



**SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
(SAP)
FUNDACIÓN SOCIEDAD ARGENTINA
DE PEDIATRÍA (FUNDASAP)**

Dirección de Congresos y Eventos

Grupo de Trabajo de Discapacidad



2° CONGRESO ARGENTINO DE DISCAPACIDAD EN PEDIATRÍA

"Por una inclusión plena para una sociedad mejor"

27 al 29 de Septiembre de 2012

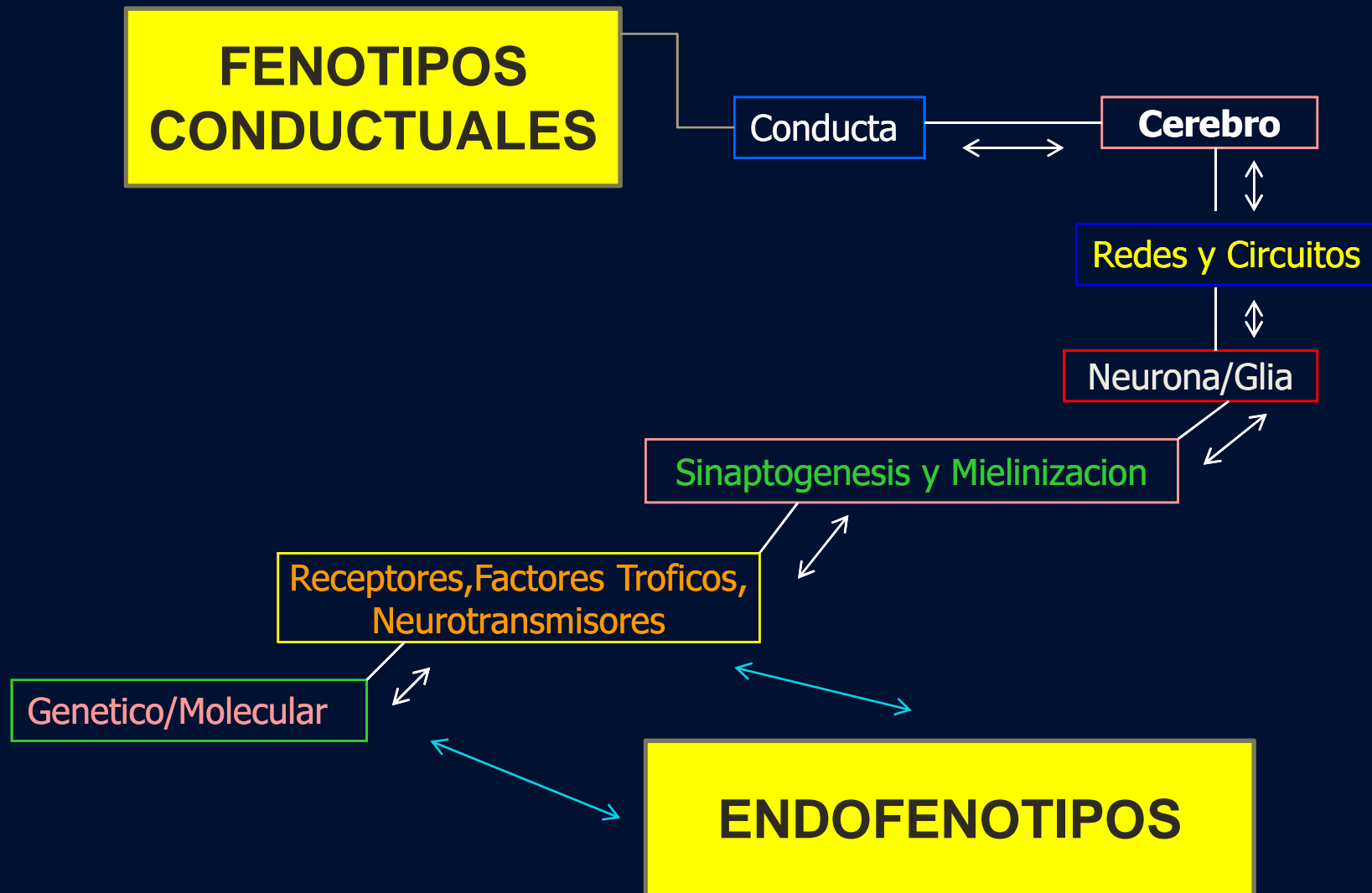
“ NEUROPLASTICIDAD “

Dr Hector Alberto Waisburg

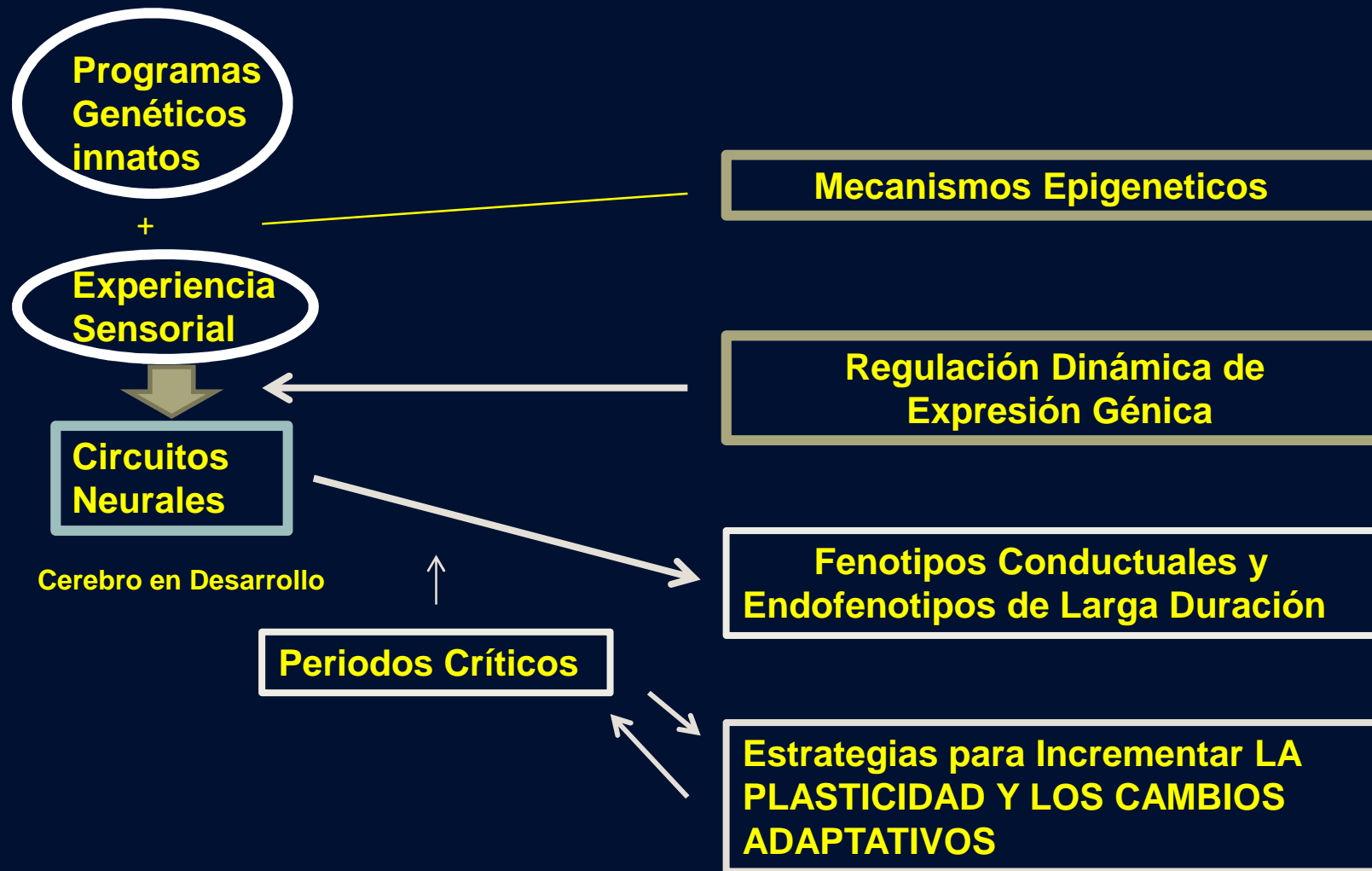
**Servicio de Clínicas Interdisciplinarias Hospital J.P. Garrahan
Consultor**

hectorwaisburg@gmail.com

Niveles de Analisis e Intervenciones Neurobiologicos



NEUROPLASTICIDAD



Períodos Críticos de Plasticidad Cortical

- **Período crítico:** Breve, infancia temprana, corteza cerebral alto grado de plasticidad, experiencia sensorial dependiente.
 - Ej: Niños con cataratas (Daw, 1995).
 - Efectos beneficiosos de Implante Coclear precoz (Sharma, 2002).
 - Adquisición del Segundo Lenguaje (Newman, 2002).
 - Músicos iniciados tempranamente (fRNMag, Pot Ev. 2001).
 - Activación de la Corteza Visual Primaria en la Lectura Braille (Sadato, 1996, 2002)
- Duraría hasta la pubertad.
- Los mismos mecanismos celulares de plasticidad en adultos: **Memoria y Aprendizaje.**

