las células de Schwann, tanto *in vitro* como *in vivo*. En la evaluación comparativa del proteoma de las células de Schwann de ratas adultas y el de las células de la glía envolvente olfatoria provenien-



**Figura 2.** Glía envolvente olfatoria de bulbo de rata neonatal marcada con S100  $\beta$ . 1:1.000, Microscopía de contraste de fase, 40X (Laboratorio de Neurociencias, Universidad de la Sabana).

tes de la capa nerviosa del bulbo olfatorio de ratas en edad embrionaria, por medio de electrofóresis en gel en dos dimensiones, se identificó en las segundas la presencia de calponina, una proteína ligadora de actina asociada con la contracción del músculo liso. Esta proteína podría ser el primer marcador fenotípico definitivo para identificar las células de la glía envolvente olfatoria [35]. Es importante anotar que esta proteína expresada en las células de la glía envolvente olfatoria de ratas fetales es vista como una proteína específica de células de músculo liso, involucrada en la contracción muscular y que, incluso, en este mismo estudio fue encontrada en fibroblastos que contaminaban los cultivos de células de Schwann.

Como complemento de este hallazgo, posteriormente se reportó que los

cultivos de células de la glía envolvente olfatoria obtenidos y “purificados” con técnicas de uso regular pueden estar contaminados con células de Schwann. En este estudio se usó calponina como marcador de diferenciación, además de p75<sup>NTR</sup>, S100 $\beta$  y GFAP[36]. Estos últimos hallazgos plantean la posibilidad de que varios de los efectos benéficos de los trasplantes de células de la glía envolvente olfatoria en la médula espinal lesionada de ratas, puedan estar relacionados con la presencia tanto de células de la glía envolvente olfatoria como de células de Schwann obtenidas de tejido olfatorio.

## Función

Las células de la glía envolvente olfatoria juegan un papel clave en la percepción olfatoria normal. Su función es proveer un medio favorable para el crecimiento y desarrollo de axones sensitivos que tienen su origen en el neuroepitelio olfatorio (sobre la lámina cribosa del hueso etmoides) y que realizan sus sinapsis funcionales dentro del bulbo olfatorio del primer par craneal[37]. Dichas células envuelven, acompañan y guían los axones desde el epitelio olfatorio hasta el bulbo[37]. Se postula que las células de la glía envolvente olfatoria son las responsables de la plasticidad en el bulbo olfatorio y de las sinapsis de los axones sensitivos con las células blanco en los glomérulos, ya que mientras

acompañan los paquetes de axones, los envuelven por medio de prolongaciones citoplasmáticas, actuando así como un aislante que evita el contacto con factores inhibitorios propios del sistema nervioso central que, de otra forma, restringirían el crecimiento axonal[38, 39].

El mecanismo molecular exacto por el cual las células de la glía envolvente olfatoria favorecen el crecimiento axonal no se conoce por completo. Sin embargo, se sabe que estas células expresan una serie de proteínas que pueden colaborar en este proceso. Se incluyen en este grupo moléculas de adhesión promotoras de crecimiento axonal, como L1, E-NCAM, fibronectina, nexina derivada glial y S100 $\beta$ [24, 31, 37 40-43]. También, secretan neurotrofinas, como el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), el factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF) y las neurotrofinas NT-3 y NT-4[24, 30, 41, 44, 45].

Es probable que las células de la glía envolvente olfatoria no sólo secreten factores promotores de regeneración axonal, sino que también provean un soporte trófico. Esta hipótesis se basa en evidencia experimental *in vitro* con la que se mostró que estas células proveen un sustrato muy conductivo para el crecimiento axo-

nal de las neuronas sensoriales olfatorias[17]. Las células de la glía envolvente olfatoria secretan moléculas de matriz extracelular, como laminina, fibronectina y colágeno tipo IV, que pueden actuar como sustratos favorables para el crecimiento axonal o, también, pueden actuar en los axones ejerciendo un efecto quimiotrópico[8]. La laminina, en particular, es un sustrato preferencial para la extensión de “neuritas” de los nervios olfatorios *in vitro*[46].

