

Artículo de Revisión

La excitabilidad de las células gliales

The excitability of glial cells

Daniel Reyes-Haro^{1*}, Marcelino Montiel-Herrera²

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Neurobiología, Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. Juriquilla, Querétaro, México. ²Universidad de Sonora, Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Hermosillo, Sonora, México.

El Papel de las Células Gliales en la Salud y la Enfermedad

Recibido: 07 de julio de 2022

Aceptado: 22 de agosto de 2022

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2022/32/Reyes_y_Montiel/HTML.html

Resumen

En el siglo pasado se consideraba que los ensamblajes neuronales representaban el único sustrato de cognición. Las neuronas se identifican como células nerviosas excitables que tienen la habilidad de producir potenciales de acción, lo que promueve la liberación de neurotransmisores y la conectividad sináptica. Sin embargo, dado que la neuroglía es el grupo de células nerviosas dominantes y estas no producen potenciales de acción, se pensaba que no eran excitables y que su función se restringía a regular la homeostasis del cerebro. La neuroglía agrupa a la astrogliá, la oligodendroglía y la microglía; todas expresan canales iónicos, transportadores y receptores a neurotransmisores, lo que les permite responder a los cambios que ocurren en el ambiente sináptico y extrasináptico. Las respuestas gliales incluyen fluctuaciones iónicas transitorias, así como la señalización intracelular de segundos mensajeros, lo que promueve la liberación de gliotransmisores y resulta en la modulación de la actividad neuronal. En conjunto, estos eventos definen lo que es la excitabilidad glial y su disfunción comienza a documentarse en distintas neuropatologías.

Palabras clave: Neuroglía, señalización de calcio, canales de potasio, epilepsia, autismo, señalización de sodio.

Abstract

In the past neuronal ensembles were considered the only substrate of cognition. Neurons are considered excitable nerve cells because of their capacity to evoke action potentials, leading to the release of neurotransmitters and promoting synaptic connectivity. However, neuroglia is the dominant group of nerve cells, but action potentials are absent. This was the main reason to consider neuroglia as non-excitable, restricting its function to regulate brain homeostasis. Neuroglia includes astroglia, oligodendroglia and microglia; all of them express ionic channels, as well as neurotransmitter receptors and transporters. This allows glial cells to respond to synaptic and extrasynaptic activity. Indeed, glial cells responses involve ionic fluctuations and intracellular signaling with second messengers, leading to gliotransmitters release and modulation of neuronal activity. Overall, these events define glial excitability and its dysfunction begins to be investigated in neuropathology.

Keywords: Neuroglia, calcium signaling, potassium channels, epilepsy, autism, sodium signaling.

*Correspondencia: Dr. Daniel Reyes Haro. Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Boulevard Juriquilla 3001, Juriquilla, Querétaro CP76230, México. E-mail address: dharo@unam.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



I. El concepto de excitabilidad en las células nerviosas

La electricidad animal fue descrita por Luigi Galvani a finales del siglo XVIII. El experimento clásico para describir este fenómeno consistió en evocar la contracción muscular de las ancas de rana por medio de un estímulo eléctrico.^{1,2} A mediados del siglo XX, Alan Hodgkin y Andrew Huxley utilizaron la técnica de fijación de voltaje en el axón de calamar para consolidar el concepto de excitabilidad neuronal. Esos estudios establecieron que la permeabilidad de los iones de sodio y potasio es fundamental para producir un potencial de acción; también desarrollaron modelos matemáticos para describirlo y explicar su propagación a través del axón, lo que los llevó a ganar el premio Nobel en 1963.³ Posteriormente, Ricardo Miledi describió el papel fundamental de la permeabilidad a calcio a través de la membrana presináptica para desencadenar la liberación del neurotransmisor, estudios que realizó utilizando la preparación del axón gigante del calamar.⁴ Estos y otras decenas de estudios sentaron las bases para que los profesores Erwin Neher y Bert Sakmann (ganadores del premio Nobel en 1991) llevaran la técnica de fijación de voltaje al siguiente nivel, lo que les permitió describir las propiedades biofísicas de los receptores a neurotransmisores y canales iónicos a nivel unitario, que están implicados en la excitabilidad neuronal.³ A partir de estos resultados se concluyó que la excitabilidad neuronal está basada en la permeabilidad de sodio, potasio y calcio a través de la expresión funcional de los canales iónicos. Curiosamente, esta característica también la poseen las células del músculo cardíaco.

Los primeros registros electrofisiológicos realizados en las células gliales se obtuvieron de preparaciones biológicas del nervio óptico de la salamandra y aunque revelaron una alta permeabilidad óhmica al potasio, quedó demostrado que dichas células eran incapaces de producir potenciales de acción.⁵ Estos experimentos también reportaron que las células gliales respondían a la actividad

neuronal con pequeñas despolarizaciones promovidas por la acumulación de potasio en el espacio extracelular.⁵ El desarrollo de las técnicas de cultivo celular permitió la obtención de cultivos primarios de células gliales. En este sentido, el grupo del profesor Helmut Kettenmann fue pionero en desarrollar estudios de fijación de voltaje en las células gliales en la configuración de célula completa; decenas de sus resultados demostraron la expresión funcional de casi los mismos tipos de canales iónicos y de receptores a neurotransmisores reportados para las neuronas *in vitro* e *in situ*. Roger Tsien desarrollaría indicadores de calcio (el Fura-2 o el Fluo-3) y sodio (SBFI), con los que buscaba visualizar la actividad de los ensambles neuronales.⁶ Curiosamente estos indicadores se incorporaban preferencialmente en las células gliales, lo que permitió visualizar los movimientos transitorios de calcio que se obtenían en respuesta a neurotransmisores como el adenosín trifosfato (ATP), la estimulación mecánica o por despolarización celular; lo que resultaba en ondas de calcio intercelulares que se propagaban entre células vecinas a través de las uniones comunicantes que conectan el sincicio glial.^{1,2} La señalización citoplasmática de sodio promovida por el flujo de este ión a través de la membrana plasmática también fue visualizada en las células gliales. La señalización de calcio y sodio se vincula con segundos mensajeros como el Inositol trifosfato (IP3) y el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), lo que promueve la modulación de numerosas vías de señalización. En conjunto, estos hallazgos contribuirían al entendimiento de la excitabilidad neuroglial. Más tarde, Roger Tsien obtendría el premio Nobel (2008) por sus trabajos relacionados con la expresión de la proteína verde fluorescente (GFP) que permiten la visualización de distintos procesos biológicos.⁶ El grupo de Helmut Kettenmann capitalizaría el uso de esta herramienta para desarrollar el ratón transgénico GFAP-EGFP, que utiliza la actividad del promotor de la proteína ácido gliofibrilar (GFAP, marcador de astrogliá) para expresar la GFP.⁷ El ratón

GFAP-EGFP ha sido una herramienta metodológica utilizada en numerosos estudios

que describen la fisiología y neuropatología de la astrogía (Figura 1).



Figura 1. Contribuciones científicas que abonaron al concepto de excitabilidad. Las imágenes de los científicos se obtuvieron de los sitios web de wikipedia.org y/o nobelprize.org

2. Excitabilidad glial y señalización intracelular

2.1. Señalización de calcio

Los indicadores de calcio se utilizaron en cultivos de células gliales y se observaron transitorios de calcio en respuesta a la estimulación química (neurotransmisores) o mecánica, su propagación a células vecinas originaba ondas de calcio que se desplazaban a través del sincicio glial. Estudios

posteriores reportaron que las células gliales *in situ* respondían a la actividad sináptica con transitorios de calcio intracelular.⁸ Esto tras la activación de los receptores a neurotransmisores acoplados a proteínas G que regulan la señalización de calcio intracelular, a través de la fosfolipasa C que hidroliza fosfatidil-inositol-4,5-bifosfato (PIP2) para producir diacil glicerol e inositol-1,4,5-trifosfato (IP3); este último activa los receptores IP3 (IP3R) del retículo endoplásmico lo que conlleva la liberación de calcio de los depósitos

intracelulares.⁹ El IP3R tiene tres isoformas y el subtipo IP3R2 se expresa preferencialmente en la astroglia; su delección resulta en la abolición de los transitorios de calcio espontáneos y evocados por activación de los receptores metabotrópicos de neurotransmisores,¹⁰ aunque algunos estudios reportaron que los transitorios de calcio pueden persistir en ratones *knockout* IP3R2, lo que sugiere que otros mecanismos podrían contribuir también a la señalización de calcio glial,¹¹ o bien, tener una distribución subcelular distinta dependiendo de la región del sistema nervioso central (SNC).¹² Por ejemplo, los astrocitos del hipocampo expresan IP3R2 en el soma, pero hay una mayor densidad en los procesos distales; mientras que en la glía de Bergmann ocurre lo opuesto.¹²