PLASTICIDAD CEREBRAL

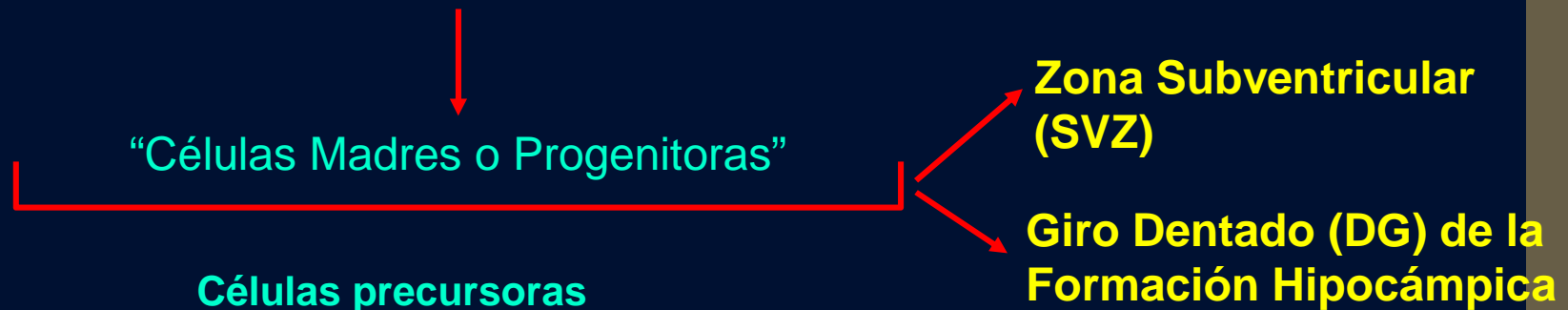
- Cerebro Humano:
 - **“Construcción”**: Vida Fetal y Postnatal,
 - **Plasticidad**: (*“plistikos”, formar*):
 - Capacidad del Cerebro de Aprender, Recordar y Olvidar. (Nueva Información)
 - **Capacidad de REORGANIZARSE Y RECUPERARSE frente a la Injuria**
 - Capacidad de Moldearse a la EXPERIENCIA (Estimulo Ambiental)
 - **“NEURORESILIENCIA”**
 - Estas propiedades reforzadas en la niñez

PLASTICIDAD CEREBRAL

- **PLASTICIDAD CEREBRAL:**
 - 1. Neurogenesis Postnatal
 - 2. Muerte Celular Programada o Apoptosis.
 - (Niños de 2 años tienen el Doble de neuronas que los Adultos)
 - 3. Proliferación y Retracción de Sinapsis
 - (Hasta los 16 años)
 - 4. Especialización y Refinamiento de las Conexiones Sinápticas (Actividad Dependiente) .
 - (Actividad en las Neuronas Excitatorias Glutamato Dependiente)

PLASTICIDAD CEREBRAL

1. Neurogénesis Postnatal



? Cómo se integran a los circuitos pre-existentes

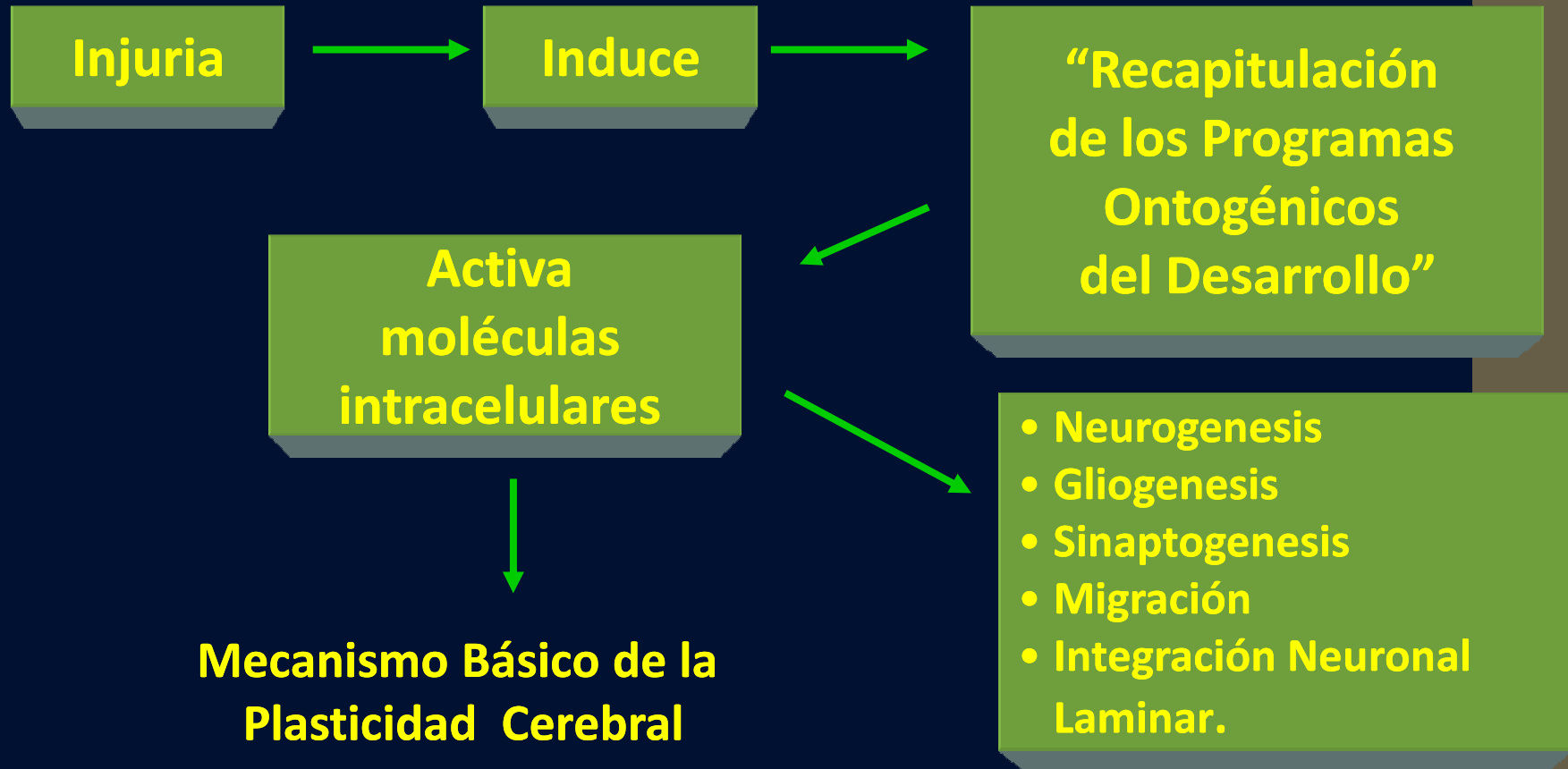
**Modelo Animal , EHI (Yong 2007), ACV (Lichtenwalner 2006)
neurogenesis prolongada ? .**

