

XVIII CONGRESO SOBRE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO.
Valencia 4-5 Marzo 2016

**PLASTICIDAD NEURAL COMO MECANISMO COMÚN EN LOS
TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO**

Salvador Martínez

Catedrático de Histología y Anatomía Humana

Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández

Director. Laboratorio de Embriología Experimental del Instituto de Neurociencias.

UMH-CSIC

Alicante

RESUMEN

La plasticidad neuronal se puede definir como la capacidad de una neurona o red neuronal para modificarse funcionalmente o estructuralmente en respuesta a los cambios de su actividad. Durante el período postnatal, en la infancia y la adolescencia, la plasticidad neural es un mecanismo importante en el desarrollo y el refinamiento de circuitos. El número y el patrón de ramificación de las dendritas están estrictamente correlacionadas con la función de la neurona y de la geometría de las conexiones que recibe. El desarrollo de la morfología del árbol dendrítico adecuado depende de la interacción entre la programación genética y señales extracelulares, es decir de su entorno y de las conexiones que recibe. La formación de espinas sinápticas es también un proceso importante para la plasticidad estructural de las neuronas. Las espinas son diminutas protuberancias dendríticas donde se producen las sinapsis excitadoras (Figura 1). En trastornos del sistema nervioso, el mal funcionamiento de la plasticidad conduce a la morfología aberrante y/o a la alteración en el número de espinas dendríticas. Un signo característico de los procesos que cursan con discapacidad intelectual es la disminución en número y complejidad de las espinas dendríticas. Las alteraciones importantes en el número de neuronas, así como la formación y distribución de sus axones en los circuitos, son también posibles factores contribuyentes a problemas de función mental. Pero la mayoría de los trastornos del desarrollo neurológico producen trastornos de la plasticidad sináptica, en el que la alteración genómica provoca como resultado el desarrollo sináptico anormal (revisado

en Dierssen y Martinez, 2013). La acumulación de este desarrollo sináptico anormal por falta de mecanismos compensadores, con el tiempo conduce a una anomalía característica y consistente del comportamiento cognitivo (Zoghbi, 2003).

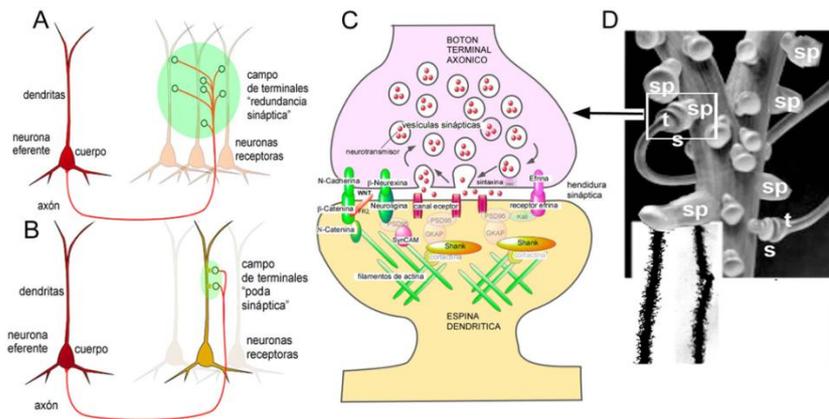


Figura 1: Proceso de plasticidad y refinamiento sináptico. A) Durante el desarrollo temprano hay una redundancia de terminales en las conexiones entre neuronal corticales; B) Refinamiento sináptico dependiente de la función (en la poda sináptica de la adolescencia y en la plasticidad sináptica). C) Estructura de una sinapsis excitatoria entre un botón terminal axónico y una espina dendrítica. Se han dispuesto diferentes moléculas que intervienen en el mantenimiento de la sinapsis y su desarrollo funcional (ver texto).

SINAPSIS Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Como se ha descrito, las neuronas están conectadas por sinapsis en redes complejas que regulan la actividad cerebral y el comportamiento de cada individuo a lo largo de su vida. Por esta razón, el desarrollo de circuitos se considera fundamental para la modulación de los procesos mentales. Las sinapsis son las unidades básicas de la conectividad neuronal y el intercambio de información en el cerebro. La transmisión sináptica requiere la función coordinada de estructuras altamente especializadas a ambos lados de la hendidura sináptica, en la que se implican orgánulos membranosos, el citoesqueleto celular y complejas redes de proteínas (Figura 1). Los receptores de neurotransmisores se localizan en la membrana postsináptica, asociados a través de estructuras proteicas a moléculas de señalización, y se deben alinear con precisión en la dendrita que los inerva, donde las vesículas presinápticas van a permitir la liberación regulada de los neurotransmisores. Si tenemos en cuenta que una neurona típica puede contener de 1.000 a 10.000 sinapsis, que cada sinapsis contiene más de 1.000 componentes de las proteínas (Bayes et al., 2011), y que las redes neuronales regularán los resultados del comportamiento de una manera dinámica, se hace evidente que la sinaptogénesis es un proceso altamente sensible a efectos positivos (plasticidad adaptativa) y negativos (toxicidad y deterioro en las conexiones).

