

## **LA NEUROPLASTICIDAD, UNA VENTANA DE OPORTUNIDAD PARA LOS PACIENTES AUTISTAS**

**Autores: Rosangela Manzano Mendoza<sup>1</sup>, Roxana María Rebastillo Escobar<sup>2</sup>, Arlet Karelin Almeida Almeida<sup>3</sup>, Liset Yarelis Albi Naranjo<sup>4</sup>, Dra. Zenia Benítez Cedeño<sup>5</sup>**

**1-2** Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno ayudante de Cirugía General.

**3-4** Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno ayudante de Terapia Intensiva.

**5** Especialista de 1er. Grado en Fisiología. Profesora Auxiliar.

Universidad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley", Granma, Cuba

roxy05@feu.grm.sld.cu

### **Resumen**

El autismo tiene como compañera de viaje indispensable a la plasticidad, pues se entiende cada vez más como una enfermedad de la misma. Bajo tal premisa se ha realizado la presente revisión bibliográfica con el objetivo de describir el mecanismo de neuroplasticidad como una nueva oportunidad para el tratamiento de pacientes autistas, consultando un total de 20 referencias bibliográficas. Se concluyó que los mecanismos de la neuroplasticidad son universales, y que estos mecanismos neuroplásticos son importantes tanto en la génesis de trastornos y enfermedades del sistema nervioso, como en su reparación tras sufrir traumatismos y daños muy diversos. El autismo es altamente heredable, su causa incluye tanto factores ambientales como susceptibilidad genética y su posibilidad de cura sería alargar el período posnatal cuando se produce la formación del cuerpo calloso, restaurando los programas genéticos que están detrás del factor de transcripción que codifica al gen Cux1.

**Palabras Clave:** neuroplasticidad, autismo, cuerpo calloso.

### **Introducción**

La neuroplasticidad es la capacidad de cambio y reparación del cerebro, se expresa de formas diversas, desde modificaciones funcionales de estructuras ya existentes, hasta la formación por crecimiento y proliferación de nuevas estructuras y neuronas.<sup>1</sup>

Los procesos neuroplásticos son la base funcional que sustenta las capacidades adaptativas del Sistema Nervioso, tanto para las actividades cotidianas como el aprendizaje en cualquiera de sus formas, como para enfrentar situaciones de agresión o daño al sistema, resistir y recuperar funciones. Una extensa base empírica sugiere que estos mecanismos pueden ser afectados por factores afectivos (emoción, motivación).<sup>2</sup> Durante muchos años se consideró al sistema nervioso central (SNC) como una estructura funcionalmente inmutable y anatómicamente estática. El dogma 'no nuevas neuronas', insidiosamente extendido, significó también en todo ese tiempo: no nuevas conexiones. El sistema, una vez concluido su desarrollo embrionario, era una entidad terminada y definitiva, mutable sólo por lesión o degeneración e irreparable por su propia naturaleza. Ramón y Cajal escribió en su obra Degeneración y regeneración en el sistema nervioso: '...la especialización funcional del cerebro impone a las neuronas dos grandes lagunas: incapacidad de proliferación e irreversibilidad de la diferenciación intraprotoplasmática. Es por esta razón que, una vez terminado el desarrollo, las fuentes de crecimiento y regeneración de los axones y dendritas se secan irrevocablemente. En los cerebros adultos las vías nerviosas son algo fijo, terminado, inmutable. Todo puede morir, nada puede regenerarse'. Pero Don Santiago no sería el Maestro si no hubiera escrito al final del párrafo: 'Corresponde a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este cruel decreto. En los últimos 40 años, el dictamen ha cambiado radicalmente.'<sup>2</sup>

El rígido esquema de circuitos invariables, tanto en el número de sus unidades como en las conexiones entre ellas, ha sido sustituido progresivamente por un sistema en que la modificación dinámica de sus propiedades, en respuesta a cambios en su ambiente y sus ingresos, constituyen la noción fundamental para comprender sus extraordinarias propiedades. Esta nueva visión se sustenta en el concepto de la neuroplasticidad y es hoy un elemento unificador esencial para comprender procesos tan aparentemente diferentes como el aprendizaje y la recuperación de funciones tras una lesión.<sup>2-3</sup>

De acuerdo con esta concepción, el SNC es un producto nunca terminado, es el resultado, siempre cambiante y cambiante, de la interacción de factores genéticos y epigenéticos.<sup>3</sup>

Tal vez la importancia de la concepción neuroplástica del SNC radique en la nueva mentalidad que impregna actualmente el amplio espectro de las Neurociencias, tanto experimentales como aplicadas. Del fatalismo del '*nada puede hacerse*' se transita hoy aceleradamente hacia la búsqueda y ensayo constante de nuevas formas de estimular los cambios plásticos que permitan la restauración de funciones alteradas por traumas,

accidentes vasculares o enfermedades degenerativas, no sólo por la sustitución, sino buscando también la recuperación de las áreas dañadas. Comienza a constituirse una Neurología Restaurativa que ha de ser, sin duda, la Neurología del nuevo siglo.<sup>4</sup>

Es de gran importancia abordar el tema de la plasticidad sináptica y su relación con el deterioro funcional en diversas afecciones neurológicas, como es el caso del autismo, trastorno del neurodesarrollo caracterizado por alteración de la interacción social, la comunicación verbal y no verbal y el comportamiento restringido y repetitivo, de ahí el planteamiento de la siguiente interrogante: **¿Podrá ser el mecanismo de neuroplasticidad una ventana de oportunidad para tratar el autismo?**

### **Objetivo General:**

Describir el mecanismo de neuroplasticidad como una nueva oportunidad para el tratamiento de pacientes autistas.