? Cómo manipularlas → reparación y regeneración.

? Relevancia funcional.

? Actúan en la **consolidación** de las Memorias ó preparan la F. Hipocámpica para registrar las experiencias / desafíos.

Regeneración → “Recapitulación”



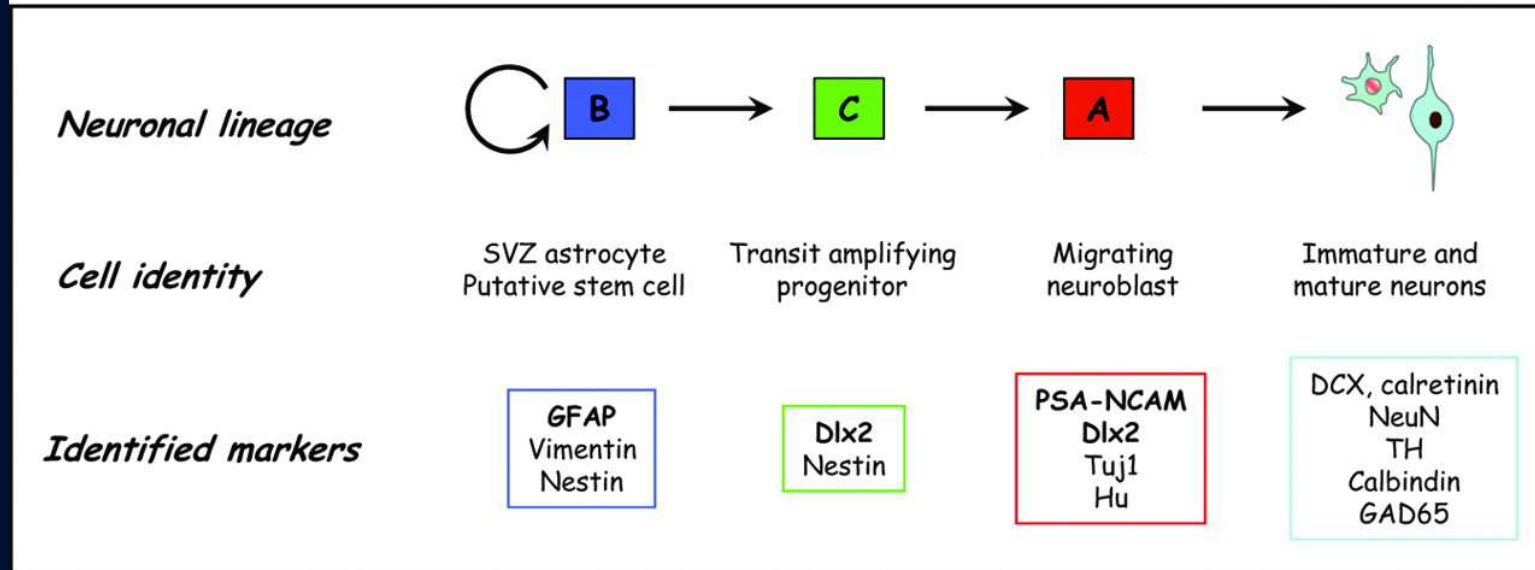
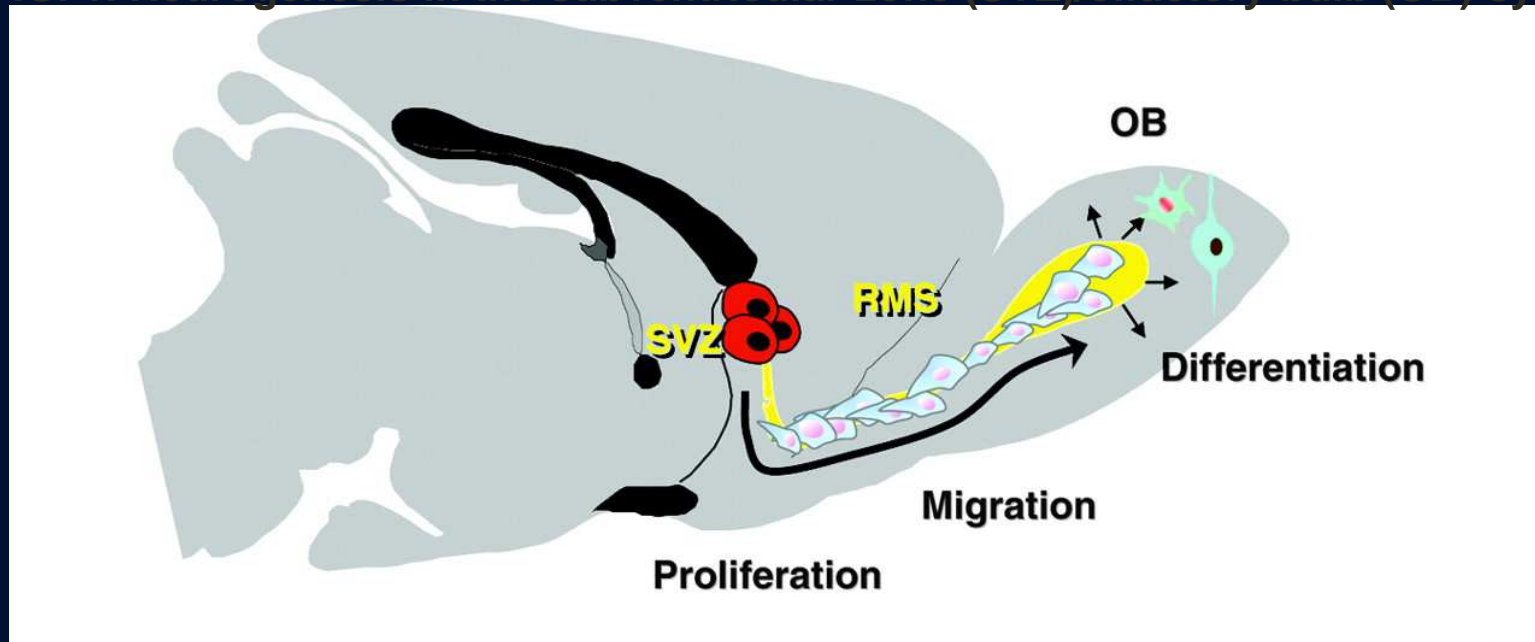
Mecanismo Básico de la Plasticidad Cerebral