En otros estudios *in vitro* en neuronas de ganglios de raíz dorsal, se ha demostrado que las células de la glía envolvente olfatoria mantienen un sustrato favorable para la elongación axonal neuronal. Se reportó que en cocultivos de neuronas receptoras olfatorias con células de la glía envolvente olfatoria o glía de hipocampo, comparados con cultivos de neuronas receptoras olfatorias en laminina o poli L-lisina como controles, la extensión de neuritas primarias con mayor longitud final se presentó en los primeros[47].

Se planteó una teoría sobre el funcionamiento de las células de la glía envolvente olfatoria como conductoras de axones regenerados, tanto en su ambiente natural en el sistema olfatorio como en trasplantes en el sistema nervioso central[21]. Se ha visto que estas células extienden prolongaciones citoplasmáticas y generan ca-

nales para el crecimiento de fibras nerviosas regeneradas. Estos canales tienen una superficie externa de lámina basal recubierta por fibroblastos y una superficie interna desnuda en contacto con las fibras nerviosas.

La habilidad de las células de la glía envolvente olfatoria de interactuar con astrocitos, principales constituyentes de la cicatriz glial en las lesiones del sistema nervioso central, permite que las prolongaciones de los astrocitos al encontrarse con ellas cambien su configuración y formen un continuo con la superficie externa de las células, haciendo que se produzca un tipo de puerta abierta dentro del sistema nervioso central que permitiría la formación de puentes que podrían ser el evento crucial para permitir el crecimiento de axones, tanto en el contexto de su ambiente natural en el sistema olfatorio, como en el contexto de trasplantes en lesiones de médula espinal.

### **Papel en la reparación del sistema nervioso central**

Como se mencionó anteriormente, los axones de las neuronas sensoriales olfatorias tienen la capacidad de regenerarse después de una pérdida de estas neuronas por lesión o recambio natural y crecer directamente desde la periferia hasta el bulbo olfatorio en el sistema nervioso central [48]. Esta habilidad no se restringe a las fases tempranas del desarrollo, sino que tam-

bién está presente a través de toda la vida. No se ha identificado otro sitio en el sistema nervioso central adulto donde exista crecimiento de las fibras nerviosas con posterior reestablecimiento de conexiones neuronales funcionales.

Esto sugiere que la glía envolvente del sistema olfatorio tiene propiedades especiales que permiten el crecimiento de axones hacia el bulbo olfatorio[34]. Tal capacidad es la que ha llamado la atención de los científicos en búsqueda de elementos útiles para promover la regeneración de tejido maduro del sistema nervioso central. Además, también se ha propuesto el uso de las células de la glía envolvente olfatoria como elementos en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes, debido a la posible función que pueden tener estas células como formadoras de mielina[49, 50].

Los resultados experimentales que indican que las células de la glía envolvente olfatoria podrían promover la reparación del sistema nervioso central provienen de estudios de trasplantes de estas células realizados en: 1) la zona de la entrada de las raíces dorsales en médula espinal de ratas adultas[35]; 2) la sección medular completa de médula espinal torácica en ratas adultas[46] y lesión focal del tracto corticoespinal en médula espinal de ratas adultas[51]; y en áreas de desmielinización en el sistema nervio-

so central[49, 52, 53]. 3) la sección completa de fimbria-fórnix en ratas adultas[54, 57] En general, todos estos trabajos muestran que el trasplante de células de la glía envolvente olfatoria podría promover la reparación del sistema nervioso central por medio de regeneración axonal y también podría intervenir en un proceso de remielinización de axones centrales (tabla 1).

Uno de los principales rasgos patológicos de la lesión traumática de médula espinal es el proceso de desmielinización axonal. Esto puede deberse en parte a la pérdida de substrato glial en el sitio de la lesión como resultado de la necrosis y la muerte por apoptosis[55, 56]. En un estudio que usó un modelo de lesión por contusión en médula espinal de ratas adultas, se describió que, un mes después de la lesión de médula espinal, 64% de las fibras supervivientes estaban desmielinizadas[58]. Algunos axones pueden permanecer intactos anatómicamente, pero físicamente no son funcionales o progresan hacia los procesos de degeneración Walleriana distal al sitio de la lesión[59].