### **Objetivos Específicos:**

Describir los diferentes tipos de mecanismos de plasticidad neuronal

Describir los procesos de plasticidad neuronal en distintas regiones del SNC

Identificar las bases neurobiológicas y estructurales del autismo

### **Desarrollo**

#### **Mecanismos de la neuroplasticidad**

Los mecanismos de la neuroplasticidad son muy diversos y pueden abarcar desde modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones y formación de nuevas sinapsis, hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores. La regeneración, formación de colaterales axónicas y de nuevas sinapsis, constituye la base de la reorganización y recuperación de funciones perdidas por daño a las neuronas.<sup>5</sup>

#### **Mecanismos celulares de la neuroplasticidad**

Plasticidad por crecimiento:

Regeneración axonal: Desde el siglo pasado se conoce que los axones del sistema nervioso periférico pueden regenerarse por crecimiento a partir del cabo proximal. Ello no ocurre en el SNC de los mamíferos, aunque sí en vertebrados más primitivos. Al parecer, la ausencia de regeneración no se debe a una incapacidad esencial de las neuronas centrales, por cuanto cerca de las neuronas dañadas se encuentran signos de regeneración abortiva, llamada gemación (sprouting) regenerativa. Existen evidencias de que la mielina central y los oligodendrocitos que la producen contienen sustancias que

inhiben la regeneración axonal.<sup>5</sup>

Colateralización o gemación colateral: Una forma bien estudiada es la llamada colateralización o gemación (sprouting) colateral. La colateralización se diferencia de la regeneración en que el crecimiento ocurre a expensas de axones sanos, que pueden provenir de neuronas no afectadas por la lesión o de ramas colaterales de los mismos axones dañados que la lesión no llegó a afectar. Aunque suele distinguirse esta segunda variante con el nombre de efecto de poda (pruning), los mecanismos de ambas formas de crecimiento axonal colateral parecen ser muy similares a pesar de agentes diferentes los inician.<sup>6</sup>

La colateralización puede ocurrir a partir de axones del mismo tipo de los dañados (colateralización homotípica) o de otro tipo (colateralización heterotípica). El proceso de colateralización normalmente concluye con la formación de nuevas sinapsis que reemplazan a las que se han perdido por la degeneración retrógrada de los axones destruidos.<sup>6-8</sup>

En este modelo, los primeros signos de crecimiento de colaterales axónicas aparecen seis días después de la lesión y son muy intensos en la segunda y tercera semana. Los agentes que inician este crecimiento no se conocen con precisión y se han formulado varias hipótesis, no alternativas, que podrían desencadenar procesos de colateralización:<sup>7</sup>

- Especializaciones post-sinápticas vacantes. Los axones sobrevivientes tras la degeneración de los cabos distales de las fibras transectadas detectan la presencia de **'plazas vacantes'** y ello estimula su crecimiento.<sup>7</sup>
- Ausencia de inhibición competitiva. La densidad de inervación de una neurona podría estar controlada por señales inhibitorias que limitan el crecimiento axonal. La pérdida de una cantidad sustancial de terminales eliminaría este freno al crecimiento axonal.<sup>7</sup>
- Cambios en la actividad sináptica. La pérdida de aferentes altera la actividad de las neuronas. Ello, a su vez, podría conducir a la liberación de factores tróficos del crecimiento axonal.<sup>8</sup>
- Presencia de terminales en degeneración. Las terminales que degeneran liberan sustancias que estimulan la colateralización.<sup>8</sup>
- Las células gliales que fagocitan los axones degenerados liberan factores tróficos que estimulan el crecimiento colateral. La acción cooperativa de varios de los factores antes enunciados contribuye a crear lo que se ha dado en llamar un ambiente promotor de crecimiento que pone en marcha la gemación y extensión de los axones o ramas

intactas.<sup>8</sup>

El proceso de colateralización, seguido de la formación de nuevos contactos sinápticos, puede desempeñar un papel muy importante en la recuperación de funciones perdidas como consecuencia de lesión o en el retraso de la aparición de trastornos manifiestos en las enfermedades neurodegenerativas.<sup>9</sup> Si la colateralización es homotípica, su valor restaurativo resulta evidente, pero aun una colateralización heterotípica puede ser beneficiosa. Primero, porque la presencia de fibras aferentes es necesaria para el mantenimiento dendrítico; y, por otra parte, la colateralización heterotípica puede contribuir al equilibrio excitación-inhibición y con ello a una restauración parcial de la función neural.<sup>9</sup>

Sinaptogénesis reactiva: El brote y extensión de nuevas ramas axónicas serían totalmente inútiles si no culminasen con la formación de nuevos contactos sinápticos. La sinaptogénesis reactiva es parte indisoluble de un solo proceso que comienza con la colateralización y concluye con la formación de nuevos contactos funcionales.<sup>10</sup>

En zonas como la corteza cerebelosa o el núcleo geniculado, donde no ocurren procesos de colateralización, las dendritas muestran dos tipos de respuesta a la desaferentización: un proceso de axonización, en el cual aparecen en las dendritas especializaciones presinápticas y formación de sinapsis dendrodendríticas; o, en su defecto, las dendritas sufren un proceso de atrofia gradual que conduce al incremento relativo de la densidad de inervación a expensas de los axones sobrevivientes, no colateralizados. Ambos fenómenos contribuyen a cierta recuperación funcional, a pesar de la ausencia de colateralización.<sup>10</sup>