Los complejos de multiproteínas en las sinapsis se organizan en redes moleculares que detectan y responden a patrones de actividad neural. Esta

organización de proteínas sinápticas media la plasticidad sináptica y los cambios dinámicos que ocurren durante la maduración del cerebro postnatal, contribuyendo a la especificidad sináptica, al establecimiento de vínculos específicos entre las células presinápticas y postsinápticas y el control de dónde y cuándo se forman o se destruyen las sinapsis (Siddiqui y Craig, 2011). Este proceso de sinaptogénesis está regulado por múltiples factores genéticos y epigenéticos, por lo que corre un alto riesgo de ser alterado, dando como consecuencia trastornos del neurodesarrollo.

Aunque en las dos últimas décadas se han descubierto varios genes cuyas mutaciones producen alteraciones sinápticas que cursan con discapacidad intelectual y trastornos neuropsiquiátricos, todavía estamos lejos de identificar el impacto de estas mutaciones en el desarrollo estructural del cerebro y la función neuronal. Un ejemplo destacado son las llamadas proteínas de organización sináptica, que incluyen complejos de adherencia celular y factores secretados (Betancur et al., 2009). Los complejos de adhesión sinaptogénica se componen de elementos presinápticos y postsinápticos que se unen a través de la hendidura, como es el caso de la neurexina presináptica (NRXN) con la neuroligin postsináptica (Figura 1). Tales complejos de la organización de hendidura sinápticas a menudo tienen una actividad bidireccional, produciendo un efecto inductivo de la diferenciación presináptica y postsináptica. Se están acumulando pruebas experimentales que muestran la contribución de neuroligina y variantes génicas de *NRXN1* con trastornos mentales tales como autismo, esquizofrenia y la discapacidad intelectual. De particular interés son los déficits de expresión del gen *SHANKS*, que implica directamente a la disfunción sináptica glutamatérgica tanto en el autismo y el síndrome de Asperger (Buxbaum, 2009). Otras proteínas también han sido bien documentadas por su papel en la plasticidad dependiente de experiencia, como las efrinas y sus receptores, o la familia de moléculas Wnt (Figura 1); por lo tanto también estas moléculas podrían ser buenos candidatos para los trastornos del neurodesarrollo (Attwood et al., 2012).

Patología de las espinas dendríticas

La función primaria de las espinas dendríticas es compartimentar las vías de señalización sinápticas y restringir la difusión de las moléculas en la región postsináptica. Las espinas dendríticas están formadas por filamentos de actina, lo que las hace altamente dinámicas, cuya morfología puede cambiar muy rápidamente ante cambios en la estimulación de la neurona, que induce la remodelación de su arquitectura (Figura 1). Durante el desarrollo del cerebro, la arborización y el crecimiento de las espinas dendríticas preceden a la formación de las sinapsis. El número y la morfología de las espinas puede cambiar drásticamente a medida que los

contactos sinápticos maduran. Esto ocurre como una respuesta a los impulsos nerviosos que llegan desde la neurona presináptica, que vehicula la actividad generada por la experiencia, y que fortalece las conexiones sinápticas inmaduras. Por el contrario, las sinapsis inactivas se debilitan y son finalmente eliminadas. La eliminación de espinas y el cambio de su morfología parece ser fundamental para establecer en la vida temprana los circuitos neuronales en función de la experiencia.

Ya hemos planteado que característica de muchos trastornos mentales que presentan una morfología anormal de las espinas dendríticas en diferentes áreas del cerebro. La primera relación entre los trastornos del neurodesarrollo (por ejemplo, la discapacidad intelectual) y las espinas aberrantes fue establecida por Purpura (1974) y mostró un aumento significativo de espinas delgadas y anormalmente largas sobre las dendritas de las neuronas corticales en niños con discapacidad intelectual. Más tarde, se ha demostrado que muchos procesos que cursan con discapacidad intelectual presentan alteraciones en la morfología y el número de sinapsis, y se han relacionado con mutaciones en las proteínas sinápticas implicadas directa o indirectamente en la estabilización de la estructura de las espinas, incluyendo: vías de señalización, reguladores epigenéticos, y la maquinaria de traducción del ARNm local en la sinapsis (Dierssen y Ramakers, 2006; Goellner y Aberle, 2012). La incapacidad para preservar la estructura de las espinas sinápticas (como ocurre en el Síndrome de X frágil) provoca profundas alteraciones en la formación de circuitos neuronales y puede alterar tanto el procesamiento de información, el aprendizaje y la memoria (Lott y Dierssen, 2010). Sin embargo, sigue estando abierta la cuestión de saber si este fenotipo en la espinas (por su carácter dinámico) es una causa o una consecuencia de la perturbación mental y si podemos usar esta función como un punto de referencia para investigar los efectos terapéuticos de las intervenciones farmacológicas.