Aunque las células de la glía envolvente olfatoria normalmente no producen mielina, varios reportes han mostrado que su trasplante en el sistema nervioso central podría promover mielinización en lesiones de médula espinal[7, 13, 60-64] y remielinización

**Tabla 1**  
**Modelos de lesión y trasplantes utilizando las células de la glía envolvente**

Modelo de lesión	Modelo animal	Tipo de CGEO trasplantadas	Resultado	Referencias
Lesión del tracto corticoespinal	Rata adulta	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Regeneración, recuperación funcional	3
Desmielinización de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Remielinización	7
Desmielinización de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio humanas	Remielinización	64
Desmielinización de la médula espinal	Primate	CGEO de cerdo transgénico H-transferasa	Remielinización	65
Desmielinización de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio humanas	Remielinización	53
Sección de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Regeneración, recuperación funcional	67
Sección médula espinal, trasplante tardío	Rata	CGEO de tejido nasal de rata	Regeneración, recuperación funcional	71
Sección de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de cerdo	Conducción axonal	72
Sección de la médulaespinal	Rata	CGEO modificadas por ingeniería genética productoras de GDNF	Regeneración axonal, recuperación funcional	73
Sección de la médula espinal	Rata	CGEO criopreservadas	Regeneración, recuperación funcional	74
Hemisección médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Regeneración, recuperación funcional	75
Hemisección de la médula espinal, trasplante tardío	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Regeneración, recuperación funcional	76
Hemisección de la médula espinal, CGEO nasales	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Reducción de la cicatriz y la cavidad	66
Hemisección dorsal de la médula espinal, CGEO modificadas por ingeniería genética productoras deBDNF	Rata	CGEO de bulbo olfatorio trasfectadas con el gen de neurotrofinas	Regeneración, recuperación funcional	61
Lesión médula espinal, CGEO de línea celular	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Regeneración, recuperación funcional	77
Sección de la medular	Humanos	CGEO de biopsia nasal	No complicaciones, no recuperación funcional	78
Sección de la medular	Humanos	CGEO de bulbo olfatorio de fetos humanos	No recuperación funcional complicaciones	79
Contusión de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	No regeneración a las 6 semanas	80
Contusión de la médula espinal	Rata	CGEO de bulbo olfatorio de rata	Regeneración axonal	70

**NOTA: BDNF: Factor Neurotrófico derivado del cerebro. CGEO: Células de glía envolvente olfatoria**

en modelos de desmielinización, pero esta evidencia aún es equívoca[65, 66], debido a falta de técnicas convincentes para la identificación de dichas células. Además, existe evidencia de la habilidad de las células de la glía envolvente olfatoria de promover la migración extensiva de células de Schwann endógenas hacia la zona de reparación del sistema nervioso central[30, 67].

Este hecho, sumado a la dificultad para la identificación y diferenciación de las células de la glía envolvente olfatoria con las células de Schwann, plantea la posibilidad de que la mielinización, observada en algunos estudios de trasplantes de dichas células gliales en modelos de lesiones de médula espinal, se deba realmente a la presencia y actividad de células de Schwann endógenas y no al trasplante de células de la glía envolvente olfatoria.

Se debe tener en cuenta que, para que los trasplantes de células de la glía envolvente olfatoria sean efectivos como estrategia terapéutica en lesiones de médula espinal, es necesario que haya una recuperación funcional de los axones seccionados[68]. Hay reportes de diferentes grados de recuperación funcional secundaria a trasplantes de células de la glía envolvente olfatoria.

En un estudio en el que se realizaron trasplantes de suspensiones de

células de la glía envolvente olfatoria de bulbo olfatorio de rata adulta, inyectadas en múltiples sitios de la médula espinal torácica con sección completa, se encontró que, después de 7 meses, las ratas con trasplantes recobraron la habilidad de usar los miembros traseros para escalar y recobraron el reflejo sensitivo a la estimulación de la piel[68]. En trabajos posteriores, el trasplante de células de la glía envolvente olfatoria en ratas adultas con sección completa de médula espinal, promovió la recuperación del desempeño locomotor[69] y la restauración de los movimientos respiratorios y los de las extremidades para escalar, después una hemisección de médula espinal[70].

Sin embargo, aún hay controversia sobre si estos resultados positivos son el producto de reconexiones apropiadas de las fibras nerviosas seccionadas, mediadas por los trasplantes de células de la glía envolvente olfatoria, ya que otros investigadores han reportado resultados menos exitosos con respecto a la recuperación funcional[71-80]. Además de esto, también hay evidencia de que las células de la glía envolvente olfatoria son menos eficientes que las células de Schwann como promotoras de crecimiento axonal y recuperación del desempeño locomotor en extremidades posteriores en un modelo de contusión de médula espinal y trasplantes en ratas adultas[72].

