**Morfovirtual 2022**

**VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. Sexta Jornada Científica Santiago Ramón y Cajal**

**MUCOSA OLFATORIA. LAS CÉLULAS OLFATIVAS ENVOLVENTES Y SU PAPEL EN LA REGENERACIÓN NERVIOSA.**

**AUTORES:**

**Dra. Ketty Suárez Borrás.** Especialista de primer grado en MGI e Histología. Profesor asistente. Departamento de Histología. ICBP "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba

Correo: suarezkety42@gmail.com

**Dra. Gisselle Fernández Peña.** Especialista de primer grado en Histología. Profesor asistente e investigador agregado. Departamento de Histología. ICBP "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

**Dra. Katia Suárez Borrás.** Especialista de primer grado en pediatría. Profesor instructor. Departamento de Postgrado. Filial de Ciencias Médicas de Holguín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

**Jorge Enrique Batista Rosa.** Estudiante de 2do año de medicina. Brigada 207. Alumno ayudante Departamento de Histología. ICBP "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

**RESUMEN**

**Introducción:** Las células olfativas envolventes son células de la glía, presentes en la mucosa olfatoria que han mostrado capacidad de influir en los mecanismos de la regeneración neurológica. Las propiedades funcionales de dichas células han promovido su estudio como posibles elementos para el tratamiento de lesiones de médula espinal.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión de material multimedia y de 20 artículos científicos relacionados con el tema, seleccionados de bases de datos como Scielo y Pubmed y con una antigüedad de no más de 10 años. Se empleó también el motor de búsqueda Google académico. Los términos de búsqueda se determinaron según los descriptores de salud (DeCS) en idioma español o inglés.

**Resultados:** Varios artículos destacan la mucosa nasal como una vía útil y sencilla de acceso a elementos potencialmente útiles en la medicina regenerativa. Asimismo, la destacan como una fuente de células madres con gran potencialidad en el área clínica. Las células de la glía envolvente olfatoria han sido trasplantadas a modelos de lesiones de médula espinal y se han reportado resultados que muestran que estas células permiten el crecimiento y regeneración axonal, además de efectos remielinizantes.

**Conclusiones:** La mucosa olfatoria probó ser una fuente de células capaces de estimular y contribuir a la regeneración neurológica, las células olfativas envolventes, las cuales, debido a su función como guía de los axones que acompañan durante todo el camino al nervio olfatorio, son candidatas para el tratamiento en lesiones medulares

**Palabras claves:** mucosa olfatoria, células olfativas envolventes, regeneración nerviosa.

**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(1). 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 (2).

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, las células de la glía olfatorias llamaron la atención de los científicos(3). Estas células envuelven 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 (2).

En los últimos veinte años, las células de la glía envolventes olfatorias han sido motivo de investigaciones dirigidas a su caracterización y a su evaluación como potenciales mediadores para la reparación del sistema nervioso central (4). Se ha observado en modelos animales de lesión de médula espinal, su habilidad para promover el crecimiento a larga distancia de axones en regeneración en el sistema nervioso central de mamíferos adultos y de remielinizar axones en lesiones de médula espinal en ratas adultas (5).

Este tema resulta de gran novedad y el alcance real de su aplicación podría ser un nuevo horizonte terapéutico para los pacientes con lesiones medulares y otros trastornos desmielinizantes. Genera nuevas esperanzas, encaminadas a tener una mejor calidad de vida en estos casos.

**OBJETIVO**

1. Fundamentar el papel de las células de la glía envolvente olfatoria, en la regeneración de lesiones de la médula espinal.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión de material multimedia y de 20 artículos científicos relacionados con el tema, seleccionados de bases de datos como Scielo y Pubmed y con una antigüedad de no más de 10 años. Se empleó también el motor de búsqueda Google académico. Los términos de búsqueda se determinaron según los descriptores de salud (DeCS) en idioma español o inglés.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

**Mucosa olfatoria**

La región olfatoria humana se encuentra en parte del techo de cada cavidad nasal y, en una extensión variable, en las paredes lateral y medial contiguas. Está tapizada por una mucosa olfatoria especializada. En los tejidos vivos, esta mucosa se distingue por su color pardo amarillento leve causado por pigmento en el epitelio olfatorio y las glándulas olfatorias asociadas (1). En los seres humanos, la extensión total de la mucosa olfatoria es de sólo unos 10 cm2; en los animales con un sentido del olfato agudo, la superficie total de la mucosa olfatoria es mucho más extensa. Por ejemplo, ciertas razas de perro tienen más de 150cm2(4).