La excitabilidad glial, basada en la señalización de calcio, se comprobó *in vivo* mediante paradigmas de estimulación sensoriomotora en regiones del SNC como el cerebelo^{13,14} y la neocorteza.^{15,16} Los estudios de microscopía de dos fotones, en ratones con la cabeza fija y montados sobre una esfera giratoria, permitieron visualizar la actividad de ensambles de glía de Bergmann en el cerebelo durante un paradigma de actividad motora.^{13,14} Previo al inicio de la actividad motora también se observó actividad espontánea asincrónica de baja frecuencia en los procesos individuales de la glía de Bergmann, misma que persistía bajo la anestesia con isoflurano. Estos eventos corresponderían a microdominios de calcio.^{13,14} Por otra parte, los ensambles glioneuronales de la corteza somatosensorial (S1) se estudiaron al estimular la pata trasera de ratones anestesiados con la combinación de microscopía de dos fotones y registro electrofisiológico. Los resultados mostraron que los astrocitos corticales respondían consistentemente a la estimulación sensorial; más aún, los somas y las arborizaciones astrocíticas respondían a la frecuencia, duración e intensidad de los estímulos. Los registros simultáneos de imagen de calcio en astrocitos y electrocorticogramas mostraron que la actividad gamma evocada por la estimulación somatosensorial precede a la actividad de los ensambles astrocíticos, lo que produce un patrón de histéresis. El aumento transitorio de la actividad gamma conlleva un declive hacia una fase de estado estacionario que correlaciona con un retraso en el transitorio de calcio astrocítico. Por último, la

actividad gamma evocada por la estimulación somatosensorial se reduce específicamente por la activación farmacogenética de los astrocitos corticales, mientras que se incrementa en los ratones *knockout* IP3R2. Estos resultados indican que los astrocitos corticales responden a estímulos somatosensoriales y modulan la actividad de los ensambles neuronales, lo que sugiere que los astrocitos están implicados activamente en el procesamiento de la información sensorial cortical.¹⁶ Los estudios recientes de imagen de calcio en tercera dimensión demuestran que la señalización de calcio en la astroglia presenta características espaciales (desde microdominios hasta ondas de calcio que se desplazan a través del sincicio) y temporales (desde cientos de milisegundos hasta decenas de segundos).^{17,18} La mayoría de estas señales ocurre en los compartimentos de los procesos astrocíticos (50-200 nm) y ocupan hasta el 80% del volumen celular. No obstante, la resolución óptica es limitada e impide cuantificar correctamente las propiedades espacio-temporales de estas señales. El siguiente paso será superar estas dificultades técnicas para resolver el código de calcio de las células gliales, lo que permitirá explorar su significado funcional en la fisiología del cerebro.^{19,20}

La señalización de calcio en las células precursoras de oligodendrocitos (CPOs o glía NG2) es modulada por los canales dependientes de voltaje de sodio y potasio. Los transcritos de algunas subunidades de los canales de calcio tipo L (Cav1.2 y Cav1.3) y T (Cav3.1 y Cav3.2) se identificaron en los CPOs; también las subunidades de los canales tipo P/Q y N (Cav2.1 y Cav2.2) aunque con una menor expresión.^{21,22} La expresión de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGC) alcanza su pico durante el neurodesarrollo postnatal temprano, durante la formación de los contactos sinápticos y la mielinización, luego disminuye en los oligodendrocitos durante la etapa adulta.^{23,24} La activación de los VGCs está implicada en la diferenciación y proliferación de CPOs. Por ejemplo, estudios de *knockout* de Cav1.2 en CPOs reportaron que la expresión de los marcadores NG2 y PDGFR α se incrementa, mientras que la expresión de los marcadores de oligodendrocitos como CCI y MBP disminuía.²⁵ La señalización de

calcio está regulada por la expresión de distintas proteínas que funcionan como sensores de calcio. La calmodulina dependiente de la proteína cinasa (CAMKs) está implicada en la morfología de los procesos de CPOs, así como el espesor de la mielina. La S100 β se expresa en CPOs premielinizantes y desaparece en los oligodendrocitos diferenciados.²⁶ Por otra parte, la frecuencia de los transitorios de calcio en CPOs está implicada directamente en la formación de la vaina de mielina. La estimulación de alta frecuencia produce transitorios de calcio en los CPOs y esto resulta en vainas de mielina elongadas, lo contrario ocurre con estimulación de baja frecuencia,²⁷ lo que sugiere que la señalización de calcio en CPOs es regulada por la actividad neuronal y tiene implicaciones en la plasticidad de la mielinización. Aunque un estudio de imagen de calcio *in vivo*, con microscopio de un fotón, reportó que los transitorios de calcio en los dominios de mielina ocurren independientemente de la actividad neuronal, y son promovidos por la liberación de calcio mitocondrial en los axones y mielina paranodal.²⁸

2.2. Señalización de sodio

La expresión de canales de sodio dependientes de voltaje, su ensamble y funcionamiento en la membrana de las células nerviosas, cardíacas y musculares, son reconocidos como características ineludibles de la excitabilidad celular. A partir de su identificación (1952) y de su caracterización macromolecular (2005), hoy se conocen nueve subunidades de canales de sodio, Nav1.1-Nav1.9 (expresados por los genes SCN1A-ACN11A) asociados a una o más subunidades beta (expresadas por los genes SCN1B-SCN4B) que generan diversidad en sus características electrofisiológicas y farmacológicas. El estudio de la función de estos canales es fundamental, ya que cuando esta se altera, se producen enfermedades neurológicas como los dolores neuropáticos, periféricos o musculares, eventos epilépticos, esclerosis múltiple, y arritmias cardíacas.

La expresión de canales iónicos de sodio, transportadores electrogénicos de sodio, bombas transmembranales de sodio-potasio y otras proteínas que permiten el paso del sodio a favor de su potencial electroquímico transmembrana, es

amplio en las células gliales de invertebrados y vertebrados. La expresión funcional de canales de sodio se reportó en la microglía, astroglia y oligodendroglía.²⁹ Por ejemplo, en un modelo experimental de esclerosis múltiple, la microglía incrementa la expresión del canal de sodio Nav1.6 a nivel de ARN mensajero y de proteína, comparada con su expresión en condiciones saludables. Asimismo, la microglía altera su morfología de ramificada a tipo ameboide, asociada de nuevo a la expresión de dicho canal de sodio.²⁹ La expresión de los canales de sodio Nav1.5 en los astrocitos también se incrementa en distintas neuropatologías. Por otra parte, la expresión de los VGNCs se observa en CPOs, tanto en la sustancia blanca como en la gris, durante el neurodesarrollo postnatal (incluyendo la etapa adulta). Sin embargo, su expresión se pierde con la diferenciación de CPOs.^{23,24,30} Las corrientes de sodio se registraron en CPOs a partir del día embrionario 18 (E18) y alcanzaron su pico entre los días postnatales 6 al 16 (P6-P16); sin embargo, se registraron hasta los nueve meses de edad, aunque su amplitud estaba significativamente disminuida.²⁴ La proliferación de CPOs disminuyó después de P35, lo que correlacionó con una menor densidad de canales de sodio dependientes de voltaje (VGNC). Un estudio reciente investigó el *knockout* del canal Nav1.2 en CPOs, tanto en el cerebelo como en el tallo cerebral;³¹ los resultados mostraron que su diferenciación estaba disminuida, mientras que su proliferación no se comprometía. Las CPOs también expresan Nav1.1, Nav1.3 y Nav1.6³² y su función demanda ser investigada.

La concentración intracelular de sodio es relevante en la homeostasis de los astrocitos, varios de los transportadores de membrana operan con un gradiente de sodio que favorece flujos de sodio, lo que les permite funcionar como sensores de este ión. La concentración intracelular estimada en los astrocitos es de 15-20 mM, el doble de lo estimado en neuronas.^{1,2,33} La actividad neuronal que promueve la excitabilidad astrogliar resulta en un incremento en la concentración intracelular de sodio; la duración de los transitorios de sodio es de decenas de segundos y se propagan en olas desde los procesos al soma y hacia células adyacente a través de las uniones comunicantes.^{1,2,34,35} La señalización de sodio es

similar a la de calcio con relación a la dinámica de transitorios y olas de propagación intercelular. No obstante, los mecanismos son distintos, pues la señalización de sodio tiene como base los movimientos de sodio a través de la membrana y no hay reservorios intracelulares similares a los de calcio. La entrada de sodio también es mediada por canales de sodio, canales catiónicos que incluyen receptores ionotrópicos de neurotransmisores y canales TRP. Los astrocitos del órgano subfornical expresan el canal NaX, un canal de sodio específico que se activa con incrementos de sodio extracelular y permite regular la homeostasis de este ión y el monitoreo de su concentración en la sangre.³⁶ Los astrocitos expresan canales de sodio dependientes de voltaje (Nav1.2, Nav1.3, Nav1.5 y Nav1.6) pero su función aún no está del todo elucidada.³⁷ La segunda vía de entrada para el sodio es a través de los transportadores de neurotransmisores que son dependientes de sodio, cuya función es mantener la homeostasis de la neurotransmisión como: los transportadores de glutamato (EAAT1/SLC1A3 y EAAT2/SLC1A2), de GABA (GAT-1/SLC6A1 y GAT-3/SLC6A12), de glicina (GlyT1/SLC6A9), de monoaminas (NET/SLC6A2 y DAT/SLC6A3) y transportadores de aminoácidos neutros (SNAT3/SLC38A3 y SNAT5/SLC38A5).^{1,2,38-43} La señalización de sodio también es regulada por los transportadores de Na⁺/K⁺/Cl⁻ (NKCC1/SLC12A2), los de glucosa (SGLT1/SLC5A1) y los de vitamina C (SVCT2/SLC23A2).^{1,2,44,46} La expulsión de sodio es regulada solamente por la ATPasa Na⁺/K⁺ (NKA), su inhibición con ouabaína o por remoción de potasio conlleva un rápido incremento (~5 min) en la concentración intracelular de sodio (hasta 30-40 mM) en cultivos de astrocitos.^{47,48} Los astrocitos expresan la subunidad $\alpha 2$ de NKA, lo que parece influir en su afinidad por el potasio, ya que la EC50 estimada es de 3.6 mM (NKA- $\alpha 2/\beta 1$), mientras que este valor es < 0.65 mM en la NKA neuronal ($\alpha 1/\beta 1$, $\alpha 1/\beta 2$, $\alpha 3/\beta 1$ o $\alpha 3/\beta 2$). La baja afinidad de la NKA astrocítica le permite detectar los incrementos de potasio extracelular derivados de la actividad neuronal y regular su homeostasis. El correcto funcionamiento de la NKA astrocítica es necesario para el aprendizaje y los estudios de mutagénesis de pérdida de función reportaron que la subunidad $\alpha 2$ de NKA está