## Conclusiones

El conocimiento de las características biológicas y funcionales de las células de la glía envolvente olfatoria ha impulsado el desarrollo de estudios en los cuales se han vinculando estas células como posibles elementos dentro de una estrategia terapéutica para las lesiones del sistema nervioso central y, más específicamente, para el tratamiento de lesiones de médula espinal.

En este contexto, las células de la glía envolvente olfatoria podrían jugar un papel muy importante como mediadoras o facilitadoras de la reconexión efectiva de axones seccionados y la posterior estabilización de los diferentes tractos de la médula espinal. La producción de diferentes moléculas favorables para la regeneración axonal y la aparente facilidad de las células de la glía envolvente olfatoria para penetrar en el sistema nervioso central y para interactuar positivamente con la astrogliá podrían ser características importantes para que estas células sean efectivas como parte de una estrategia terapéutica.

Aunque aún no hay certeza total con respecto a la propiedad de las células de la glía envolvente olfatoria como productoras de mielina, la evidencia disponible podría sugerir que diferentes características les permiten promover la remielinización axonal a través de diferentes medios.

De comprobarse la utilidad de las células de la glía envolvente olfatoria en el contexto del tratamiento de las lesiones de médula espinal y teniendo en cuenta la relativa accesibilidad que podría tener la periferia del sistema olfatorio como fuente de tejido autólogo, en un futuro, estas células podrían postularse como candidatas para formar parte de estrategias medidas por trasplantes para el tratamiento de lesiones de médula espinal. Sin embargo, es necesario continuar la búsqueda de conocimiento profundo relacionado con estas células para identificar su utilidad real y plantear la posibilidad de tomar el paso siguiente y usarlas en estudios clínicos en humanos.

## Agradecimientos

Al Grupo de Neurociencias de la Universidad de La Sabana, Facultad de Medicina y al Fondo Patrimonial Especial por la financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses en la elaboración de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Doucette JR. *The glial cells in the nerve fiber layer of the rat olfactory bulb*. Anat Rec 1984; 10(2): 385-91.
2. Doucette JR, Kiernan JA, Flumerfelt BA. *The re-innervation of olfactory glomeruli following transection of primary olfactory axons in the central or pe-*

- ripheral nervous system. J Anat* 1983; 137(Pt.1): 1-19.
3. Li Y, Field PM, Raisman G. *Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. Science* 1997; 277(5334): 2000-2.
  4. Ramon-Cueto A, et al. *Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. J Neurosci* 1998; 18: 3803-15.
  5. Smale KA, Doucette R, Kawaja MD. *Implantation of olfactory ensheathing cells in the adult rat brain following fimbria-fornix transection. Exp Neurol* 1996; 137: 225-33.
  6. Franklin RJ, Barnett SC. *Do olfactory glia have advantages over Schwann cells for CNS repair? J Neurosci Res* 1997; 50: 665-72.
  7. Imaizumi T, et al. *Transplanted olfactory ensheathing cells remyelinate and enhance axonal conduction in the demyelinated dorsal columns of the rat spinal cord. J Neurosci* 1998; 18: 6176-85.
  8. Doucette R. *Glial cells in the nerve fiber layer of the main olfactory bulb of embryonic and adult mammals. Microsc Res Tech* 1993; 24(2): 113-30.
  9. Norgren RB Jr, Ratner N, Brackenbury R. *Development of olfactory nerve glia defined by a monoclonal antibody specific for Schwann cells. Dev Dyn* 1992; 194: 231-8.
  10. Farbman AI, Squinto LM. *Early development of olfactory receptor cell axons. Brain Res* 1985; 351: 205-13.
  11. Acheson A, et al. *Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. Neuron* 1991; 7: 265-75.
  12. Barnett SC, Chang L. *Olfactory ensheathing cells and CNS repair: going solo or in need of a friend? Trends Neurosci* 2004; 27: 54-60.
  13. Navarro X, et al. *Ensheathing glia transplants promote dorsal root regeneration and spinal reflex restitution after multiple lumbar rhizotomy. Ann Neurol* 1999; 45(2): 207-15.
  14. Schwartz Levey M, Chikaraishi DM, Kauer JS. *Characterization of potential precursor populations in the mouse olfactory epithelium using immunocytochemistry and autoradiography. J Neurosci* 1991; 11: 3556-64.
  15. Barnett SC, Hutchins AM, Noble M. *Purification of olfactory nerve ensheathing cells from the olfactory bulb. Dev Biol* 1993; 155: 337-50.
  16. Barber PC, Lindsay RM. *Schwann cells of the olfactory nerves contain glial fibrillary acidic protein and resemble astrocytes. Neuroscience* 1982; 7: 3077-90.
  17. Graziadei GA, Graziadei PP. *Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. J Neurocytol* 1979; 8: 197-213.
  18. Devon R, Doucette R. *Olfactory ensheathing cells do not require L-ascorbic acid in vitro to assemble a basal lamina or to myelinate dorsal root ganglion neurites. Brain Res* 1995; 688: 223-9.
  19. Doucette R. *Glial progenitor cells of the nerve fiber layer of the olfactory*