La mucosa olfatoria se compone de un epitelio y lamina propia gruesa. La lámina propia está en contigüidad directa con el periostio del hueso subyacente. Este tejido conjuntivo contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios olfatorios amielínicos, células linfoides y glándulas olfatorias (6).

Epitelio

El epitelio olfatorio se compone de cuatro tipos de células: neuronas receptoras olfativas, células sustentaculares, células basales, células en cepillo (7).

*Las células receptoras olfatorias*son neuronas bipolares que poseen una prolongación apical con cilios. El polo apical de cada célula receptora olfatoria tiene una sola prolongación dendrítica que se proyecta por arriba de la superficie epitelial como una estructura bulbosa llamada vesícula olfatoria. Varios cilios largos y delgados (10 a 23) con cuerpos basales típicos surgen de la vesícula olfatoria y se extienden radialmente en un plano paralelo al de la superficie epitelial. Los cilios suelen medir hasta 200μm de longitud y pueden superponerse con los cilios de las células receptoras olfatorias contiguas. Los cilios son considerados inmóviles, si bien algunas investigaciones indican que tendrían una movilidad limitada. El polo basal de la célula da origen a una prolongación axónica amielínica que abandona el compartimento epitelial. Los conjuntos de axones de las células receptoras olfatorias no se reúnen para formar un solo nervio, sino que se agrupan en fascículos que atraviesan la delgada lámina cribosa del hueso etmoides y cruzan la duramadre, la aracnoides y, por último, la piamadre para introducirse en el bulbo olfatorio del encéfalo. Los conjuntos de axones de las células receptoras olfatorias forman el nervio olfatorio (nervio craneal I)(8).

Las células sustentaculares proveen sostén mecánico y metabólico a las células receptoras olfatorias. Las células de sosténson las células más abundantes del epitelio olfatorio. Los núcleos de estas células cilíndricas altas, o células sustentaculares, ocupan una posición más apical en el epitelio que los de los otros tipos celulares, lo cual contribuye a su identificación en la microscopia óptica (1, 7 ,8). Estas células poseen microvellosidades abundantes en su superficie apical y muchas mitocondrias. En el citoplasma hay una gran cantidad de cisternas del retículo endoplásmico liso (REL) y, en un grado más limitado, retículo endoplásmico rugoso (RER). También poseen gránulos de lipofuscina (8). Entre estas células y las células receptoras olfatorias hay uniones adherentes, pero faltan las uniones de hendidura y las uniones herméticas. Las células sustentaculares funcionan de una manera comparable a la de las células gliales, porque proveen sostén metabólico (secreción de moléculas OBP) y físico a las células receptoras olfatorias (7,8).

**Las células en cepillo son células cilíndricas especializadas para la transducción de la percepción general.**

El epitelio olfatorio también contiene células que están en una cantidad mucho menor, llamadas *células en cepillo* localizadas cerca de la superficie epitelial. Estas células están presentes en el epitelio de otras partes de las vías aéreas de conducción (7,8). Con el microscopio electrónico (ME), las células en cepillo exhiben grandes microvellosidades romas en su superficie apical, una característica que les da su nombre. La superficie basal de una célula en cepillo establece contacto sináptico con fibras nerviosas que perforan la lámina basal (8). Las fibras nerviosas son ramificaciones terminales del nervio trigémino (nervio craneal V) que funcionan en la sensibilidad general en lugar de la olfacción. Las células en cepillo parece que participan en la transducción de la estimulación sensitiva general de la mucosa (8). Además, la presencia de una superficie con microvellosidades, vesículas cerca de la membrana celular apical, y un aparato de Golgi bien desarrollado indican que las células en cepillo pueden podrían cumplir funciones tanto de absorción como de secreción. Se ha sugerido un posible rol de estas células coordinando el proceso de muerte celular por apoptosis y la regeneración de neuronas olfatorias (7,8).

**Las células basales son las progenitoras de los otros tipos** **celulares maduros.**
Las *células basales*son células redondeadas pequeñas, situadas cerca de la lámina basal. Sus núcleos con frecuencia están invaginados y se sitúan a un nivel por debajo de los núcleos de las células receptoras olfatorias. El citoplasma contiene pocos orgánulos, una característica concordante con su
función de célula de reserva o citoblasto (8).

Se cree que la pérdida constante y el reemplazo de las neuronas receptoras olfativas y células sustentaculares a lo largo de la vida es un proceso normal, y las células basales que se encuentran por encima de la membrana basal son las células madres en el epitelio olfatorio que se dividen para dar lugar a nuevas células (1, 7,8).