vinculada con el tipo 2 de migraña hemipléjica familiar.⁴⁹⁻⁵¹ Otro elemento fundamental en la señalización de sodio es el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ (NCX) y los astrocitos expresan los tres tipos: NCX1/SLC8A1, NCX2/SLC8A2 y NCX3/SLC8A3; todos operan con una estequiometría de 3 Na⁺: 1 Ca²⁺. El intercambiador NCX regula la homeostasis del sodio y el calcio en las células gliales. Por ejemplo, las concentraciones extracelulares de sodio en una célula de mamífero son de alrededor 150 mM, y de 5 mM intracelulares. El intercambiador NCX transporta sodio al interior de las células y exporta calcio hacia el espacio extracelular (contra gradiente de 100 nM vs 1.8 mM Ca²⁺). Sin embargo, si el potencial electroquímico del sodio (~80 mV) disminuye por un evento despolarizante en la membrana, el flujo de los iones sodio/calcio se revierte. Esto es importante porque en periodos de alta actividad neuronal, la homeostasis de sodio se altera, conduciendo a la entrada de calcio a través del transportador NCX en las células gliales; la entrada de calcio por esta vía podría inducir la liberación intracelular de los depósitos de calcio del RE, estos transitorios podrían propagarse y originar ondas de calcio. Las alteraciones en la expresión de NCX se han descrito en la microglía y la astrogía, asociadas a astrogliosis y alteraciones en los procesos de migración celular, entre otras patologías del sistema nervioso.²⁹ Por último, la señalización de sodio también regula la actividad de la *glutamato sintetasa* (expresada principalmente en astrocitos) y con ello la homeostasis glutamato/glutamina. Algunos canales de potasio como Kir 4.1 también son modulados por la señalización de sodio. De esta manera, la señalización de sodio se propone como un mecanismo glial que permite sintonizar con la actividad neuronal.^{1,2}

2.3. Señalización de potasio

Una característica funcional de las células gliales es su alta permeabilidad al potasio, la cual está vinculada con la remoción de este catión del espacio extracelular durante la actividad neuronal. Los genes que codifican para los canales de potasio son aproximadamente noventa. Los canales de potasio son proteínas que se ensamblan en las membranas celulares, capaces de detectar

cambios de voltaje y de permeabilidad a iones potasio generalmente a favor de su gradiente electroquímico. La concentración intracelular de potasio es de ~145 mM, mientras que extracelularmente ronda entre 2-3 mM, por lo que el gradiente electroquímico favorece su salida. Las concentraciones extracelulares de potasio determinan la excitabilidad de las células nerviosas. La expresión funcional de los canales de potasio es registrada electrofisiológicamente mediante estudios de fijación de voltaje en la configuración de célula completa. Las corrientes de potasio dominan sobre otras conductancias iónicas en las células gliales, lo que las convierte en excelentes sensores fisiológicos de este catión. El patrón de corriente pasivo y de tipo lineal es característico de células gliales como los oligodendrocitos y la astroglia (astrocitos, glía de Bergmann y Müller, células endoteliales), mientras que las células precursoras de oligodendrocitos (CPOs) y la microglía ameboides presentan patrones de corrientes no lineales (con rectificación). La expresión funcional de los canales de potasio comprende: 1) canales dependientes de voltaje, 2) canales con rectificación entrante, 3) canales activados por calcio y 4) canales de potasio de dos poros (K2P).

1) Canales dependientes de voltaje (Kv)

Los Kv se componen de al menos doce subunidades (Kv1-12) y su expresión funcional en las células gliales comprende las corrientes de potasio con rectificación retardada (KDR) y tipo A (KA), que son sensibles al bloqueo farmacológico con tetraetilamonio y 4-aminopiridina.⁵²⁻⁵⁶ En los astrocitos, las corrientes KDR presentan una mayor activación a voltajes positivos (despolarizantes) en comparación con los canales de potasio de rectificación entrante (Kir), que presentan mayor conductividad de K⁺ a voltajes más negativos (hiperpolarizantes). Las corrientes KA se registraron en cultivos primarios de astrocitos de rata utilizando un protocolo con un prepulso hiperpolarizante (-110 mV) seguido de pulsos de voltaje despolarizantes (de -70 a 50 mV).⁵³ Aproximadamente el 70% de los canales implicados en la corriente KA incluyen la subunidad Kv4, la Kv3 (10%) y la Kv1 (< 5%).⁵⁷ No obstante, astrocitos de otras regiones del cerebro

murino, como del cerebelo, corteza, hipocampo y médula espinal muestran variedad de canales de potasio, con requerimientos de voltajes despolarizantes más positivos para su activación (de -20 mV).⁵⁸ La sobreexpresión de los canales de potasio Kv1.3 y Kv1.4 incrementó la proliferación de los CPOs pero no afectó su diferenciación;⁵⁹ mientras que el *knockout* de Kv1.3 disminuye la conductancia de potasio e inhibe la proliferación y la migración de los CPOs, lo que resulta en una vaina de mielina delgada e interrumpida.⁶⁰ La citocina IL-17 incrementa la expresión de Kv1.3, lo que disminuye la proliferación de CPOs.⁶¹ Por otra parte, las corrientes KA inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje y reducen la amplitud de los potenciales postsinápticos registrados en los CPOs, lo que disminuye el flujo de calcio en los procesos. El bloqueo de la corriente KA resulta en un incremento en la amplitud y duración de los potenciales postsinápticos excitatorios espontáneos (EPSPs).⁶² Algo similar ocurre en condiciones fisiológicas en las que se incrementa la frecuencia de estimulación y la inhibición de la corriente KA ocurre.⁶² Con base en estos datos se concluye que la corriente KA podría tener un papel fundamental en la mielinización y la plasticidad cerebral. La microglía también tiene una permeabilidad preponderante para potasio y los canales dependientes de voltaje que se han identificado incluyen Kv1.1, Kv1.2, Kv1.3, Kv1.5, Kv3.1. Sin embargo, los estímulos pro-inflamatorios, como el uso de lipopolisacárido (LPS, activa receptores TLR-4), modifica el fenotipo ramificado hacia uno reactivo, lo que induce la expresión de Kv1.5 y Kv1.3 en cultivos primarios murino.^{63,64} Un estudio adicional reportó que la activación de los receptores purinérgicos incrementa la expresión de Kv1.1 y Kv1.2.⁶⁵ Por último, el canal Kv1.3 está vinculado con eventos de proliferación microglial.⁶⁶

2) Canales de potasio con rectificación entrante (Kir)

Los canales Kir están conformados por siete subunidades (Kir1-7); los que contienen subunidades Kir2, muestran una rectificación entrante sobresaliente en comparación con aquellos compuestos por las subunidades Kir1, Kir4, Kir5 y Kir7. Por otra parte, los canales Kir3

están acoplados a proteínas G y los Kir6 participan en conjunto con canales dependientes de nucleótidos (ATP) modulados por sulfonilureas, que son responsables de coactivar a transportadores de glucosa en la gran mayoría de las células cerebrales. Los canales Kir4.1 se expresan en la astrogliá y son relevantes porque son responsables de regular la homeostasis del potasio. La despolarización que se produce con la actividad neuronal incrementa notablemente las concentraciones extracelulares de potasio. Los canales Kir4.1 son un elemento crítico en la remoción del potasio y repolarización, su distribución ocurre en los procesos perisinápticos de los astrocitos que los expresan en una alta densidad.⁶⁷⁻⁷¹ En contraste, la expresión del canal Kir2.1 en la microglía se favorece al ser estimulada con interleucina 4 (IL-4).⁷²

3) Canales de potasio activados por calcio (KCa)