+

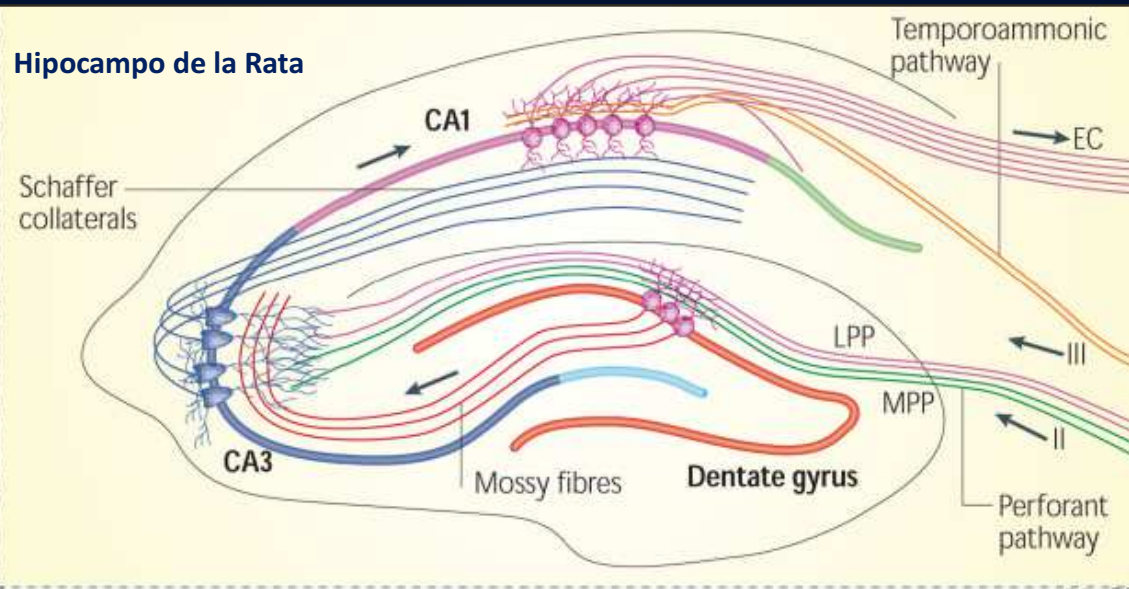
**Activación de “Células Madres” (“Stem cells”)
Ubicadas en determinados Territorios Cerebrales.**

Abrous, D. N. et al. *Physiol. Rev.* 85: 523-569 2005;