- bulb: effect of astrocyte growth media.* J Neurosci Res 1993; 35: 274-87.
20. Barber PC, Raisman G. Replacement of receptor neurones after section of the vomeronasal nerves in the adult mouse. Brain Res 1978; 147: 297-313.
  21. Li Y, Li D, Raisman G. *Interaction of olfactory ensheathing cells with astrocytes may be the key to repair of tract injuries in the spinal cord: The 'pathway hypothesis'.* J Neurocytol 2005; 34: 343-51.
  22. Pixley SK. *The olfactory nerve contains two populations of glia, identified both in vivo and in vitro.* Glia 1992; 5: 269-84.
  23. Vincent AJ, West AK, Chuah MI. *Morphological and functional plasticity of olfactory ensheathing cells.* J Neurocytol 2005; 34: 65-80.
  24. Franceschini IA, Barnett SC. *Low-affinity NGF-receptor and E-N-CAM expression define two types of olfactory nerve ensheathing cells that share a common lineage.* Dev Biol 1996; 173: 327-43.
  25. Ubink R, et al. *Neuropeptide tyrosine is expressed in ensheathing cells around the olfactory nerves in the rat olfactory bulb.* Neuroscience 1994; 60: 709-26.
  26. Ramon-Cueto A, Nieto-Sampedro M. *Glial cells from adult rat olfactory bulb: immunocytochemical properties of pure cultures of ensheathing cells.* Neuroscience 1992; 47: 213-20.
  27. Alexander CL, Fitzgerald UF, Barnett SC. *Identification of growth factors that promote long-term proliferation of olfactory ensheathing cells and modulate their antigenic phenotype.* Glia 2002; 37: 349-64.
  28. Au E, Roskams AJ. *Olfactory ensheathing cells of the lamina propria in vivo and in vitro.* Glia 2003; 41(3): 224-36.
  29. Jani HR, Raisman G. *Ensheathing cell cultures from the olfactory bulb and mucosa.* Glia 2004; 47: 130-7.
  30. Richter MW, Fletcher PA, Liu J, Tetzlaff W, Roskams AJ. *Lamina propria and olfactory bulb ensheathing cells exhibit differential integration and migration and promote differential axon sprouting in the lesioned spinal cord.* J Neurosci 2005; 25: 10700-11.
  31. Doucette R. *Olfactory ensheathing cells: potential for glial cell transplantation into areas of CNS injury.* Histol Histopathol 1995; 10: 503-7.
  32. van den Pol AN, Santarelli JG. *Olfactory ensheathing cells: time lapse imaging of cellular interactions, axonal support, rapid morphologic shifts, and mitosis.* J Comp Neurol 2003; 458: 175-94.
  33. Boyd JG, Doucette R, Kawaja MD. *Defining the role of olfactory ensheathing cells in facilitating axon remyelination following damage to the spinal cord.* Faseb J 2005; 19: 694-703.
  34. Doucette R. *PNS-CNS transitional zone of the first cranial nerve.* J Comp Neurol 1991; 312: 451-66.
  35. Boyd JG, Doucette R. *Proteomic evaluation reveals that olfactory ensheathing cells but not Schwann cells express calponin.* Glia 2006; 53: 434-40.
  36. Rizek PN, Kawaja MD. *Cultures of rat olfactory ensheathing cells are contaminated with Schwann cells.* Neuroreport 2006; 17: 459-62.
  37. Zurn AD, Nick H, Monard D. *A glia-derived nexin promotes neurite out-*