Neurogénesis: La producción de nuevas células nerviosas en el cerebro adulto se ha demostrado en todas las clases de vertebrados. En roedores se conocen dos áreas donde la neurogénesis se mantiene activa hasta edades muy avanzadas de la vida: la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales y el giro dentado del hipocampo.<sup>11</sup>

Las células progenitoras son capaces de generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, y su diferenciación parece controlada por señales ambientales que incluyen al ácido retinoico, a la adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y factores tróficos. La depleción de serotonina reduce la producción de células nerviosas en el giro dentado y la ZSV, y lo mismo ocurre por deficiencia en hormonas tiroideas. El establecimiento de circuitos aberrantes significa que las nuevas neuronas pueden formar sinapsis, a lo cual contribuye la expresión de moléculas de adhesión como la NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule). Un hallazgo interesante es el hecho de que ratas viejas que

habitan en un ambiente complejo muestran un incremento de la neurogénesis.<sup>9</sup>

Las células nerviosas recién formadas pueden migrar a regiones distantes, lo que añade un posible valor terapéutico a este interesante mecanismo. Una comunicación reciente va más allá al proponer que neuronas ya diferenciadas pueden recuperar sus capacidades mitóticas si se colocan en un ambiente adecuado. Se trata de un único estudio in vitro que debe ser confirmado, pero extraordinariamente provocativo.<sup>11</sup>

Aunque no está resuelta la controversia sobre si existe neurogénesis en el cerebro adulto de los primates, es indudable que poder modular la formación de nuevas células nerviosas es una promesa de enormes potencialidades para la Neurología Restaurativa, tanto para la recuperación in situ de neuronas perdidas, como para el trasplante de células precursoras en zonas dañadas.<sup>12</sup>

#### Plasticidad funcional

Plasticidad sináptica: Las sinapsis son especializaciones anatómicas y funcionales mediante las cuales la información, que circula en forma de pulsos eléctricos, es transferida de una neurona a otra. Las características funcionales de estas estructuras y los mecanismos de suma espacial y temporal que realizan las neuronas post-sinápticas son la base de las propiedades integradoras del sistema nervioso. <sup>12</sup>

La importancia de las sinapsis en los procesos de almacenamiento de información se ha postulado desde la época de Ramón y Cajal y más recientemente en los trabajos de Hebb y Matthies. **Estos modelos "conectivistas" de la memoria predicen cambios en la eficacia** de la transmisión sináptica, en los circuitos neuronales implicados en la adquisición de nuevos contenidos de memoria. Atribuyen, por lo tanto, propiedades plásticas a las sinapsis y rompen con los conceptos primitivos que consideraban a las sinapsis inmutables en sus propiedades funcionales, como puntos de soldadura entre los componentes de un circuito eléctrico. <sup>13</sup>

#### Formas de plasticidad

Las capacidades plásticas de las conexiones sinápticas pueden expresarse de formas diversas por su duración y por los mecanismos implicados. Existen mecanismos que conducen a cambios transitorios, del orden de milisegundos a minutos, de la eficacia sináptica. La facilitación o inhibición por pulsos pareados y la llamada potenciación postetánica son ejemplos de estas formas efímeras de plasticidad, que parecen depender de la acumulación de  $Ca^{2+}$  residual en la terminal presináptica; asimismo, su duración es limitada por los mecanismos de tampón que reducen la concentración de este ion.<sup>13-14</sup> Sin embargo, existen formas mucho más duraderas de plasticidad sináptica. En 1973, se

publicaron dos artículos simultáneos en el Journal of Physiology (Londres), en los que se describía un fenómeno de modificación a largo plazo de la eficacia de la transmisión sináptica. Este fenómeno se ha llamado potenciación a largo plazo (LTP, del inglés Long-Term Potentiation) y se considera, hasta hoy, como el mejor modelo de cambio funcional en la conectividad sináptica dependiente de la actividad. Desde su descubrimiento se le vinculó a los procesos de memoria, aunque en la actualidad se propone también como un mecanismo importante en la maduración funcional de las sinapsis y en los procesos de remodelación que conducen a la recuperación de funciones perdidas como consecuencia de lesiones o trastornos degenerativos.<sup>14</sup>

La plasticidad sináptica a largo plazo puede también expresarse en una disminución de la eficacia en la transmisión. Si el cambio se produce en una población previamente potenciada, suele llamársele despotenciación, en otro caso se denomina depresión a largo plazo (LTD, del inglés Long-Term Depression). La LTP y la LTD pueden ocurrir en las mismas sinapsis dependiendo de la frecuencia de estimulación utilizada. Frecuencias bajas, entre 1 y 5 Hz, conducen a LTD, mientras que frecuencias mayores de 25 Hz producen LTP [1]. En ambos casos se ha probado la participación de receptores de tipo NMDA y corrientes de  $Ca^{2+}$  a la terminal post-sináptica. En el caso de la LTP, ello conduce a la activación de proteinocinasas, mientras que en la LTD, donde el incremento de  $Ca^{2+}$  es menor, se activan fosfatasa que tienen una función antagónica. Aunque ambos fenómenos, en interacción dinámica, parecen implicados en los procesos de memoria, nos ocuparemos en lo sucesivo de la LTP cuya importancia funcional y mecanismos están mejor estudiados.<sup>14-16</sup>