FIG. 1. Neurogenesis in the subventricular zone (SVZ)/olfactory bulb (OB) system



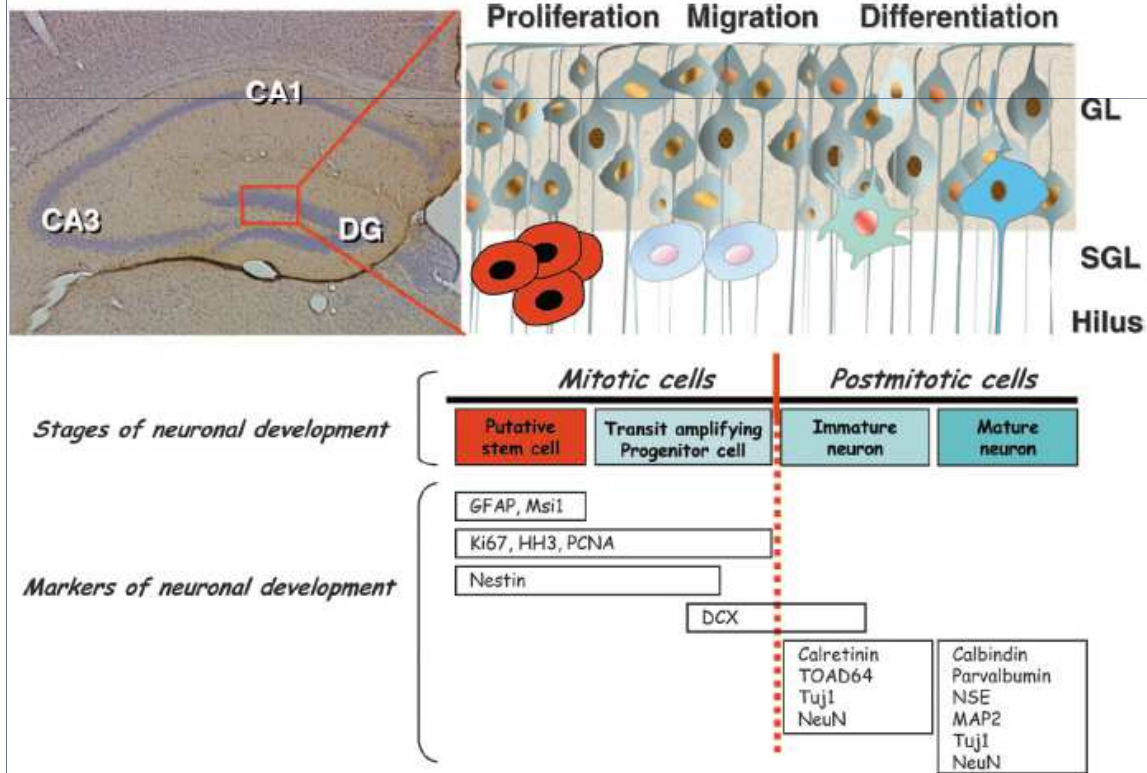
Hipocampo de la Rata



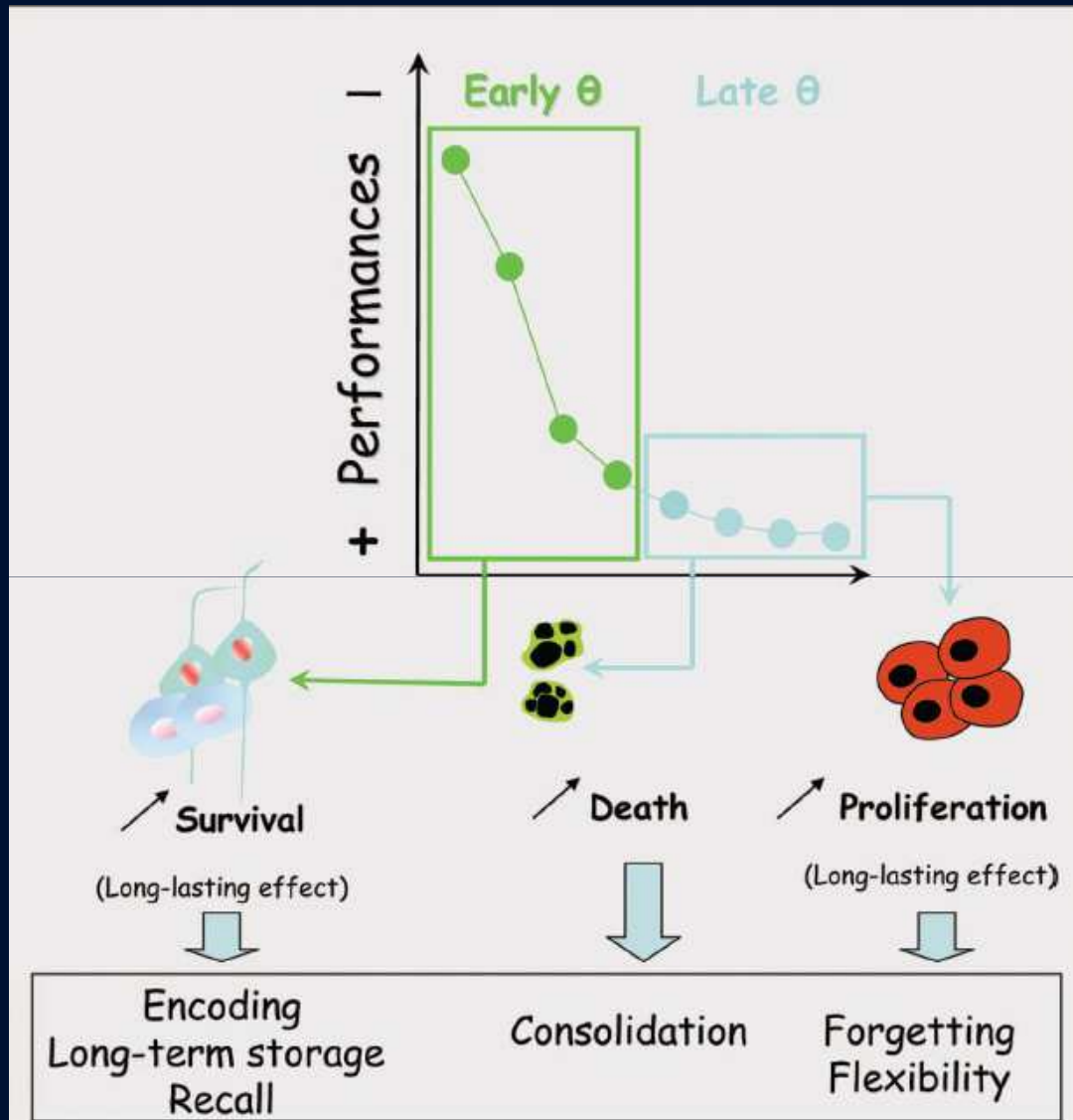
Nat Rev Neurosci. 2010 May ; 11(5): 339–350