Estudios de autopsia muestran que los pacientes con síndrome de Down empiezan su vida con una arquitectura neuronal aparentemente normal que progresivamente va sufriendo un proceso de degeneración, mostrando dendritas reducidas y cambios degenerativos con la edad (Dierssen y Martínez 2013). Las anomalías de la densidad sináptica y la longitud de las espinas está relacionado con el número de zonas de contacto sináptico. Varios genes candidatos en la región crítica del síndrome de Down están implicados en la plasticidad sináptica, con especial impacto en la función dendrítica y la plasticidad de las espinas dendríticas (Martínez, 2011). Entre ellos, DSCR1, DYRK1A o intersectin (ITSN1) pueden ser candidatos para explicar las alteraciones funcionales y estructurales de las espinas (Dierssen et al., 2012).

CONCLUSIONES

El desarrollo del cerebro es un proceso dinámico no lineal en el que las pequeñas diferencias iniciales pueden producir grandes efectos posteriores. El diseño básico del cerebro está regulado por los programas codificados en la información genética, así como por la actividad intrínseca de los circuitos neuronales. Los circuitos de conexión neuronal se refinan activamente por el medio ambiente, así como la interacción gen-ambiente. Esto se lleva a cabo de una manera sensible a patrones de tiempo, incluyendo cambios en el patrón temporo-espacial de la expresión génica y modificaciones epigenéticas que regulan la arborización y poda sináptica; así como la maduración funcional de los circuitos de neuronas. Esta es la base biológica de la capacidad de modificar el funcionamiento del cerebro mediante la aplicación de estímulos adecuados. El conocimiento de que ha sido la selección natural en proceso que ha permitido un desarrollo cerebral, en concordancia con el mundo exterior del que provienen los estímulos relevantes para la supervivencia, nos sugiere fuertemente que los estímulos ideales para nuestro cerebro son aquellos que reflejan de forma más precisa el ambiente normal (emocional, social y de actividad) que corresponde a cada época de nuestra vida (Martinez 2011).

La alteración en el desarrollo y la maduración de las conexiones neuronales es la hipótesis explicativa que está predominando en la patogénesis de las alteraciones en el neurodesarrollo, puesto que propone un nexo causal a un espectro de enfermedades como la esquizofrenia, el autismo y discapacidad intelectual. De forma paralela, desequilibrios de la excitación y la inhibición neuronal en los circuitos neuronales de determinadas regiones específicas podría ser responsable para algunas de las características clínicas propias de estos trastornos.

Bibliografia

- Attwood, B.K., Patel, S., et al. (2012). Ephs and ephrins: emerging therapeutic targets in neuropathology. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 44 : 578–581 .
- Bayes, A., van de Lagemaat, L.N., et al. (2011). Characterization of the proteome, diseases and evolution of the human postsynaptic density. *Nat. Neurosci.* 14 : 19–21 .
- Betancur, C., Sakurai, T., et al. (2009). The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neurosci.* 32 : 402–412 .
- Buxbaum, J.D. (2009). Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. *Dev. Clin. Neurosci.* 11 : 35–43 .
- Dierssen M. (2012) Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Dec;13(12):844-58. doi: 10.1038/nrn3314
- Dierssen M. and Martinez S. Neuropathology and synaptic alterations in neurodevelopmental disorders. In Caheney DS, Sklar P, Buxbaum JD, Nestler EJ, eds. *Neurobiology of mental illness*. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 980.
- Dierssen, M., and Ramakers, G.J. (2006). Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetics to neurobiology. *Genes Brain Behav.* 5 (Suppl 2): 48–60 .
- Goellner, B., and Aberle, H. (2012). The synaptic cytoskeleton in development and disease. *Dev. Neurobiol.* 72 : 111–125
- Lott, I.T., and Dierssen, M. (2010). Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 9 : 623–633 .
- Martinez, S (2011) ¿Qué sabemos de? El Síndrome de Down. Madrid. Catarata.
- Purpura, D.P. (1974). Dendritic spine “dysgenesis” and mental retardation. *Science* 186 : 1126–1128 .
- Siddiqui, T.J., and Craig, A.M. (2011). Synaptic organizing complexes. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21 : 132–143 .
- Zoghbi, H.Y. (2003). Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science* 302 : 826–830 .