Mecanismos de la LTP: La LTP fue descrita inicialmente en el hipocampo. Si bien hoy sabemos que no es un fenómeno exclusivo de las sinapsis de esta estructura cerebral, la mayoría de los estudios acerca de los mecanismos de la LTP se han realizado en las sinapsis del giro dentado y de la región 1 del cuerno de Ammon (CA1). Por esa razón, describiremos a continuación los mecanismos de la LTP en estas poblaciones y después comentaremos la LTP en otras regiones del SNC.<sup>14</sup>

Receptores glutamatérgicos. Existen dos tipos fundamentales de receptores glutamatérgicos. Los receptores ionotrópicos forman canales iónicos y son responsables de la despolarización de la membrana post-sináptica. El otro tipo son los llamados receptores metabotrópicos. Los receptores AMPA/kainato son los responsables de la transmisión sináptica normal, pues median corrientes de sodio que despolarizan la membrana post-sináptica. Sin embargo, cuando el nivel de despolarización alcanza un

valor umbral en presencia de glutamato, se produce la activación de los receptores de tipo NMDA. Los receptores AMPA son importantes porque posibilitan la activación NMDA, como indican estudios recientes en mutantes carentes de estos receptores, y también porque el resultado final de todos los procesos celulares implicados en la LTP podría ser el aumento en la densidad de estos receptores.<sup>15</sup>

Papel del calcio. La entrada de calcio en la terminal post-sináptica es condición necesaria para iniciar los procesos de potenciación sináptica. El ingreso de  $Ca^{2+}$  se realiza normalmente por los ionóforos NMDA. Este ion, como segundo mensajero, media todas las formas de plasticidad sináptica a largo plazo, LTP y LTD. La diferencia parece depender de la cantidad de calcio que penetra y, por consiguiente, del incremento en su concentración intracelular. Si el incremento sobrepasa un nivel umbral, lo que normalmente ocurre con estimulación de alta frecuencia, el  $Ca^{2+}$  conduce a la activación de proteinocinasas que son responsables, por una parte, de mantener transitoriamente el estado de respuesta incrementada y, por otra, de activar procesos de transcripción/traducción que conducen a la estabilización del cambio sináptico.<sup>15-16</sup>

Proteinocinasas. La adición de grupos fosfato a las proteínas es un importante mecanismo de regulación de su función. Esta función está a cargo de enzimas especiales conocidas como proteinocinasas. Existen dos grandes grupos de proteinocinasas según el residuo aminoacídico blanco de la fosforilación: las tirosinocinasas (como es el caso de los receptores de neurotrofinas) y las serina<sup>^</sup>-treoninaproteinocinasas. La PK-II es activada por iones de  $Ca^{2+}$  y calmodulina por lo que también es llamada Ca-CamK-II. Se han encontrado resultados coincidentes en ratones mutantes carentes de la subunidad alfa de la PK-II, lo que demuestra la importancia de una activación temprana de la PK-II para el mantenimiento de la LTP. Todas estas evidencias indican que la activación de la PKC también es necesaria para el mantenimiento de la potenciación. Estudios farmacológicos demuestran la participación de receptores metabotrópicos, pero no NMDA, en la activación de la PKC. Una alternativa que progresivamente gana importancia es la necesidad de refuerzo heterosináptico por terminales no glutamatérgicas con función metabotrópica. La proteinocinasa A (PKA), también llamada AMPc dependiente porque requiere de este nucleótido para ser activada, es el miembro más antiguo de la familia de las proteinocinasas. Las evidencias que vinculan a la PKA con la LTP son más recientes y apuntan a su participación en fases aún más tardías de la cadena de eventos. Si bien la PKA puede influir sobre la eficacia sináptica modulando por fosforilación canales iónicos pre y post-sinápticos, su principal contribución a los procesos

de plasticidad parece relacionado con su acción como activador de expresión génica y síntesis de proteínas. Las proteinocinasas aparecen como mediadores importantes de diferentes fases de la LTP que actúan localmente en las sinapsis activadas, así como en mecanismos de regulación nuclear.<sup>13-17</sup>

**Síntesis de proteínas.** Las primeras comunicaciones que vinculan la LTP con la síntesis de proteínas demostraron que antibióticos, como la anisomicina, bloqueadores de la síntesis de estas macromoléculas, no afectan la inducción inicial del fenómeno plástico pero limitan su duración a unas 4-6 horas. Estos estudios dieron origen al concepto de que la LTP se desarrolla en fases dependientes de mecanismos moleculares diversos, como la memoria. Ha resultado muy difícil identificar qué proteínas particulares son sintetizadas tras la inducción de la LTP, dada la multiplicidad de proteínas que son activadas como resultado de la activación nuclear. Se ha calculado que existen entre 500 y 1.000 genes relacionados con la plasticidad, lo que sin dudas dificulta la identificación de esos agentes. No obstante, trabajos recientes apuntan a un incremento en el número de receptores glutamatérgicos post-sinápticos, particularmente de tipo AMPA. Un problema derivado de la relación LTP-síntesis de proteínas es su distribución. La LTP es específica y sólo las sinapsis activadas se potencian. ¿Cómo reconocen las proteínas responsables del cambio plástico aquellas sinapsis que fueron previamente activadas? Frey y Morris han demostrado recientemente que la inducción de la LTP en una sinapsis no sólo aumenta temporalmente su eficacia de transmisión por cambios locales (p. ej., fosforilación de receptores AMPA), sino que establece en ella una marca temporal que sirve de señal de identificación para las proteínas responsables del cambio duradero de conectividad (p. ej., inserción de nuevos receptores AMPA). La naturaleza molecular de la marca sináptica se investiga actualmente.<sup>15-18</sup>