Wei Deng*, James B. Aimone*, and Fred H. Gage

La neurogenesis en el hipocampo adulto tendría un rol importante en la preservación del Aprendizaje y Consolidación de las Memorias



Abrous, D. N. et al. *Physiol. Rev.* 85: 523-569 2005;



Influencia de las diferentes fases del aprendizaje en la Neurogenesis

1. Fase Temprana del aprendizaje, aumenta la sobrevivencia de las células, codifica datos de la memoria y permite la adquisición, depósito de información de larga duración.
2. Hay dos fases posteriores :a. Muerte de neuronas y b: Aumento de neuronas para resetear el sistema y permitir adquisición de nueva información : **olvidar y flexibilidad**

FIG. 8. Is impaired neurogenesis a cause or a consequence of affective and cognitive disorders? Based on the reciprocal influences of neurogenesis on affective and cognitive states, two models can be proposed:

Causa ?

Consecuencia ?

**Plasticidad Alterada ej
Neurogenesis o Apoptosis
Comprometida**



Fenotipo Vulnerable



**Trastornos Afectivos y
Cognitivos**

Fenotipo Vulnerable



**Trastornos Afectivos y
Cognitivos**



**Plasticidad Alterada ej
Neurogenesis o Apoptosis
Comprometida**

Abrous, D. N. et al. Physiol. Rev. 85: 523-569 2005

Neuroplasticidad

Manipulación del ambiente, a través de modificación de la expresión genica, estimulación de la neurogenesis y plasticidad sináptica

FEBS Journal 272 (2005) 2347–2361

Injurias Directas del SNC

Las alteraciones del Status electrofisiológico del Cerebro (ej. Epilepsia)