*Las células sustentaculares*son las más abundantes del epitelio olfatorio, son cilíndricas altas, se extienden por todo el espesor del epitelio y su núcleo se ubica en posición apical (8). Poseen abundantes microvellosidades en su superficie apical y abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico liso. Entre las células de sostén y las células olfatorias hay uniones adherentes; así, las células de sostén no sólo aportan un sostén mecánico sino también metabólico (7,8).

Lámina propia

La lámina propia de la mucosa olfatoria está en contigüidad directa con el periostio del hueso subyacente. Este tejido conjuntivo contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios olfatorios amielínicos, nervios mielínicos y glándulas olfatorias (8).

**Células olfativas evolventes**

Las células de envoltura olfatoria fueron descritas por primera vez
por Golgi y Blanes cuando observaron las poblaciones gliales en los
bulbos olfatorios de los mamíferos (9). En el SNC, las células de la glía envolvente olfativas se localizan en las dos capas más externas del bulbo olfatorio (capa del nervio olfatorio y capa glomerular) mientras que en el SNP recorren todo el trayecto de la vía olfatoria, desde su inicio en la mucosa olfatoria hasta la llegada de sus prolongaciones axonales al bulbo olfatorio (10).

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. En la actualidad, la evidencia sugiere que su origen es periférico (10,11). 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, que se derivan de la cresta neural(11) .

En los últimos años, las células envolventes olfatorias (OEC) por sus siglas en inglés, han recibido mucha atención por parte de la comunidad científica debido a su aplicación en medicina regenerativa. Hace unos años se sugirió que las OEC del OE difieren de las obtenidas de los bulbos olfativos (12). En particular, las OEC de la mucosa olfativa sobre expresan genes característicos de la cicatrización de heridas y la regulación de la matriz extracelular, mientras que las OEC de los bulbos olfativos expresan genes que sugieren el desarrollo del sistema nervioso. Dentro de la población de OEC de bulbos olfativos, también se han encontrado dos subpoblaciones diferentes en propiedades biofísicas y conectividad de uniones comunicantes (11,12).

*In vivo,* las OEC forman una matriz de proyecciones celulares que rodean a los axones, únicas entre las glías, y expresan altos niveles de conexina-43 (13). En la zona de transición entre el sistema nervioso periférico y el SNC, se ha descubierto que las OEC interactúan libremente con los astrocitos y no inducen astrocitosis, que es una diferencia importante entre las OEC y las células de Schwann (13,14). Se ha sugerido que esta propiedad contribuye a la capacidad de los OEC para promover la regeneración neuronal. Recientemente se ha descubierto que las OEC también secretan factores neurotróficos (p. ej., NGF 74 y 75) que promueven el crecimiento de neuritas (14).

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 (1). Se cree que proporcionan la guía necesaria para dirigir las terminaciones del axón a sus posiciones correctas en el glomérulo. 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 (1,2). 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 (15).

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 (16).

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 las 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, ENCAM, fibronectina, y nexina derivada glial. 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 lasneurotrofinasNT-3yNT-4 (15,16).

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 axonal 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 substratos favorables para el crecimiento axonal o,
también, pueden actuar en los axones ejerciendo un efecto quimiotrópico.
La laminina, en particular, es un sustrato preferencial para la extensión
de “neuritas” de los nervios olfatorios *in vitro* (15,17).

El papel de guía de células olfativas envolventes en los nervios sensoriales a los que acompañan, los marcadores que expresan con características de promoción regenerativa y su localización accesible para su extracción ha despertado gran interés para ser utilizadas en el tratamiento de lesiones medulares (18).

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; 2) la sección medular completa de médula espinal torácica en ratas adultas y lesión focal del tracto corticoespinal en médula espinal de ratas adultas; y en áreas de desmielinización en el sistema nervioso central. 3) la sección completa de fimbria-fórnix en ratas adultas (18,19). 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) (19).

La investigación de OEC ya ha avanzado en investigaciones en humanos en todo el mundo, incluidos estudios quirúrgicos piloto y ensayos clínicos (Tabla 1) (19). Tales esfuerzos han recopilado puntos de datos vitales sobre la seguridad y la eficacia de las cirugías y los componentes celulares involucrados. Aunque algunos participantes han experimentado una recuperación funcional modesta. La terapia aún requiere mejoría basada en la identificación y purificación más efectiva y confiable de las OEC para lograr una efectividad en los ensayos clínicos (20).