**Cambios morfológicos.** Los mecanismos antes citados explican la LTP en términos de modificaciones moleculares que conducen a cambios funcionales. El incremento de espinas dendríticas cortas y gruesas después de la potenciación podría ser expresión de este fenómeno. La participación en la LTP de moléculas de adhesión, como la NCAM, que sirven de guía para el crecimiento axonal, o de proteínas presinápticas como la SNAP-25 como parte de la intensa síntesis proteica relacionada con la LTP, son compatibles con la idea de que respuestas de diferenciación y proliferación puedan participar en la LTP. Estos hallazgos permiten suponer que la sinaptogénesis podría ser la base de las fases más tardías de la LTP (días, semanas). La sucesión de mecanismos implicados en el sustento temporal de la LTP demuestra la estrecha imbricación de los mecanismos

neuroplásticos. Comienza por cambios en el área funcional y culmina con procesos de crecimiento. En su aparente diversidad y complejidad, este universo fenomenológico es uno, simple y parsimonioso.<sup>18</sup>

Cambios presinápticos. Puede lograrse mayor eficacia sináptica mediante:

1. El aumento de la cantidad de neurotransmisor liberado por la terminal presináptica.
2. El aumento de la afinidad de los receptores post-sinápticos por el neurotransmisor.
3. El aumento de la densidad de los receptores post-sinápticos<sup>17</sup>

Estos cambios sostienen la hipótesis de que el sodio ejerce una acción moduladora sobre los procesos de plasticidad sináptica. Otras aminas biógenas como la serotonina o la histamina también muestran efectos moduladores sobre la LTP. Todas estas aferencias, colinérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas, etc., ejercen sus efectos a través de la PKA. De este modo, la activación de aferentes glutamatérgicas de origen cortical (instructivas) induce procesos de plasticidad en el hipocampo que son facilitados por aferentes de origen subcortical (moduladoras); un posible ejemplo de cómo interactúan, a nivel celular, el intelecto y las emociones. <sup>13-15</sup>

### Plasticidad sináptica y memoria

Se ha considerado a la LTP no sólo como una forma de plasticidad sináptica, sino también como un modelo celular de memoria. Realmente, no existe una prueba definitiva y concluyente, pero muchas evidencias coinciden en indicar que dicha relación es verdadera. Para demostrar que la LTP es un mecanismo celular de memoria se han intentado diversas estrategias. Una de ellas, la saturación, se basa en el siguiente razonamiento: si la LTP es la base funcional de la memoria, inducir una LTP saturada en el hipocampo debe impedir la adquisición de nuevos contenidos de memoria. Los resultados han sido contradictorios. Una aproximación correlacional ha sido, hasta ahora, más fructífera; utilizando la estimulación de la vía perforante como estímulo condicionado en una prueba de evitación activa, se encontraron cambios sinápticos similares a la LTP sólo en aquellos animales que aprenden bien la prueba. La PK-II también interviene en la formación de nuevos trazos de memoria, según demuestran los resultados de trabajos con mutantes deficientes de esta enzima. Finalmente, se han encontrado cambios en la morfología de las sinapsis hipocampales, similares a los que ocurren en la LTP después del entrenamiento. Estas coincidencias entre los mecanismos de la memoria y la plasticidad sináptica sustentan la convicción de que existe una relación funcional entre ambos procesos y validan los modelos conectivistas de aprendizaje.<sup>13-16</sup>

Plasticidad funcional en otras regiones cerebrales: Los mecanismos de plasticidad sináptica funcional que acabamos de describir en el hipocampo no son exclusivos de esta estructura. Fenómenos de tipo LTP o LTD se han documentado experimentalmente en otras regiones del SNC. <sup>12</sup>

#### Plasticidad cortical

El estudio de potenciales de campo inducidos por estimulación de la sustancia blanca subyacente ha demostrado LTP en diversas regiones corticales. Las neuronas en la corteza muestran dos patrones de organización; un patrón laminar clásico que queda determinado prenatalmente y una organización funcional de tipo columnar que se desarrolla posnatalmente a partir de la estimulación que recibe según la experiencia particular del individuo. El desarrollo de remodelaciones neuroplásticas puede modificar la representación cortical de funciones. En un interesante estudio se comprobó que la reorganización de la corteza auditiva por estímulos acústicos se potenciaba de forma significativa cuando se apareaba con estimulación eléctrica del núcleo basal magnocelular, proveedor de inervación colinérgica a la corteza. Ello indica que los mecanismos de plasticidad cortical, tal como describimos para la LTP hipocampal, son también modulables por señales metabotrópicas subcorticales; una analogía que confirma la universalidad de los mecanismos de neuroplasticidad. Las capacidades plásticas corticales disminuyen con la edad, sobre todo en las áreas cerebrales primarias, pero siempre se conserva algún grado de plasticidad, especialmente en las áreas asociativas. Al margen de las implicaciones terapéuticas de este hecho, esta diferencia podría contribuir a resolver la vieja disputa entre localizacionistas y antilocalizacionistas. El cierre aparente de las capacidades neuroplásticas corticales ha dado origen al concepto de los períodos críticos del desarrollo después de los cuales se pierde la posibilidad de modificación funcional. Los períodos críticos no son absolutos y pueden reabrirse cuando se activan mecanismos neuroplásticos. Aunque no se conocen con exactitud los agentes moduladores, existen evidencias de que los receptores glutamatérgicos post-sinápticos también son importantes en esta función. El estudio de los determinantes celulares y moleculares de los períodos críticos es un objetivo importante de la Neurología Restaurativa. <sup>17-19</sup>

#### Plasticidad en otras estructuras

También se ha descrito LTP en la amígdala. La estimulación eléctrica de núcleos talámicos produce potenciales evocados en la región lateral de la amígdala; esta aferencia desarrolla una LTP relacionada con el desarrollo de reacciones de miedo

condicionado y podría constituir la base de una memoria emocional.