La actividad de los KCa está regulada por los transitorios de calcio que ocurren con la liberación de calcio de los depósitos intracelulares del RE, tras la estimulación de los receptores metabotrópicos acoplados a proteína G (GPCRs). Los KCa, también conocidos como canales BK (de larga conductancia), están conformados por una subunidad α (gen: *Kcnma1*) que se co-ensambla con subunidades β (*BK\beta 1-4*). Los canales BK se expresan ubicuamente en los astrocitos en donde se presentarían los arreglos $\alpha BK\beta 1$ o $\alpha BK\beta 4$.⁷³ La subunidad α está confinada a los microtúbulos y la liberación de calcio de los depósitos intracelulares del RE promueve su traslocación en la membrana.⁷⁴ Las células de Müller también expresan canales BK y su actividad es regulada por receptores purinérgicos metabotrópicos (P2Y).⁷⁵ Los canales BK que se expresan en los procesos astrocíticos perivasculares regulan el tono vascular.⁷⁶ En contraste, la microglía expresa los canales KCa3.1, KCa2.3 y KCa1.1.⁷⁷ Curiosamente su expresión disminuye ante estímulos pro-inflamatorios como la exposición a LPS;⁷² mientras que la IL-4

promueve su expresión en cultivos murinos.⁷⁸ Los canales KCa3.1 están implicados en eventos de migración a través de mecanismos que incluyen señalización vía AMPc / PKA y calcio;^{78,79} también están asociados a la modulación del fenotipo pro-inflamatorio de la microglía en distintas neuropatologías. Por ejemplo, en un modelo murino de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se reportó que el fenotipo pro-inflamatorio microglial se atenúa por el bloqueo farmacológico de KCa3.1 con el antagonista selectivo TRAM-34, la muerte de las neuronas motoras disminuía, mientras que la denervación muscular se retrasaba y se incrementaba la sobrevivencia.⁸⁰

4) Canales K2P

El perfil de corriente pasivo característico de los astrocitos involucra principalmente a los canales Kir y, en una menor proporción, a los canales de potasio con un dominio de dos poros (K2P). Estos canales están abiertos con el potencial de membrana en reposo, su actividad está modulada por el pH, ácidos grasos poli-insaturados, la temperatura, los anestésicos y el estrés mecánico. La familia de los K2P comprende 15 genes y su expresión funcional requiere dímeros. La expresión de varios de estos genes se ha reportado en los astrocitos e incluye: TASK1, TREK2, TREK1, TWIK1; no obstante, su expresión *in situ* es baja.⁸¹ Las corrientes mediadas por K2P que son sensibles, quinina, por ejemplo, representan entre el 8 y el 16% de las conductancias de potasio registradas a -130 y +20 mV, respectivamente.⁵⁵ Las células de Müller expresan canales de potasio TASK1 sensibles a pH y bupivacaina, que se propone inhiben el aumento del volumen celular en condiciones de isquemia.⁸² En la microglía se reportó la expresión de THIK-1 en el fenotipo ramificado o “en reposo” (eléctricamente silente).⁸³ La liberación de citocinas y las funciones de poda sináptica y vigilancia son reguladas por THIK-1, como lo demostraron los estudios farmacológicos y con el *knockout* THIK-1 (Figura 2).⁸⁴

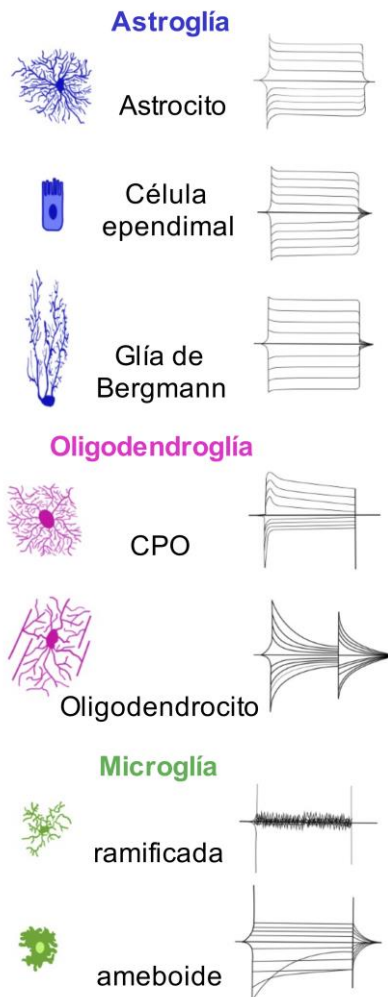


Figura 2. Las células gliales y sus firmas electrónicas. Las células gliales se agrupan en: 1. Astroglía, que comprende a los astrocitos, las células ependimales y la glía radial; esta última comprende dos tipos: glía de Bergmann en el cerebelo y glía de Müller en la retina. 2. Oligodendroglía, que comprende a las células precursoras de oligodendrocitos (CPO's o glía NG2), oligodendrocitos y células de Schwann. 3. Microglía, que presenta dos fenotipos: uno ramificado que es eléctricamente silente, pero en condiciones patológicas retrae sus procesos y se transforma hacia un fenotipo ameboide. Todas las células gliales se caracterizan por su alta permeabilidad a potasio, la cual predomina en los registros electrofisiológicos de fijación de voltaje en la configuración de célula completa. Los protocolos experimentales consisten en aplicar pulsos hiperpolarizantes y despolarizantes de voltaje, con incrementos de -10 ó 20 mV y una duración de 100 ms. En la figura se ilustran los perfiles de corrientes o "firmas electrónicas" que resultan de la aplicación de un protocolo experimental con nueve pulsos de voltaje (con incrementos de 20 mV). Los perfiles de corriente guardan una relación corriente-voltaje lineal en la astroglía, lo que les confiere una firma electrónica pasiva. Los oligodendrocitos comparten esta característica; sin embargo, con un decaimiento notable en la cinética de las corrientes de potasio. Por otra parte, los CPOs son el único tipo glial que recibe contacto sináptico, su firma electrónica corresponde a una relación corriente-voltaje no-lineal que presenta rectificación. Por último, la microglía presenta una firma electrónica silente para el fenotipo ramificado y con corrientes entrantes de potasio para el fenotipo ameboide. Las morfologías de los distintos tipos de células gliales y sus firmas electrónicas son representaciones gráficas basadas en varios estudios. [53,108-112](#)

3. La excitabilidad glial en la epilepsia y el autismo

3.1. Epilepsia, los canales de potasio Kir 4.1

La epilepsia es una condición cerebral caracterizada por la presencia de episodios periódicos impredecibles de alta actividad neuronal que deterioran las funciones cognitivas y generan efectos secundarios diversos en los pacientes. Durante un episodio epiléptico las concentraciones extracelulares de potasio incrementan hasta cuatro veces (12 mM) la concentración fisiológica (3 mM).⁸⁵ Los astrocitos perisinápticos y perivasculares tienen una función homeostática fundamental para regular las concentraciones extracelulares de potasio. Esta función es posible gracias a la expresión de canales Kir4.1, conexinas (Cx30 y Cx43) y acuaporina-4; lo que permite remover el exceso de potasio extracelular y restablecer el equilibrio iónico en el espacio sináptico. La expresión funcional de los canales Kir4.1 se investigó en tejido esclerótico hipocampal extirpado quirúrgicamente de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Las mediciones consistieron en despolarizar la región hipocampal CA1 y evaluar el efecto del bario (100 μ M, bloqueador selectivo de los canales Kir). Los resultados mostraron que el bloqueo de los canales Kir incrementaba la concentración extracelular de potasio en el tejido hipocampal normal (no esclerótico), mientras que este efecto estaba ausente en el tejido esclerótico.⁸⁶ Los estudios de fijación de voltaje en los astrocitos hipocampales de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal demostraron una disminución significativa en la amplitud de las corrientes Kir respecto a los astrocitos hipocampales control.⁸⁷ Por otra parte, los estudios de inmunofluorescencia reportaron que la expresión de Kir4.1 estaba particularmente disminuida en los pies astrocíticos perivasculares.⁸⁸ La conclusión de estos estudios fue que el mecanismo de remoción de potasio a través de los canales Kir está significativamente disminuido en la

epilepsia.⁸⁹ Por otra parte, la deleción selectiva de Kir4.1 en los astrocitos hipocampales incrementó su potencial de membrana y disminuyó la remoción del potasio, lo que resultó en una facilitación de la liberación sináptica ante un paradigma de estimulación posttetánica.⁹⁰ Con base en estos resultados se concluyó que la remoción de potasio mediada por Kir4.1 se vuelve prominente al aumentar la frecuencia de disparo neuronal, este mecanismo está ausente en el *knockout* de Kir 4.1 y se facilita una actividad neuronal exacerbada.⁹¹ Por otra parte, la amplitud de las corrientes que corresponden al transportador de glutamato están reducidas en el *knockout* de Kir4.1.⁹⁰ Probablemente como resultado de un aumento en la concentración extracelular de potasio, lo que disminuiría la remoción del glutamato por los transportadores de glutamato expresados en los procesos astrocíticos perisinápticos (EAAT1 y EAAT2), este mecanismo tendría relevancia fisiológica en la epilepsia.⁸⁵