- growth in cultured chick sympathetic neurons.* Dev Neurosci 1988; 10: 17-24.
38. Doucette R. *Glial influences on axonal growth in the primary olfactory system.* Glia 1990; 3: 433-49.
  39. Rieger A, Deitmer JW, Lohr C. *Axon-glia communication evokes calcium signaling in olfactory ensheathing cells of the developing olfactory bulb.* Glia 2007; 55: 352-9.
  40. Chuah MI, Au C. *Olfactory cell cultures on ensheathing cell monolayers.* Chem Senses 1994; 19: 25-34.
  41. Poulat P, et al. *Effects of neonatal removal of superior cervical ganglion on serotonin and thyrotropin-releasing hormone immunoreactivity in the intermediolateral cell column of the rat spinal cord.* Exp Brain Res 1992; 91: 21-8.
  42. Raisman G. *Use of Schwann cells to induce repair of adult CNS tracts.* Rev Neurol (Paris). 1997; 153: 521-5.
  43. van Eldik LJ, Christie-Pope B, Bolin LM, et al. *Neurotrophic activity of S-100 beta in cultures of dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat.* Brain Res 1991; 542: 280-5.
  44. Ramon-Cueto A, Valverde F. *Olfactory bulb ensheathing glia: a unique cell type with axonal growth-promoting properties.* Glia 1995; 14: 163-73.
  45. Wang B, Zhao Y, Lin H, et al. *Phenotypic analysis of adult rat olfactory ensheathing cells on 3-D collagen scaffolds.* Neurosci Lett 2006; 9; 401: 65-70. Epub 2006 Apr 24.
  46. Kafitz KW, Greer CA. *Role of laminin in axonal extension from olfactory receptor cells.* J Neurobiol 1997; 32(3): 298-310.
  47. Kafitz KW, Greer CA. *Olfactory ensheathing cells promote neurite extension from embryonic olfactory receptor cells in vitro.* Glia 1999; 25: 99-110.
  48. Schwob JE, et al. *Reinnervation of the rat olfactory bulb after methyl bromide-induced lesion: timing and extent of reinnervation.* J Comp Neurol 1999; 412: 439-57.
  49. Franklin RJ. *Remyelination by transplanted olfactory ensheathing cells.* Anat Rec B New Anat 2003; 271: 71-6.
  50. Dombrowski MA, Sasaki M, Lankford KL, et al. *Myelination and nodal formation of regenerated peripheral nerve fibers following transplantation of acutely prepared olfactory ensheathing cells.* Brain Res 2006; 1125: 1-8. Epub 2006 Nov 16.
  51. Raisman G. *Olfactory ensheathing cells - another miracle cure for spinal cord injury?* Nat Rev Neurosci 2001; 2: 369-75.
  52. Franklin RJ, et al. *Schwann cell-like myelination following transplantation of an olfactory bulb-ensheathing cell line into areas of demyelination in the adult CNS.* Glia 1996; 17: 217-24.
  53. Barnett SC, et al. *Identification of a human olfactory ensheathing cell that can effect transplant-mediated remyelination of demyelinated CNS axons.* Brain. 2000; 123(Pt.8): 1581-8.
  54. Bresnahan JC, et al. *A neuroanatomical analysis of spinal cord injury in the rhesus monkey (Macaca mulatta).* J Neurol Sci 1976; 28: 521-42.
  55. Li GL, et al. *Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord.* J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55: 280-9.