En el cerebelo se han descrito fenómenos plásticos de tipo LTD relacionados con el aprendizaje motor dependientes de receptores metabotrópicos y que pueden conducir a cambios morfológicos en las dendritas de las células estrelladas. La LTP constituye la forma normal de plasticidad dependiente del uso en el estriado, en el accumbens (donde depende de receptores NMDA) y en la médula espinal. <sup>17</sup>

## **Autismo**

El autismo es altamente heredable, pero la causa incluye tanto factores ambientales como susceptibilidad genética. En casos raros, el autismo está fuertemente asociado con agentes que causan defectos de nacimiento. Las controversias rodean a las otras causas ambientales propuestas; por ejemplo, las hipótesis de vacuna son biológicamente implausibles y han sido refutadas por estudios científicos. Los criterios de diagnóstico requieren que los síntomas se hagan evidentes en la primera infancia, típicamente antes de los tres años.<sup>8</sup> El autismo afecta el procesamiento de información en el cerebro alterando cómo las células nerviosas y sus sinapsis se conectan y organizan; cómo ocurre esto, no está bien esclarecido. Es uno de los tres trastornos del espectro autista (TEA); los otros dos son el síndrome de Asperger, que carece de retrasos en el desarrollo cognitivo y del lenguaje, y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE), que se diagnostica cuando no se cumplen la totalidad de los criterios para el autismo o el síndrome de Asperger.<sup>13</sup>

### Bases neurobiológicas

Se han encontrado dos genes relacionados con el autismo que también están relacionados con la epilepsia, el SNC1A causante del síndrome de Dravet y el PCDH19 que provoca el síndrome EFMR también llamado JubergHellman. También se han encontrado deleciones de pérdida de PCDH 10 que han sido relacionadas directamente con trastornos del espectro autista "autismspectrumdisorders" (ASD).<sup>13</sup>

Recientemente se ha descubierto otro gen más implicado en el desarrollo del autismo y la asociación entre la epilepsia y el autismo, ya se conocen dos genes, en 2001 se encontró el SNC1A, en 2009 se descubrió la relación con el PCDH19 y en abril de 2011 se ha encontrado el SYN1 en una familia canadiense.<sup>13</sup>

Otras investigaciones han descubierto que la hormona oxitocina podría jugar papel relevante en la aparición del autismo. En el cerebro, la hormona oxitocina parece estar involucrada en el reconocimiento y establecimiento de relaciones sociales y podría estar involucrada en la formación de relaciones de confianza y generosidad.<sup>13</sup>

## Causas estructurales

Los estudios de personas autistas han encontrado diferencias en algunas regiones del cerebro, incluyendo el cerebelo, la amígdala, el hipocampo, el septo y los cuerpos mamilares. En particular, la amígdala e hipocampo parecen estar densamente poblados de neuronas, las cuales son más pequeñas de lo normal y tienen fibras nerviosas subdesarrolladas. Estas últimas pueden interferir con las señales nerviosas. Otra de las características encontradas es que el niño diagnosticado con autismo puede presentar un subdesarrollo de "las neuronas espejo", incluso algunos expertos afirman que carecen de ella, dicha ausencia o subdesarrollo provoca un descenso metabólico y funcional en el lóbulo frontal, provocando un descenso estructural particularmente en la zona donde se halla "la teoría de la mente".<sup>14</sup>

## Tratamiento

No existe por ahora un tratamiento que cure el autismo. En la actualidad el tratamiento preferido está basado en el análisis conductual aplicado (Applied Behavior Analysis o ABA), puesto que estudios científicos e independientes han demostrado su utilidad para elevar el nivel de funcionamiento de los niños con comportamientos autistas. Se cree que un inicio temprano de la terapia y la intensidad del mismo mejora las probabilidades de aumentar el nivel de funcionamiento. Los niños pueden llegar, con cursos intensivos tempranos e individualizados de este tratamiento, a hablar, leer, escribir etc. El sistema CABAS (Comprehensive application of behavior analysis to schooling, -en español: Aplicación comprensiva del análisis del comportamiento a la enseñanza) es un sistema cibernético de enseñanza, propuesto por el doctor Douglas Greer del Columbia University Teachers' College, que se individualiza en cada alumno.<sup>13</sup>

## **Una ventana de oportunidad para tratar el autismo**

La actividad neuronal temprana tras el nacimiento es crucial para la adecuada formación del cuerpo caloso. La conexión entre los dos hemisferios del cerebro, que se conforma a través del cuerpo caloso, es esencial para el correcto desempeño de las funciones superiores del cerebro. Los trastornos del espectro autista (TEA) y otras enfermedades relacionadas con el neurodesarrollo se han asociado a defectos del cuerpo caloso, lo que sitúa a este tracto axonal como un inmejorable punto de partida en la búsqueda de estrategias terapéuticas. Ese es, precisamente, el objetivo del estudio que ha publicado en "**Neuron**" un grupo de investigadores del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB-CSIC).<sup>13</sup>