**CONCLUSIONES**

1. La mucosa olfatoria probó ser una fuente de células capaces de estimular y contribuir a la regeneración neurológica, las células olfativas envolventes.
2. Las células de la glía olfativas envolventes, debido a su función como guía de los axones que acompañan durante todo el camino al nervio olfatorio, son candidatas ideales para el tratamiento de lesiones medulares.
3. Se han propuesto diferentes mecanismos por los que las células olfativas envolventes olfatorias favorecerían la reparación de los axones lesionados: la expresión de factores de crecimiento y neutróficos; la promoción de la angiogénesis y la formación de una estructura aislante entre el ambiente inhibitorio generado en la lesión medular.
4. Es imperativo que se desarrolle un método confiable de purificación e identificación para producir poblaciones altamente enriquecidas de las células olfativas envolventes en cultivos y queden establecidas como candidatas para formar parte de estrategias para el tratamiento de lesiones de médula espinal.

**Anexo 1 (tabla 1) APLICACIONES DE LAS OEC**



**Fuente.** GÓMEZ R., NEIRA A., TOVAR D., MARTÍNEZ C., BERNAL J.E., CÉLULAS DE GLÍA ENVOLVENTE OLFATORIA

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. Handbook of clinical neurology. 2019;164:17-28.

2. Ekberg JA, St John JA. Crucial roles for olfactory ensheathing cells and olfactory mucosal cells in the repair of damaged neural tracts. Anatomical record (Hoboken, NJ : 2007). 2014;297(1):121-8.

3. Anna Z, Katarzyna JW, Joanna C, Barczewska M, Joanna W, Wojciech M. Therapeutic Potential of Olfactory Ensheathing Cells and Mesenchymal Stem Cells in Spinal Cord Injuries. Stem cells international. 2017;2017:3978595.

4. Glezer I, Malnic B. Olfactory receptor function. Handbook of clinical neurology. 2019;164:67-78.

5. Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. Nature neuroscience. 2017;20(5):637-47.

6. Antunes G, Simoes de Souza FM. Olfactory receptor signaling. Methods in cell biology. 2016;132:127-45.

7. Ross MH, Pawlina WH. Texto y atlas color con biología celular y molecular. China: Editorial Médica Panamericana. 2007.

8. Geneser F, Mikkelsen K. Histología: sobre bases biomoleculares2000.

9. Ursavas S, Darici H, Karaoz E. Olfactory ensheathing cells: Unique glial cells promising for treatments of spinal cord injury. Journal of neuroscience research. 2021;99(6):1579-97.

10. Gladwin K, Choi D. Olfactory ensheathing cells: part I—current concepts and experimental laboratory models. World neurosurgery. 2015;83(1):114-9.

11. Choi D, Gladwin K. Olfactory ensheathing cells: Part II--source of cells and application to patients. World neurosurgery. 2015;83(2):251-6.

12. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Rahimi-Movaghar V, Baikpour M, Nasirinezhad F, Safari S, et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells on functional recovery and neuropathic pain after spinal cord injury; systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2018;8(1):325.

13. Reshamwala R, Shah M, St John J, Ekberg J. Survival and Integration of Transplanted Olfactory Ensheathing Cells are Crucial for Spinal Cord Injury Repair: Insights from the Last 10 Years of Animal Model Studies. Cell transplantation. 2019;28(1\_suppl):132s-59s.

14. Sethi R, Sethi R, Redmond A, Lavik E. Olfactory ensheathing cells promote differentiation of neural stem cells and robust neurite extension. Stem cell reviews and reports. 2014;10(6):772-85.

15. Young E, Westerberg B, Yanai A, Gregory-Evans K. The olfactory mucosa: a potential source of stem cells for hearing regeneration. Regenerative medicine. 2018;13(5):581-93.

16. Yao R, Murtaza M, Velasquez JT, Todorovic M, Rayfield A, Ekberg J, et al. Olfactory Ensheathing Cells for Spinal Cord Injury: Sniffing Out the Issues. Cell transplantation. 2018;27(6):879-89.

17. Yang H, He BR, Hao DJ. Biological roles of olfactory ensheathing cells in facilitating neural regeneration: a systematic review. Molecular neurobiology. 2015;51(1):168-79.

18. Kawabori M, Shichinohe H, Kuroda S, Houkin K. Clinical Trials of Stem Cell Therapy for Cerebral Ischemic Stroke. International journal of molecular sciences. 2020;21(19).

19. Gómez R, Neira A, Tovar D, Martínez C, Bernal JE. Células en glia envolvente olfatoria: potencial para la reparación de lesiones del sistema nervioso central. Universitas Médica. 2007;48(4):396-413.

20. Gómez Bello RM, Neira A, Tovar D, Martínez C, Bernal JE. Células de glía envolvente olfatoria: potencial para la reparación de lesiones del sistema nervioso central.