56. Lu J, Ashwell KW, Waite P. *Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis*. Spine 2000; 25: 1859-66.
57. Salgado-Ceballos H, et al. *Spontaneous long-term remyelination after traumatic spinal cord injury in rats*. Brain Res 1998; 782: 126-35.
58. Blight AR. *Remyelination, revascularization, and recovery of function in experimental spinal cord injury*. Adv Neurol 1993; 59: 91-104.
59. Lakatos A, Barnett SC, Franklin RJ. *Olfactory ensheathing cells induce less host astrocyte response and chondroitin sulphate proteoglycan expression than Schwann cells following transplantation into adult CNS white matter*. Exp Neurol 2003; 184: 237-46.
60. Perez-Bouza A, et al. *Spontaneous orientation of transplanted olfactory glia influences axonal regeneration*. Neuroreport 1998; 9: 2971-5.
61. Ruitenbergh MJ, et al. *Viral vector-mediated gene expression in olfactory ensheathing glia implants in the lesioned rat spinal cord*. Gene Ther 2002; 9: 135-46.
62. Santos-Benito FF, Ramon-Cueto A. *Olfactory ensheathing glia transplantation: a therapy to promote repair in the mammalian central nervous system*. Anat Rec B New Anat 2003; 271: 77-85.
63. Lopez-Vales R, Fores J, Navarro X, Verdu E. *Olfactory ensheathing glia graft in combination with FK506 administration promote repair after spinal cord injury*. Neurobiol Dis 2006; 24: 443-54. Epub 2006 Sep 20
64. Lakatos A, Franklin RJ, Barnett SC. *Olfactory ensheathing cells and Schwann cells differ in their in vitro interactions with astrocytes*. Glia 2000; 32(3): 214-25.
65. Radtke C, et al. *Remyelination of the nonhuman primate spinal cord by transplantation of H-transferase transgenic adult pig olfactory ensheathing cells*. Faseb J 2004; 18: 335-7.
66. Ramer LM, et al. *Peripheral olfactory ensheathing cells reduce scar and cavity formation and promote regeneration after spinal cord injury*. J Comp Neurol 2004; 473: 1-15.
67. Ramon-Cueto A, et al. *Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia*. Neuron 2000; 25: 425-35.
68. Wewetzer K, et al. *Olfactory ensheathing glia and Schwann cells: two of a kind?* Cell Tissue Res 2002; 309: 337-45.
69. von Wild KR, Brunelli GA. *Restoration of locomotion in paraplegics with aid of autologous bypass grafts for direct neurotisation of muscles by upper motor neurons—the future: surgery of the spinal cord?* Acta Neurochir Suppl 2003; 87: 107-12.
70. Takami T, et al. *Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord*. J Neurosci 2002; 22: 6670-81.
71. Lu J, Feron F, Ho SM, et al. *Transplantation of nasal olfactory tissue promotes partial recovery in paraplegic adult rats*. Brain Res 2001; 889: 344-57.
72. Imaizumi T, Lankford KL, Burton WV, Fodor WL, Kocsis JD. *Xenotransplantation of transgenic pig olfactory ensheathing cells promotes axonal*

- regeneration in rat spinal cord*. Nat Biotechnol 2000; 18(9): 949-53.
73. Cao L, Liu L, Chen ZY, Wang LM, Ye JL, Qiu HY. *Olfactory ensheathing cells genetically modified to secrete GDNF to promote spinal cord repair*. Brain. 2004; 127(Pt.3): 535-49. Epub 2003 Dec 22.
74. Shen HY, Yin DZ, Tang Y, Wu YF, Cheng ZA, Yang R. *Influence of cryopreserved olfactory ensheathing cells transplantation on axonal regeneration in spinal cord of adult rats*. Chin J Traumatol 2004; 7: 179-83.
75. Li Y, Decherchi P, Raisman G. *Transplantation of olfactory ensheathing cells into spinal cord lesions restores breathing and climbing*. J Neurosci 2003; 23: 727-31.
76. Keyvan-Fouladi N, Raisman G, Li Y. *Functional repair of the corticospinal tract by delayed transplantation of olfactory ensheathing cells in adult rats*. J Neurosci 2003; 23: 9428-34.
77. DeLucia TA, Connors JJ, Brown TJ, Cronin CM, Khan T, Jones KJ. *Use of a cell line to investigate olfactory ensheathing cell-enhanced axonal regeneration*. Anat Rec B New Anat 2003; 271: 61-70.
78. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, Geraghty T, Mackay-Sim A. *Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury*. Brain. 2005; 128(Pt.2): 2951-60. Epub Oct 2005; 11.
79. Dobkin BH, Curt A, Guest J. *Cellular transplants in China: observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury*. Neurorehabil Neural Repair 2006; 20: 5-13.
80. Resnick DK, Cechvala CF, Yan Y, Witwer BP, Sun D, Zhang S. *Adult olfactory ensheathing cell transplantation for acute spinal cord injury*. J Neurotrauma 2003; 20: 279-85.