La obtención de una terapia farmacológica para el autismo no es tan inalcanzable como a

veces se ha dado a entender. Así lo cree Marta Nieto, investigadora del CNB y directora del trabajo: **“Es un tema que hay que tratar con cuidado para no generar falsas esperanzas, pero lo que nuestros estudios sugieren es que, conceptualmente, existe una posible estrategia farmacológica para restaurar las conexiones del cerebro; las del cuerpo calloso y, probablemente, otras también”, ha explicado la investigadora a Diario Médico.**<sup>14</sup>

El estudio, llevado a cabo con un modelo murino, muestra que la actividad neuronal durante los primeros días tras el nacimiento, orquestada por la expresión del factor de transcripción **Cux1, es esencial para que el cuerpo calloso se forme correctamente. “Es la primera evidencia directa de que los factores de transcripción se coordinan con la actividad eléctrica temprana durante el desarrollo para formar el circuito estructural”.**<sup>14</sup>

**Cuando se inactivó ‘Cux1’** en embriones de ratón, el resultado fue una actividad eléctrica anómala que impidió que las neuronas se conectasen a través del cuerpo calloso. Nieto explica la forma en que ese factor de transcripción favorece la conexión entre los **hemisferios cerebrales: “Es una regulación directa. Hemos visto que Cux1 tiene sitios de unión en los genes de los canales de potasio dependientes de voltaje (Kv1) -en dos de ellos en concreto- y activa directamente la transcripción”.**

Los canales de potasio regulan la excitabilidad, es decir, el disparo de la neurona. De **esta manera, “la conexión con el otro hemisferio dependerá de si ese disparo es correcto o no”.**<sup>14</sup>

El autismo se entiende cada vez más como una enfermedad de la plasticidad. Es más, los pocos genes que se han asociado a este trastorno convergen en las vías de plasticidad. <sup>14</sup> Cuando los científicos inactivaron el gen Cux1 en embriones de ratón, las neuronas dejaron de expresar en sus membranas canales de potasio Kv1. El resultado era una actividad eléctrica anómala y, como consecuencia, las neuronas eran incapaces de formar la conexión a través del cuerpo calloso. Se sabe que, en el cerebro adulto, cada neurona tiene su actividad característica, un código que le sirve para comunicarse con otras células del circuito. Esto demuestra que, ya durante el proceso de formación del circuito, la actividad propia de cada neurona contiene información que determina con qué otras neuronas va a ser capaz de conectarse.<sup>13-14</sup>

Posible estrategia

Pero el estudio muestra algo todavía más importante: que si tras el nacimiento se recupera la función de esos canales de potasio restituyendo el factor de transcripción que faltaba, el cerebro es capaz de reconectarse correctamente. No obstante, esa

restauración de las funciones perdidas solo puede llevarse a cabo durante un tiempo limitado; es una ventana de oportunidad **un tanto estrecha**. **“En ratón, ese periodo es breve, pero es casi un tercio del periodo posnatal en el que se produce la formación del cuerpo calloso. Y lo que queremos es alargarlo”**.<sup>13</sup>

Los investigadores consideran que podrían alcanzar ese objetivo restaurando los programas genéticos que están detrás del factor de transcripción. Pero para dar con una **solución habrá que entender bien por qué es tan limitado el margen de actuación**. **“Se sabe que existen periodos de oportunidad en los que los circuitos cerebrales se recablean para poder optimizarse frente a estímulos externos. Pensamos que se tienen que cerrar porque, si no, nos estaríamos recableando continuamente y no podríamos tener memoria ni comportamientos estereotipados, ni finalizarnos como personas. Necesitamos consolidarnos. Es decir, el sistema nervioso tiende a conservar la homeostasis porque la necesita para sus funciones”**. **Y ahí es donde entra en juego la plasticidad: “En el cierre del periodo crítico hay una serie de mecanismos que determinan que las neuronas pierdan plasticidad y pensamos que esos mecanismos son los que nos impiden reconstituir el cerebro más allá de esa ventana”, concluye Nieto**.<sup>20</sup>

También parece jugar un papel crucial la excitabilidad de las neuronas que se van a conectar. **“Es posible que, si manipulamos esa excitabilidad tanto de la neurona que va a disparar y a formar la conexión como de la neurona diana-, consigamos extender ese periodo crítico”**.<sup>14</sup>

Otros trastornos

Nieto estima que la deficiencia de Cux1 puede convertirse en un modelo murinoválico de autismo. Su grupo va a seguir investigando la función de los factores de transcripción, concretamente Cux1 y Cux2, en la especificación de tipos neuronales. La exploración de la diferenciación neuronal tiene implicaciones en patologías tan diversas como los trastornos del espectro autista o la esquizofrenia. En esa búsqueda científica, la plasticidad se ha convertido en una compañera de viaje indispensable. De hecho, declara **Nieto, “el autismo se entiende cada vez más como una enfermedad de la plasticidad. Es más, los pocos genes que se han asociado a él convergen en las vías de plasticidad en el cerebro”**.<sup>19-20</sup>