3.2. Autismo y señalización de calcio

El trastorno del espectro autista (TEA) es un desorden del neurodesarrollo cuyo diagnóstico ocurre cuando los padres se percatan de deficiencias sensoriomotoras y de interacción social en los infantes, así como conductas estereotipadas y repetitivas aunadas a una comunicación verbal tardía. La incidencia del TEA en México es del 1%, con prevalencia en los varones (4:1).⁹² Los estudios *post mortem* en cerebros de pacientes diagnosticados con TEA reportaron alteraciones en la expresión de marcadores de la astrogliá, tales como la proteína ácida gliofibrilar (GFAP), S100 β , aquaporin-4, conexina 43 y el transportador de glutamato.⁹³⁻⁹⁶ Estos resultados también fueron reproducidos en distintos modelos murinos de autismo.⁹⁷⁻⁹⁹ Por otra parte, estudios de cocultivos neurona-astrocito reportaron alteraciones morfológicas y sinápticas en las neuronas cuando interactuaban con astrocitos diferenciados de células humanas pluripotenciales de

pacientes con TEA; estas alteraciones se revertían al incorporar astrocitos normales derivados de humanos.^{100,101} El modelo murino de TEA por exposición prenatal al valproato (VPA) reproduce la pérdida de neuronas de Purkinje que se observa consistentemente en los estudios *post mortem* de pacientes diagnosticados con este trastorno del neurodesarrollo, lo que resulta en déficits sensoriomotores asociados al cerebelo.^{102,103} Por otra parte, estudios de imagen de calcio en la capa granular interna del cerebelo reportaron que el arreglo funcional de los ensamblajes glioneuronales estaba aumentado en el modelo VPA. Estos resultados se correlacionaban con un incremento en la expresión de GFAP y una mayor densidad de astrocitos, que además tenían una mayor complejidad morfológica, lo que sugiere que la astrogliá es un elemento adicional a considerar en la neurobiología del TEA.⁹⁹ Al respecto, el IP3R2 es un elemento fundamental de la señalización de calcio y su expresión génica está alterada en algunas variantes de TEA.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Un estudio reciente reportó déficits en la interacción social y

comportamiento repetitivo en ratones *knockout* IP3R2 (IP3R2 - KO) y en ratones en los que se realizaba la delección condicional de este receptor selectivamente en los astrocitos (cKO).¹⁰⁷ La señalización purinérgica dependiente de la liberación astrocítica de ATP estaba disminuida en estos ratones, al igual que la frecuencia de las corrientes espontáneas inhibitorias postsinápticas (sIPSCs) registradas en las neuronas piramidales de la capa 5 en la corteza media prefrontal (mPFC). Sin embargo, la administración de ATP γ S (análogo del ATP que no es metabolizable) recuperó la frecuencia original de las sIPSCs tanto en el (IP3R2 - KO) como en el cKO. Este rescate no se producía cuando se silenciaba la expresión de los receptores purinérgicos P2X2 (P2X2Rs). En conjunto, estos resultados indican que la señalización purinérgica, mediada por los astrocitos, regula la transmisión sináptica GABAérgica vía P2X2Rs; sin embargo, este mecanismo de señalización está disminuido significativamente en el ratón IP3R2 - KO, lo que resulta en conductas asociadas al TEA.¹⁰⁷

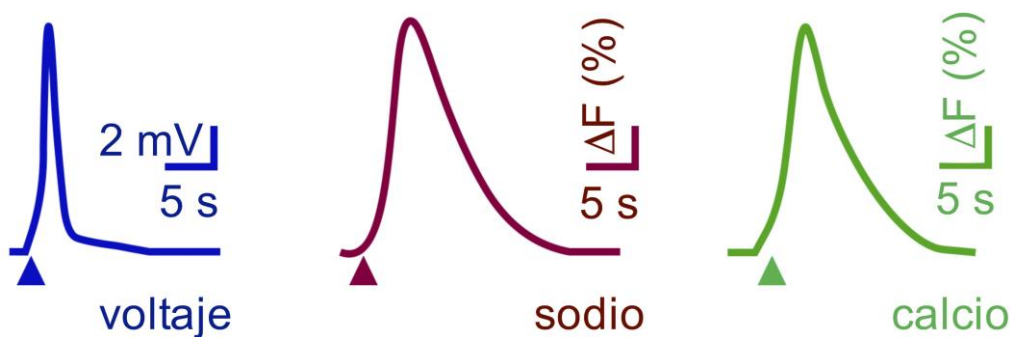


Figura 3. Respuestas representativas de astrocitos hipocámpales y corticales (*in situ*) a la aplicación de extracelular a N-metil-D-Aspartato (NMDA), agonista de los receptores ionotrópicos de glutamato tipo NMDA. El registro electrofisiológico de fijación de corriente (current clamp) presenta la despolarización inducida por NMDA (azul). Los transitorios de sodio (guinda) y calcio (verde) se obtuvieron con estudios de fluorometría, utilizando los indicadores fluorescentes SBF1 y Fura-2, respectivamente. La figura es una representación gráfica con base en los resultados de Ziemens y cols.¹¹³ Las fluctuaciones iónicas del potasio, sodio y calcio inducidas por el NMDA ejemplifican el concepto de excitabilidad glial.

4. Conclusión

La excitabilidad de las células gliales está basada en la señalización de calcio, sodio y potasio, que es regulada por la expresión funcional de canales iónicos, receptores a neurotransmisores y transportadores que regulan los gradientes iónicos requeridos. Las fluctuaciones iónicas transitorias y la señalización intracelular de segundos mensajeros, como el calcio, promueven la liberación de gliotransmisores que modulan la actividad neuronal. La excitabilidad glial es un elemento clave en la comunicación neuronaglía y su disfunción en distintas neuropatologías demanda su estudio (Figura 3).

5. Agradecimientos

Las ilustraciones de este artículo fueron realizadas por Eduardo Demetrio Marcial Montalvo, becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a través del programa de Ciencia de Frontera – Paradigmas y Controversias de la Ciencia (donativo: 319209). Este trabajo fue financiado con donativos del CONACYT-Programa de Ciencia de Frontera – Paradigmas y Controversias de la Ciencia (319209) y el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica – Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT-UNAM) (IN209121) otorgados a D. Reyes-Haro.

6. Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

7. Referencias

1. Verkhratsky A, Untiet V, Rose CR. Ionic signaling in astroglia beyond calcium. *J Physiol.* 2020; 598(9): 1655-1670. doi: 10.1113/JP277478.
2. Verkhratsky A, Semyanov A, Zorec R. Physiology of astroglial excitability.

Function 2020; 1(2):zqaa016. doi: 10.1093/function/zqaa016.

3. Schwiening CJ. A brief historical perspective: Hodgkin and Huxley. *J Physiol.* 2012; 590(11): 2571-2575. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230458
4. Jeng JM. Ricardo Miledi and the calcium hypothesis of neurotransmitter release. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3(1): 71-76. <https://doi.org/10.1038/nrn706>
5. Orkand RK, Nicholls JG, Kuffler SW. Effect of nerve impulse on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J Neurophysiol* 1966; 29(4): 788-806. doi: 10.1152/jn.1966.29.4.788.
6. Rink TJ, Tsien LY, Tsien RW. Roger Yochien Tsien: creator of a rainbow of fluorescent probes that lit up biology. *Nature* 2016; 538 (7624): 172. doi: 10.1038/538172a.
7. Nolte C, Matyash M, Pivneva T, Schipke CG, Ohlemeyer C, Hanisch UK, Kirchhoff F, Kettenmann H. GFAP promoter-controlled EGFP-expressing transgenic mice: a tool to visualize astrocytes and astrogliosis in living brain tissue. *Glia.* 2001; 33(1): 72-86. doi: 10.1002/1098-1136(20010101)33:1<72::AID-GLIA1007>3.0.CO;2-A
8. Lim D, Semyanov A, Genazzani A, Verkhratsky A. Calcium signaling in neuroglia. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021; 362: 1-53. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.01.003.
9. Agulhon C, Petravic J, McMullen AB, Sweger EJ, Minton SK, Taves SR, Casper KB, Fiocco TA, McCarthy KD. What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology? *Neuron.* 2008; 59(6): 932-46. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.004.
10. Petravic J, Fiocco TA, McCarthy KD. Loss of IP3 receptor-dependent Ca²⁺ increases

