

## **DESARROLLO Y PLASTICIDAD DEL CEREBRO**

Salvador Martínez

Instituto de Neurociencias UMH-CSIC. Alicante.

### **RESUMEN**

Las funciones mentales son el resultado de la actividad de las células neurales que conforman el cerebro. Conocer como se construye y madura el cerebro es fundamental para entender como funciona, y es el camino más adecuado para comprender los mecanismos de la actividad mental y la conducta humana. Así mismo, entender la función normal es una necesidad para explicar las anomalías que producen discapacidad intelectual (DI) y abordar un tratamiento adecuado de sus consecuencias. La especial riqueza funcional del cerebro depende del desarrollo de regiones cerebrales con tipos de neuronas característicos que establecen un patrón de conexiones mutuas. Esto requiere la articulación en el espacio y el tiempo de los procesos moleculares y celulares que construyen la estructura del sistema nervioso central (SNC).

Con el avance de la biología molecular y la secuenciación de genomas completos se están empezando a describir los mecanismos por los que la información genética regula los procesos básicos del desarrollo cerebral. Aproximadamente la mitad de las instrucciones de nuestro genoma se dedica a la construcción del cerebro. El patrón espacio-temporal de estas expresiones (es decir, cuando y donde se expresan los genes) genera una red de interacciones moleculares que, mediante mecanismos de activación y represión mutua, codifican la forma del embrión y de su cerebro. El desarrollo normal depende pues de la secuencia normal del código genético (de la información que está escrita en los genes) y del equilibrio de su expresión en cantidad, tiempo y espacio (de la lectura de la información).

Los trastornos de neurodesarrollo están asociados a anomalías funcionales que se manifiestan tempranamente en la vida, con la aparición de DI y retraso en el desarrollo psicomotor. Las causas de estos trastornos han sido parcialmente descritas, incluyendo anomalías por causas genéticas, tóxicas, infecciosas o por otras alteraciones (grandes prematuros). Datos epidemiológicos y un mejor conocimiento de las enfermedades del SNC, indican que algunos trastornos mentales, que aparecen en la infancia o adolescencia, también están originados por anomalías del desarrollo cerebral.

El desarrollo neurológico, entendido como el proceso que culmina con la madurez funcional, discurre desde la vida fetal hasta la adolescencia; incluyendo la poda sináptica que ocurre al inicio de la adolescencia y la mielinización que finaliza al

final de la pubertad. Al nacer, el cerebro inmaduro es influenciado por los estímulos ambientales que pueden modificar la expresión de los genes. Esta interacción gene-ambiente pueden ser el origen de anomalías funcionales que conlleven retraso psicomotor y DI, y también de enfermedades mentales como la esquizofrenia y los trastornos de espectro autista.

La plasticidad neural (o neuroplasticidad) es la capacidad biológica inherente y dinámica que tiene el sistema nervioso para modificar procesos básicos de su estructura y función como mecanismo de adaptación a variaciones del entorno, tanto fisiológicas como patológicas. Hablamos de neuroplasticidad del desarrollo a los cambios en los procesos de neurogénesis, migración celular, formación de contactos sinápticos y establecimiento de circuitos neuronales, que permiten construir un cerebro funcionalmente eficaz. El estado de continuo cambio y la fragilidad inicial de las estructuras en desarrollo hacen a los periodos embrionario y fetal especialmente plásticos. Aunque va disminuyendo la neuroplasticidad permanece a lo largo de toda nuestra vida, representada por la capacidad de modificar los contactos neuronales y los circuitos cerebrales en respuesta a nuevos aprendizajes y/o lesiones cerebrales. Se han descrito tres tipos de neuroplasticidad: del desarrollo (genera la estructura del cerebro en la vida embrionaria), adaptativa (dependiente de la experiencia y es básica para funciones como aprendizaje y memoria) y reactiva (que intenta compensar la pérdida de funciones neurales tras lesiones). Alteraciones en la neuroplasticidad, es decir del equilibrio necesario entre regulación genética (determinista) y la posibilidad de variación adaptativa, pueden producir anomalías funcionales del cerebro y ser el origen de enfermedades mentales del neurodesarrollo (alteraciones del espectro autista, discapacidad intelectual, epilepsia, etc.). Alteraciones que superan la capacidad compensadora de la neuroplasticidad reactiva producen anomalías estructurales y funcionales del cerebro, que tienen como consecuencia alteraciones en la función mental. Durante el desarrollo embrionario, las células progenitoras neurales (PN) van tomando decisiones que las hacen progresivamente menos competentes para desarrollar tipos celulares diferentes. Así, mientras que una PN joven puede producir neuronas o células gliales, conforme avanza el desarrollo ya solo podrá generar un tipo de neuronas o exclusivamente células de glía. A este proceso por el que una PN va reduciendo su potencial junto con su progresiva especialización funcional, se conoce como diferenciación celular. En el cerebro, los diferentes tipos de neuronas que se interconectan en circuitos funcionales representan los estadios más avanzados de diferenciación; que, junto con las células gliales y otras células de carácter inmune y vascular, configuran el tejido neural.

Todos los tipos de células neurales tienen importancia para desarrollar una adecuada función del sistema nervioso central (SNC), pero son las neuronas las células más importantes por su capacidad de producir y transmitir impulsos nerviosos. Los estímulos externos e internos producen cambios en el estado equilibrio eléctrico de las células receptoras para estos estímulos, que los transmiten a las neuronas sensoriales. Cambios eléctricos que cuando son lo suficientemente importantes van producir un impulso nervioso (potencial de acción) que se propaga por el axón a lugares distantes del sistema nervioso. En el SNC este impulso nervioso va ser transmitido de unas neuronas a otras, conformándose circuitos, donde se establecen interacciones entre impulsos generadas por estímulos diversos que coinciden en neuronas a distintos niveles del circuito. Esta relación funcional establecida entre múltiples neuronas o

asamblea de neuronas, conectadas en cadena o de manera superpuesta, puede ser considerada como la base neurobiológica de un proceso mental. Es por lo tanto vital para la función cerebral que los circuitos se establezcan de forma adecuada mediante un control preciso de la formación de los contactos entre las neuronas. Estos contactos, que van a permitir que el impulso nervioso sea transmitido de una neurona a otra con eficacia se llaman sinapsis.

Para que el cerebro funcione correctamente debe de existir un preciso patrón de neuronas interconectadas en los circuitos funcionales y un adecuado desarrollo de las conexiones entre ellas. Por lo tanto, los principales procesos que van a estar directamente implicados en la adecuada maduración funcional del cerebro son aquellos que van a regular la diferenciación neuronal y la formación de contactos sinápticos (sinaptogénesis).