**Se trata de una capacidad que está afectada en múltiples enfermedades. “Pensamos que, en casos de neurodegeneración, potenciar la plasticidad en general, independientemente de que sea la causa o no de las pérdidas cognitivas y el daño en el sistema nervioso, puede convertirse en una vía terapéutica”**. **Se trataría, por lo tanto, de evocar la enorme**

plasticidad embrionaria y posnatal.<sup>20</sup> En el lado opuesto y volviendo a la infancia, "algunos casos de autismo se proponen como exceso de plasticidad. Según algunas teorías, las ventanas de plasticidad auditiva, visual, de reconocimiento de caras... están solapadas. En ese caos no se puede consolidar ni cerrar nada".<sup>20</sup>

## **Conclusiones**

- Los mecanismos de la neuroplasticidad son universales.
- Los mecanismos celulares y moleculares de los fenómenos neuroplásticos se clasifican en dos grandes grupos: plasticidad por crecimiento, donde se incluyen los mecanismos de regeneración axonal, colateralización y sinaptogénesis reactiva; y plasticidad funcional, que abarca cambios en la eficacia de la transmisión sináptica.
- Los mecanismos neuroplásticos muestran un alto grado de conservación filogenética y ontogenética.
- Los mecanismos neuroplásticos son importantes tanto en la génesis de trastornos y enfermedades del sistema nervioso, como en su reparación tras sufrir traumatismos y daños muy diversos.
- La plasticidad neuronal ocurre en diferentes regiones del SNC como: en la corteza cerebral y en el cerebelo.
- El autismo es altamente heredable, pero la causa incluye tanto factores ambientales como susceptibilidad genética.
- Las bases neurobiológicas del autismo muestran la existencia de dos genes relacionados el SNC1A y el PCDH19.
- En los pacientes autistas existen diferencias en algunas regiones del cerebro, incluyendo el cerebelo, la amígdala, el hipocampo, el septo y los cuerpos mamilares.
- La posibilidad de cura sería alargar el período posnatal cuando se produce la formación del cuerpo calloso, restaurando los programas genéticos que están detrás del factor de transcripción que codifica al gen Cux1.

## **Referencias Bibliográficas:**

1. Álvarez- Buylla A, Lois C. Neuronal stemcells in the brain of adult vertebrates. *StemCells (Dayt)* 2013; 13: 263-72.
2. Von Steinbüchel N, Pöppel E. Domains of rehabilitation: a theoretical perspective. *Behav Brain Res* 2003; 56: 1-10.
3. Nitta A, Hayashi K, Hasegawa T, Nabeshima T. Development of plasticity of brain function with repeated trainings and passage of time after basal forebrain lesions in rats. *J Neural Transm Gen Sect* 2007; 93: 46.
4. Fuxe K, Díaz R, Cintra A, Bhatnagar M, Tinner B, Gustafsson JA, et al. On the role of glucocorticoid receptors in brain plasticity. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 16: 239-58.
5. Hebb DO. *The organization of behaviour*. New York: Wiley & Sons; 2011. 6: 203-67.

6. Olson L. Regeneration in the adult central nervous system: experimental repair strategies. *Nat Med* 2016; 3: 1329-35.
7. Deller T, Frotscher M. Lesion-induced plasticity of central neurons: sprouting of single fibers in the rat hippocampus after unilateral entorhinal cortex lesion. *Prog Neurobiol*, New York: 2009; 53: 687-727.
8. Kapfhammer JP, Schwab ME. Inverse patterns of myelination and GAP-43 expression in the adult CNS: neurite growth inhibitors as regulators of neuronal plasticity. *J Comp Neurol* 2011; 340: 194-206.
9. Coltman BW, Earley EM, Shahar A, Dudek FE, Ide CF. Factors influencing mossy fiber collateral sprouting in organotypic slice cultures of neonatal mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 2014; 362: 209-22.
10. Bottjer SW, Arnold AP. Developmental plasticity in neural circuits for a learned behavior. *Annu Rev Neurosci* 2015; 20: 459-81.
11. Lim DA, Fishell GJ, Álvarez-Buylla A. Postnatal mouse subventricular zone neuronal precursors can migrate and differentiate within multiple levels of the developing neuraxis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012; 94: 14832-6.
12. López Planes J, Almaguer Melian W, Jas García J, Bergado Rosado J. Influencia de la frecuencia de estimulación sobre procesos de plasticidad sináptica en el giro dentado de la rata. *Arch Neurocién (Mex)* 1999; 4: 9-20.
13. Caronna EB, Milunsky JM, Tager-Flusberg H. «Autism spectrum disorders: clinical and research frontiers». *Arch Dis Child*, 2014, 93 (6): 518-23. [Artículo línea]; 7(2) <[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7\\_2\\_93/san/4203.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_2_93/san/4203.htm)> [consulta: 15 Dic 2016].
14. Ediciones Universidad de Salamanca (ed.). «Autismo». *Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico*. [Consulta: 15 Dic 2016].
15. Stefanatos GA. «Regression in autism spectrum disorders». *Neuropsychol Rev*, 2015. 18 (4): 305-19.
18. Goldani AA, Downs SR, Widjaja F, Lawton B, Hendren RL (2014). «Biomarkers in autism». *Front Psychiatry*, 2012, 5: 100.
19. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM (2005). «The etiology of autism». *Int J Dev Neurosci*, 2014, 23 (2-3): 189-99.
20. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J, Boorstein H, Herbert M, Fein D. «Can children with autism recover? if so, how?», *Neuropsychol Rev*; 2014, 18 (4): 339-66.