- in hippocampal astrocytes does not affect baseline CA1 pyramidal neuron synaptic activity. *J Neurosci.* 2008; 28(19): 4967-4973. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5572-07.2008.
11. Stobart JL, Ferrari KD, Barrett MJP, Stobart MJ, Looser ZJ, Saab AS, Weber B. Long-term In Vivo Calcium Imaging of Astrocytes Reveals Distinct Cellular Compartment Responses to Sensory Stimulation. *Cereb Cortex.* 2018; 28(1): 184-198. doi: 10.1093/cercor/bhw366.
 12. Holtzclaw LA, Pandhit S, Bare DJ, Mignery GA, Russell JT. Astrocytes in adult rat brain express type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Glia.* 2002; 39(1): 69-84. doi: 10.1002/glia.10085.
 13. Hoogland TM, Kuhn B, Göbel W, Huang W, Nakai J, Helmchen F, Flint J, Wang SS. Radially expanding transglial calcium waves in the intact cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(9): 3496-501. doi: 10.1073/pnas.0809269106.
 14. Nimmerjahn A, Mukamel EA, Schnitzer MJ. Motor behavior activates Bergmann glial networks. *Neuron.* 2009; 62(3): 400-412. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.019.
 15. Wang X, Lou N, Xu Q, Tian GF, Peng WG, Han X, Kang J, Takano T, Nedergaard M. Astrocytic Ca²⁺ signaling evoked by sensory stimulation in vivo. *Nat Neurosci.* 2006; 9(6): 816-23. doi: 10.1038/nn1703.
 16. Lines J, Martin ED, Kofuji P, Aguilar J, Araque A. Astrocytes modulate sensory-evoked neuronal network activity. *Nat Comm.* 2020; 11(1): 3689. doi: 10.1038/s41467-020-17536-3.
 17. Bindocci E, Savtchouk I, Liaudet N, Becker D, Carriero G, Volterra A. Three-dimensional Ca²⁺ imaging advances understanding of astrocyte biology. *Science.* 2017; 356(6339): eaai8185. doi: 10.1126/science.aai8185.
 18. Semyanov A, Henneberger C, Agarwal A. Making sense of astrocytic calcium signals – from acquisition to interpretation. *Nat Rev Neurosci.* 2020; 21(10): 551-564. doi: 10.1038/s41583-020-0361-8.
 19. Adamsky A, Kol A, Kreisel T, Doron A, Ozeri-Engelhard N, Melcer T, Refaeli R, Horn H, Regev L, Groysman M, London M, Goshen I. Astrocytic Activation Generates De Novo Neuronal Potentiation and Memory Enhancement. *Cell.* 2018; 174(1): 59-71.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.002.
 20. Covelo A, Badoual A, Denizot A. Reinforcing interdisciplinary collaborations to unravel the astrocyte “calcium code”. *J Mol Neurosci.* 2022. doi: 10.1007/s12031-022-02006-w.
 21. Haberlandt C, Derouiche A, Wyczynski A, Haseleu J, Pohle J, Karram K, Trotter J, Seifert G, Frotscher M, Steinhäuser C, Jabs R. Gray matter NG2 cells display multiple Ca²⁺-signaling pathways and highly motile processes. *PLoS One.* 2011; 6(3): e17575. doi: 10.1371/journal.pone.0017575.
 22. Cheli VT, Santiago González DA, Spreuer V, Paez PM. Voltage-gated Ca²⁺ entry promotes oligodendrocyte progenitor cell maturation and myelination in vitro. *Exp Neurol.* 2015; 265: 69-83. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.12.012.
 23. Kukley M, Nishiyama A, Dietrich D. The fate of synaptic input to NG2 glial cells: neurons specifically downregulate transmitter release onto differentiating oligodendroglial cells. *J Neurosci.* 2010; 30(24): 8320-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0854-10.2010.
 24. Spitzer SO, Sitnikov S, Kamen Y, Evans KA, Kronenberg-Versteeg D, Dietmann S, de Faria O Jr, Agathou S, Káradóttir RT. Oligodendrocyte Progenitor Cells Become Regionally Diverse and Heterogeneous with Age. *Neuron.* 2019; 101(3): 459-471.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.12.020.

25. Cheli VT, Santiago González DA, Namgyal Lama T, Spreuer V, Handley V, Murphy GG, Paez PM. Conditional Deletion of the L-Type Calcium Channel Cav1.2 in Oligodendrocyte Progenitor Cells Affects Postnatal Myelination in Mice. *J Neurosci*. 2016; 36(42): 10853-10869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1770-16.2016.
26. Santos G, Barateiro A, Gomes CM, Brites D, Fernandes A. Impaired oligodendrogenesis and myelination by elevated S100B levels during neurodevelopment. *Neuropharmacology*. 2018; 129: 69-83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.002.
27. Krasnow AM, Ford MC, Valdivia LE, Wilson SW, Attwell D. Regulation of developing myelin sheath elongation by oligodendrocyte calcium transients in vivo. *Nat Neurosci*. 2018; 21(1): 24-28. doi: 10.1038/s41593-017-0031-y.
28. Battefeld A, Popovic MA, de Vries SI, Kole MHP. High-Frequency Microdomain Ca²⁺ Transients and Waves during Early Myelin Internode Remodeling. *Cell Rep*. 2019; 26(1): 182-191.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.039.
29. Pappalardo LW, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in astroglia and microglia. *Glia*. 2016; 64(10): 1628-45. doi: 10.1002/glia.22967.
30. De Biase LM, Nishiyama A, Bergles DE. Excitability and synaptic communication within the oligodendrocyte lineage. *J Neurosci*. 2010; 30(10): 3600-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6000-09.2010.
31. Gould E, Kim JH. SCN2A contributes to oligodendroglia excitability and development in the mammalian brain. *Cell Rep*. 2021; 36(10): 109653. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109653.
32. Marques S, Zeisel A, Codeluppi S, van Bruggen D, Mendanha Falcão A, Xiao L, Li H, Häring M, Hochgerner H, Romanov RA, Gyllborg D, Muñoz Manchado A, La Manno G, Lönnerberg P, Floriddia EM, Rezayee F, Ernfors P, Arenas E, Hjerling-Leffler J, Harkany T, Richardson WD, Linnarsson S, Castelo-Branco G. Oligodendrocyte heterogeneity in the mouse juvenile and adult central nervous system. *Science*. 2016; 352(6291): 1326-1329. doi: 10.1126/science.aaf6463.
33. Rose CR, Ransom BR. Intracellular sodium homeostasis in rat hippocampal astrocytes. *J Physiol*. 1996; 491(Pt 2): 291-305. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021216.
34. Kirischuk S, Kettenmann H, Verkhratsky A. Membrane currents and cytoplasmic sodium transients generated by glutamate transport in Bergmann glial cells. *Pflugers Arch*. 2007; 454(2): 245-52. doi: 10.1007/s00424-007-0207-5.
35. Bennay M, Langer J, Meier SD, Kafitz KW, Rose CR. Sodium signals in cerebellar Purkinje neurons and Bergmann glial cells evoked by glutamatergic synaptic transmission. *Glia*. 2008; 56(10): 1138-49. doi: 10.1002/glia.20685
36. Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, Nagakura A, Fujikawa A, Okado H, Yanagawa Y, Obata K, Noda M. Glial Nax channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. *Neuron*. 2007; 54(1): 59-72. doi: 10.1016/j.neuron.2007.03.014.
37. Pappalardo LW, Samad OA, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channel Nav 1.5 contributes to astrogliosis in an in vitro model of glial injury via reverse Na⁺ /Ca²⁺ exchange. *Glia*. 2014; 62(7): 1162-75. doi: 10.1002/glia.22671.
38. Bergles DE, Jahr CE. Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron*. 1997; 19(6): 1297-308. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80420-1.
39. Zerangue N, Kavanaugh MP. Flux coupling in a neuronal glutamate transporter.

- Nature. 1996; 383(6601): 634-7. doi: 10.1038/383634a0.
40. Minelli A, DeBiasi S, Brecha NC, Zuccarello LV, Conti F. GAT-3, a high-affinity GABA plasma membrane transporter, is localized to astrocytic processes, and it is not confined to the vicinity of GABAergic synapses in the cerebral cortex. *J Neurosci*. 1996; 16(19): 6255-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-19-06255.1996.
 41. Zafra F, Aragón C, Olivares L, Danbolt NC, Giménez C, Storm-Mathisen J. Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. *J Neurosci*. 1995; 15(5 Pt 2): 3952-69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03952.1995.
 42. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature*. 1991; 350(6316): 350-4. doi: 10.1038/350350a0.
 43. Todd AC, Marx MC, Hulme SR, Bröer S, Billups B. SNAT3-mediated glutamine transport in perisynaptic astrocytes in situ is regulated by intracellular sodium. *Glia*. 2017; 65(6): 900-916. doi: 10.1002/glia.23133.
 44. Larsen BR, Assentoft M, Cotrina ML, Hua SZ, Nedergaard M, Kaila K, Voipio J, MacAulay N. Contributions of the Na⁺/K⁺-ATPase, NKCC1, and Kir4.1 to hippocampal K⁺ clearance and volume responses. *Glia*. 2014; 62(4): 608-22. doi: 10.1002/glia.22629.
 45. Véga C, R Sachleben L Jr, Gozal D, Gozal E. Differential metabolic adaptation to acute and long-term hypoxia in rat primary cortical astrocytes. *J Neurochem*. 2006; 97(3): 872-83. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03790.x.
 46. Salazar K, Martínez F, Pérez-Martín M, Cifuentes M, Trigueros L, Ferrada L, Espinoza F, Saldivia N, Bertinat R, Forman K, Oviedo MJ, López-Gamero AJ, Bonansco C, Bongarzone ER, Nualart F. SVCT2 Expression and Function in Reactive Astrocytes Is a Common Event in Different Brain Pathologies. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(7): 5439-5452. doi: 10.1007/s12035-017-0762-5
 47. Golovina V, Song H, James P, Lingrel J, Blaustein M. Regulation of Ca²⁺ signaling by Na⁺ pump alpha-2 subunit expression. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 986: 509-13. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07236.x.
 48. Illarionova NB, Brismar H, Aperia A, Gunnarson E. Role of Na, K-ATPase α 1 and α 2 isoforms in the support of astrocyte glutamate uptake. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98469. doi: 10.1371/journal.pone.0098469
 49. Gibbs ME, Ng KT. Counteractive effects of norepinephrine and amphetamine on quabain-induced amnesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 1977; 6(5): 533-7. doi: 10.1016/0091-3057(77)90113-7.
 50. Capuani C, Melone M, Tottene A, Bragina L, Crivellaro G, Santello M, Casari G, Conti F, Pietrobon D. Defective glutamate and K⁺ clearance by cortical astrocytes in familial hemiplegic migraine type 2. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(8): 967-86. doi: 10.15252/emmm.201505944.
 51. Stoica A, Larsen BR, Assentoft M, Holm R, Holt LM, Vilhardt F, Vilsen B, Lykke-Hartmann K, Olsen ML, MacAulay N. The α 2 β 2 isoform combination dominates the astrocytic Na⁺/K⁺-ATPase activity and is rendered nonfunctional by the α 2.G301R familial hemiplegic migraine type 2-associated mutation. *Glia*. 2017; 65(11): 1777-1793. doi: 10.1002/glia.23194.
 52. Müller T, Fritschy JM, Grosche J, Pratt GD, Möhler H, Kettenmann H. Developmental regulation of voltage-gated K⁺ channel and GABA_A receptor expression in Bergmann glial cells. *J Neurosci*. 1994; 14(5 Pt 1):

- 2503-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-05-02503.1994.
53. Reyes-Haro D, Miledi R, García-Colunga J. Potassium currents in primary cultured astrocytes from the rat corpus callosum. *J Neurocytol.* 2005; 34(6):411-20. doi: 10.1007/s11068-006-8727-z.
54. Montiel-Herrera M, García-Villa D, López-Cervantes G, Reyes-Haro D, Domínguez-Avila JA, González-Aguilar GA. The role of ion channels on the physiology of the neurovascular unit and the regulation of cerebral blood flow. *J Cell Neurosci Oxid Stress.* 2022; 13(2): 1004-1013. doi: 10.37212/jcnos.1054986
55. Seifert G, Hüttmann K, Binder DK, Hartmann C, Wyczynski A, Neusch C, Steinhäuser C. Analysis of astroglial K⁺ channel expression in the developing hippocampus reveals a predominant role of the Kir4.1 subunit. *J Neurosci.* 2009; 29(23): 7474-88. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3790-08.2009.
56. Zhong S, Du Y, Kiyoshi CM, Ma B, Alford CC, Wang Q, Yang Y, Liu X, Zhou M. Electrophysiological behavior of neonatal astrocytes in hippocampal stratum radiatum. *Mol Brain.* 2016; 9: 34. doi: 10.1186/s13041-016-0213-7.
57. Götz S. Electrophysiological characterization and expression pattern of ion channels in astrocytes before and after traumatic brain injury. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2019; https://edoc.ub.uni-muenchen.de/24532/1/Goetz_Stefanie.pdf
58. Bordey A, Sontheimer H. Ion channel expression by astrocytes in situ: comparison of different CNS regions. *Glia.* 2000; 30(1): 27-38. doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200003)30:1<27::aid-glia4>3.0.co;2-#.
59. Vautier F, Belachew S, Chittajallu R, Gallo V. Shaker-type potassium channel subunits differentially control oligodendrocyte progenitor proliferation. *Glia.* 2004; 48(4): 337-45. doi: 10.1002/glia.20088.
60. Tiwari-Woodruff S, Beltran-Parrazal L, Charles A, Keck T, Vu T, Bronstein J. K⁺ channel KV3.1 associates with OSP/claudin-11 and regulates oligodendrocyte development. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 291(4): C687-98. doi: 10.1152/ajpcell.00510.2005.
61. Liu H, Yang X, Yang J, Yuan Y, Wang Y, Zhang R, Xiong H, Xu Y. IL-17 Inhibits Oligodendrocyte Progenitor Cell Proliferation and Differentiation by Increasing K⁺ Channel Kv1.3. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 679413. doi: 10.3389/fncel.2021.679413.
62. Sun W, Matthews EA, Nicolas V, Schoch S, Dietrich D. NG2 glial cells integrate synaptic input in global and dendritic calcium signals. *Elife.* 2016; 5: e16262. doi: 10.7554/eLife.16262.
63. Pyo H, Chung S, Jou I, Gwag B, Joe EH. Expression and function of outward K⁺ channels induced by lipopolysaccharide in microglia. *Mol Cells.* 1997; 7(5): 610-4.
64. Nguyen HM, Blomster LV, Christophersen P, Wulff H. Potassium channel expression and function in microglia: Plasticity and possible species variations. *Channels (Austin).* 2017b; 11(4): 305-315. doi: 10.1080/19336950.2017.1300738.
65. Li F, Lu J, Wu CY, Kaur C, Sivakumar V, Sun J, Li S, Ling EA. Expression of Kv1.2 in microglia and its putative roles in modulating production of proinflammatory cytokines and reactive oxygen species. *J Neurochem.* 2008; 106(5): 2093-105. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05559.x.
66. Kotecha SA, Schlichter LC. A Kv1.5 to Kv1.3 switch in endogenous hippocampal microglia and a role in proliferation. *J*

- Neurosci. 1999; 19(24): 10680-93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-24-10680.1999.
67. Sontheimer H. Voltage-dependent ion channels in glial cells. *Glia*. 1994; 11(2): 156-72. doi: 10.1002/glia.440110210.
68. Roy ML, Sontheimer H. Beta-adrenergic modulation of glial inwardly rectifying potassium channels. *J Neurochem*. 1995; 64(4): 1576-84. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64041576.x.
69. Bordey A, Sontheimer H. Postnatal development of ionic currents in rat hippocampal astrocytes in situ. *J Neurophysiol*. 1997; 78(1): 461-77. doi: 10.1152/jn.1997.78.1.461.
70. MacFarlane SN, Sontheimer H. Electrophysiological changes that accompany reactive gliosis in vitro. *J Neurosci*. 1997; 17(19): 7316-29. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-19-07316.1997.
71. Higashimori H, Sontheimer H. Role of Kir4.1 channels in growth control of glia. *Glia*. 2007; 55(16): 1668-79. doi: 10.1002/glia.20574.
72. Nguyen HM, Grössinger EM, Horiuchi M, Davis KW, Jin LW, Maezawa I, Wulff H. Differential Kv1.3, KCa3.1, and Kir2.1 expression in "classically" and "alternatively" activated microglia. *Glia*. 2017a; 65(1): 106-121. doi: 10.1002/glia.23078.
73. Seidel KN, Derst C, Salzmann M, Höltje M, Priller J, Markgraf R, Heinemann SH, Heilmann H, Skatchkov SN, Eaton MJ, Veh RW, Prüss H. Expression of the voltage- and Ca²⁺-dependent BK potassium channel subunits BK β 1 and BK β 4 in rodent astrocytes. *Glia*. 2011; 59(6): 893-902. doi: 10.1002/glia.21160.
74. Ou JW, Kumar Y, Alioua A, Sailer C, Stefani E, Toro L. Ca²⁺- and thromboxane-dependent distribution of MaxiK channels in cultured astrocytes: from microtubules to the plasma membrane. *Glia*. 2009; 57(12): 1280-95. doi: 10.1002/glia.20847.
75. Bringmann A, Pannicke T, Weick M, Biedermann B, Uhlmann S, Kohen L, Wiedemann P, Reichenbach A. Activation of P2Y receptors stimulates potassium and cation currents in acutely isolated human Müller (glial) cells. *Glia*. 2002; 37(2): 139-52. doi: 10.1002/glia.10025.
76. Girouard H, Bonev AD, Hannah RM, Meredith A, Aldrich RW, Nelson MT. Astrocytic endfoot Ca²⁺ and BK channels determine both arteriolar dilation and constriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(8): 3811-6. doi: 10.1073/pnas.0914722107.
77. Grissmer S, Nguyen AN, Aiyar J, Hanson DC, Mather RJ, Gutman GA, Karmilowicz MJ, Auperin DD, Chandy KG. Pharmacological characterization of five cloned voltage-gated K⁺ channels, types Kv1.1, 1.2, 1.3, 1.5, and 3.1, stably expressed in mammalian cell lines. *Mol Pharmacol*. 1994 Jun;45(6):1227-34.
78. Ferreira R, Lively S, Schlichter LC. IL-4 type I receptor signaling up-regulates KCNN4 expression, and increases the KCa3.1 current and its contribution to migration of alternative-activated microglia. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8:183. doi: 10.3389/fncel.2014.00183
79. Coccozza G, Garofalo S, Capitani R, D'Alessandro G, Limatola C. Microglial Potassium Channels: From Homeostasis to Neurodegeneration. *Biomolecules*. 2021; 11(12): 1774. doi: 10.3390/biom11121774.
80. Coccozza G, di Castro MA, Carbonari L, Grimaldi A, Antonangeli F, Garofalo S, Porzia A, Madonna M, Mainiero F, Santoni A, Grassi F, Wulff H, D'Alessandro G, Limatola C. Ca²⁺-activated K⁺ channels modulate microglia affecting motor neuron survival in hSOD1G93A mice. *Brain Behav*

- Immun. 2018; 73: 584-595. doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.002.
81. Seifert G, Henneberger C, Steinhäuser C. Diversity of astrocyte potassium channels: An update. *Brain Res Bull.* 2018 Jan; 136:26-36. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.002.
82. Skatchkov SN, Eaton MJ, Shuba YM, Kucheryavykh YV, Derst C, Veh RW, Wurm A, Landiev I, Pannicke T, Bringmann A, Reichenbach A. Tandem-pore domain potassium channels are functionally expressed in retinal (Müller) glial cells. *Glia.* 2006; 53(3): 266-76. doi: 10.1002/glia.20280.
83. Madry C, Kyrargyri V, Arancibia-Carcamo IL, Jolivet R, Kohsaka S, Bryan RM, Attwell D. Microglial Ramification, Surveillance, and Interleukin-1 β Release Are Regulated by the Two-Pore Domain K⁺ Channel THIK-1. *Neuron.* 2018; 97(2): 299-312.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.002.
84. Izquierdo P, Shiina H, Hirunpattarasilp C, Gillis G, Attwell D. Synapse development is regulated by microglial THIK-1 K⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Oct 19; 118(42):e2106294118. doi: 10.1073/pnas.2106294118.
85. Seifert G, Carmignoto G, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy. *Brain Res Rev.* 2010; 63(1-2): 212-221. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.10.004.
86. Kivi A, Lehmann TN, Kovács R, Eilers A, Jauch R, Meencke HJ, von Deimling A, Heinemann U, Gabriel S. Effects of barium on stimulus-induced rises of [K⁺]_o in human epileptic non-sclerotic and sclerotic hippocampal area CA1. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(6): 2039-48. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00103.x.
87. Hinterkeuser S, Schröder W, Hager G, Seifert G, Blümcke I, Elger CE, Schramm J, Steinhäuser C. Astrocytes in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy display changes in potassium conductances. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(6): 2087-96. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00104.x.
88. Heuser K, Eid T, Lauritzen F, Thoren AE, Vindedal GF, Taubøll E, Gjerstad L, Spencer DD, Ottersen OP, Nagelhus EA, de Lanerolle NC. Loss of perivascular Kir4.1 potassium channels in the sclerotic hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71(9): 814-25. doi: 10.1097/NEN.0b013e318267b5af.
89. Binder DK, Steinhäuser C. Astrocytes and Epilepsy. *Neurochem Res.* 2021; 46: 2687-2695. doi: 10.1007/s11064-021-03236-x
90. Djukic B, Casper KB, Philpot BD, Chin LS, McCarthy KD. Conditional knock-out of Kir4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci.* 2007; 27(42): 11354-65. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0723-07.2007.
91. Sibille J, Dao Duc K, Holcman D, Rouach N. The neuroglial potassium cycle during neurotransmission: role of Kir4.1 channels. *PLoS Comput Biol.* 2015; 11(3): e1004137. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004137.
92. Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Diaz C, Villalobos M, Ramsay K, Nealy B. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46(5): 1669-85. doi: 10.1007/s10803-016-2696-6.
93. Laurence JA, Fatemi SH. Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *Cerebellum* 2005; 4(3): 206-210.
94. Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Lee S. Expression of astrocytic markers aquaporin 4 and connexin 43 is altered in

- brains of subjects with autism. *Synapse* 2008; 62(7): 501–507. doi: 10.1002/syn.20519.
95. Broek JA, Guest PC, Rahmoune H, Bahn S. Proteomic analysis of post-mortem brain tissue from autism patients: evidence for opposite changes in prefrontal cortex and cerebellum in synaptic connectivity-related proteins. *Mol Autism* 2014; 5: 41. doi: 10.1186/2040-2392-5-41
96. Edmonson C, Ziats MN, Rennert OM. Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum. *Mol Autism* 2014; 5(1): 3. doi: 10.1186/2040-2392-5-3.
97. Barón-Mendoza I, García O, Calvo-Ochoa E, Rebollar-García JO, Garzón-Cortés D, Haro R, González-Arenas A. Alterations in neuronal cytoskeletal and astrocytic proteins content in the brain of the autistic-like mouse strain C58/J. *Neurosci Lett.* 2018; 682: 32-38. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.004.
98. Bronzuoli MR, Facchinetti R, Ingrassia D, Sarvadio M, Schiavi S, Steardo L, Verkhratsky A, Trezza V, Scuderi C. Neuroglia in the autistic brain: evidence from a preclinical model. *Mol Autism.* 2018; 9: 66. doi: 10.1186/s13229-018-0254-0.
99. Soria-Ortiz MB, Reyes-Ortega P, Martínez-Torres A, Reyes-Haro D. A functional signature in the developing cerebellum: evidence from a preclinical model of autism. *Front Cell Neurosci.* 2021; 9:727079 doi: 10.3389/fcell.2021.727079
100. Williams EC, Zhong X, Mohamed A, Li R, Liu Y, Dong Q, Ananiev GE, Mok JC, Lin BR, Lu J, Chiao C, Cherney R, Li H, Zhang SC, Chang Q. Mutant astrocytes differentiated from Rett syndrome patients-specific iPSCs have adverse effects on wild-type neurons. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(11): 2968-80. doi: 10.1093/hmg/ddu008.
101. Russo FB, Freitas BC, Pignatari GC, Fernandes IR, Sebat J, Muotri AR, Beltrão-Braga PCB. Modeling the Interplay Between Neurons and Astrocytes in Autism Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Biol Psychiatry.* 2018; 83(7): 569-578. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.021.
102. Skefos J, Cummings C, Enzer K, Holiday J, Weed K, Levy E, Yuce T, Kemper T, Bauman M. Regional alterations in purkinje cell density in patients with autism. *PLoS One.* 2014; 9(2): e81255. doi: 10.1371/journal.pone.0081255.
103. Varman DR, Soria-Ortiz MB, Martínez-Torres A, Reyes-Haro D. GABA ρ 3 expression in lobule X of the cerebellum is reduced in the valproate model of autism. *Neurosci Lett.* 2018; 687: 158–163. doi: 10.1016/j.neulet.2018.09.042
104. Gilman SR, Iossifov I, Levy D, Ronemus M, Wigler M, Vitkup D. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron.* 2011; 70(5): 898-907. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.021.
105. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, Marks S, Lakshmi B, Pai D, Ye K, Buja A, Krieger A, Yoon S, Troge J, Rodgers L, Iossifov I, Wigler M. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron.* 2011; 70(5): 886-97. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.015.
106. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH, Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, Mason CE, Bilguvar K, Celestino-Soper PB, Choi M, Crawford EL, Davis L, Wright NR, Dhodapkar RM, DiCola M, DiLullo NM, Fernandez TV, Fielding-Singh V, Fishman DO, Frahm S, Garagaloyan R, Goh GS, Kammela S, Klei L, Lowe JK, Lund SC, McGrew AD, Meyer KA, Moffat WJ, Murdoch JD, O'Roak BJ, Ober GT,

- Pottenger RS, Raubeson MJ, Song Y, Wang Q, Yaspan BL, Yu TW, Yurkiewicz IR, Beaudet AL, Cantor RM, Curland M, Grice DE, Günel M, Lifton RP, Mane SM, Martin DM, Shaw CA, Sheldon M, Tischfield JA, Walsh CA, Morrow EM, Ledbetter DH, Fombonne E, Lord C, Martin CL, Brooks AI, Sutcliffe JS, Cook EH Jr, Geschwind D, Roeder K, Devlin B, State MW. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 2011; 70(5): 863-85. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.002.
107. Wang Q, Kong Y, Wu DY, Liu JH, Jie W, You QL, Huang L, Hu J, Chu HD, Gao F, Hu NY, Luo ZC, Li XW, Li SJ, Wu ZF, Li YL, Yang JM, Gao TM. Impaired calcium signaling in astrocytes modulates autism spectrum disorder-like behaviors in mice. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 3321. doi: 10.1038/s41467-021-23843-0.
108. Müller J, Reyes-Haro D, Pivneva T, Nolte C, Schaette R, Lübke J, Kettenmann H. The principal neurons of the medial nucleus of the trapezoid body and NG2(+) glial cells receive coordinated excitatory synaptic input. *J Gen Physiol*. 2009;134(2): 115-27. doi: 10.1085/jgp.200910194.
109. Reyes-Haro D, Müller J, Boresch M, Pivneva T, Benedetti B, Scheller A, Nolte C, Kettenmann H. Neuron-astrocyte interactions in the medial nucleus of the trapezoid body. *J Gen Physiol*. 2010; 135(6): 583-94. doi: 10.1085/jgp.200910354.
110. Reyes-Haro D, González-González MA, Pétriz A, Rosas-Arellano A, Kettenmann H, Miledi R, Martínez-Torres A. γ -Aminobutyric acid- ρ expression in ependymal glial cells of the mouse cerebellum. *J Neurosci Res*. 2013; 91(4): 527-34. doi: 10.1002/jnr.23183.
111. Labrada-Moncada FE, Martínez-Torres A, Reyes-Haro D. GABAA Receptors are Selectively Expressed in NG2 Glia of the Cerebellar White Matter. *Neuroscience*. 2020; 433: 132-143. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.03.003.
112. Cheung G, Kann O, Kohsaka S, Fäerber K, Kettenmann H. GABAergic activities enhance macrophage inflammatory protein-1 α release from microglia (brain macrophages) in postnatal mouse brain. *J Physiol*. 2009 Feb 15;587(Pt 4):753-68. doi: 10.1113/jphysiol.2008.163923.
113. Ziemens D, Oschmann F, Gerkau NJ, Rose CR. Heterogeneity of Activity-Induced Sodium Transients between Astrocytes of the Mouse Hippocampus and Neocortex: Mechanisms and Consequences. *J Neurosci*. 2019; 39(14): 2620-2634. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2029-18.2019.