Modifican la Plasticidad Celular y Molecular

Cambios de la Arquitectura. y/o Estructura de la Organización Cortical

Consecuencias Funcionales

Inmediatas

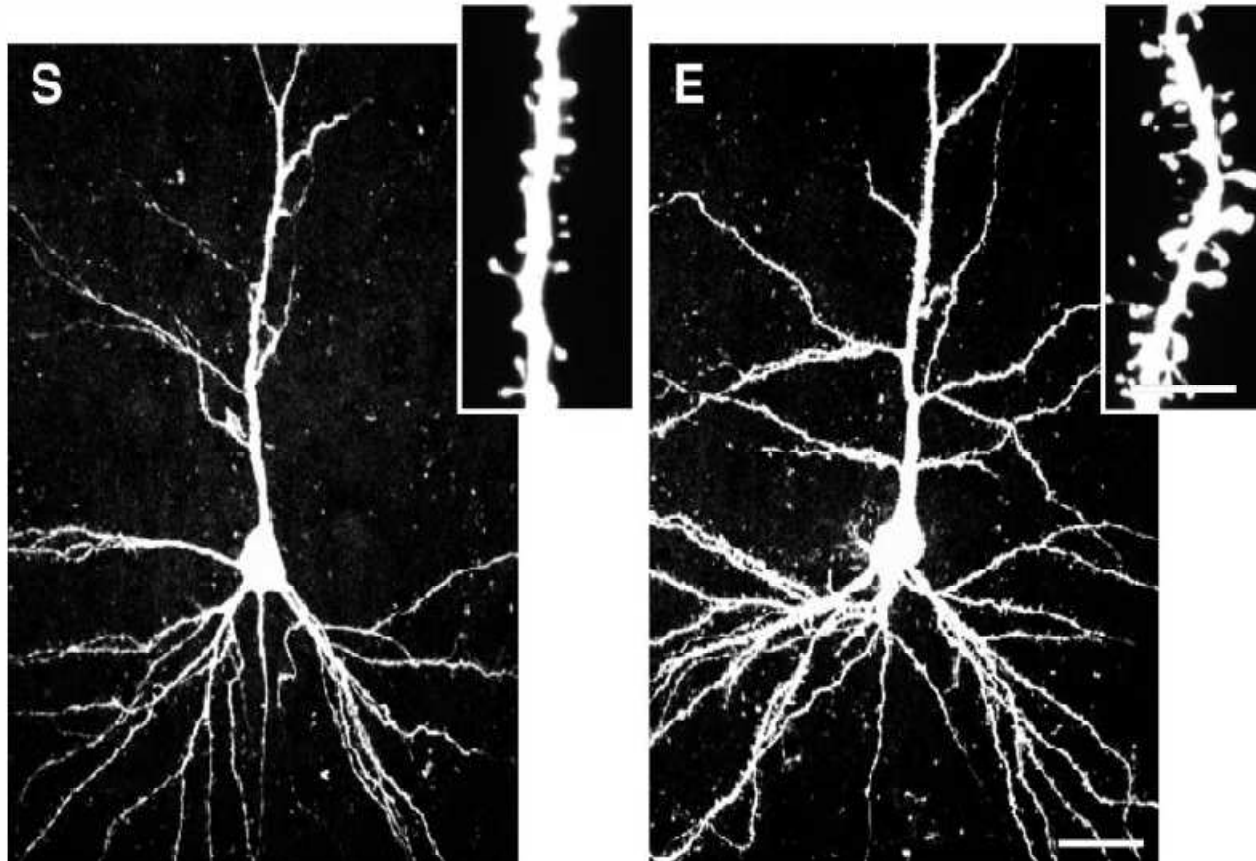
Mediatas

REVIEW

Brain plasticity in health and disease

Barbro B Johansson

*Division for Experimental Brain Research, Department of Clinical Neuroscience, Lund University,
Wallenberg Neuroscience Center, Lund, Sweden*



S: Ratas en un ambiente standard; E: ratas en un ambiente con multiples estímulos. Vease que en E las dendritas tienen mayores contactos y mas complejidad estructural ; Johansson 2001

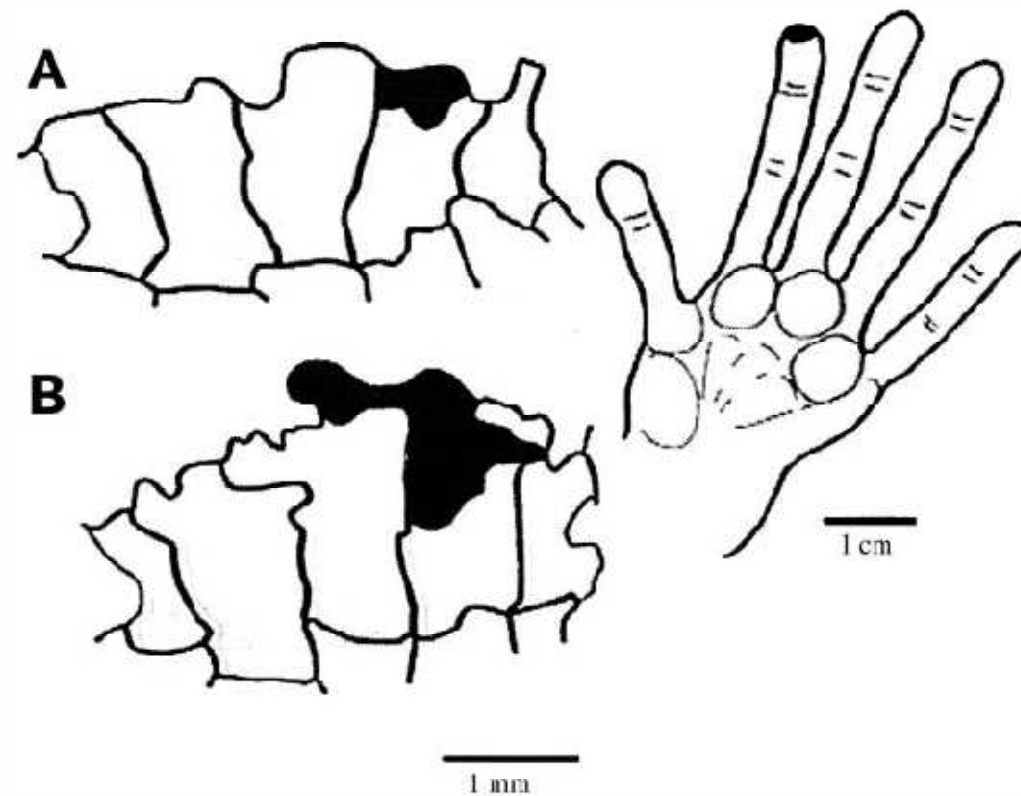
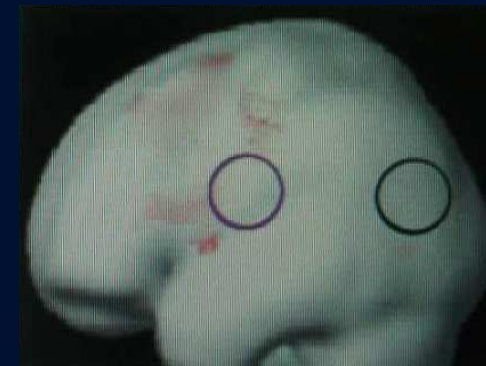


Fig. 2 The somatosensory cortex of the hand in a monkey before (A) and after (B) repetitive specific tactile stimulation of the tip of the second finger (black areas). (Reproduce from, Jenkins WM, *et al*: J Neurophysiol 1990; 65: 82-104. Copyright © (1990), with permission from The American Physiological Society)

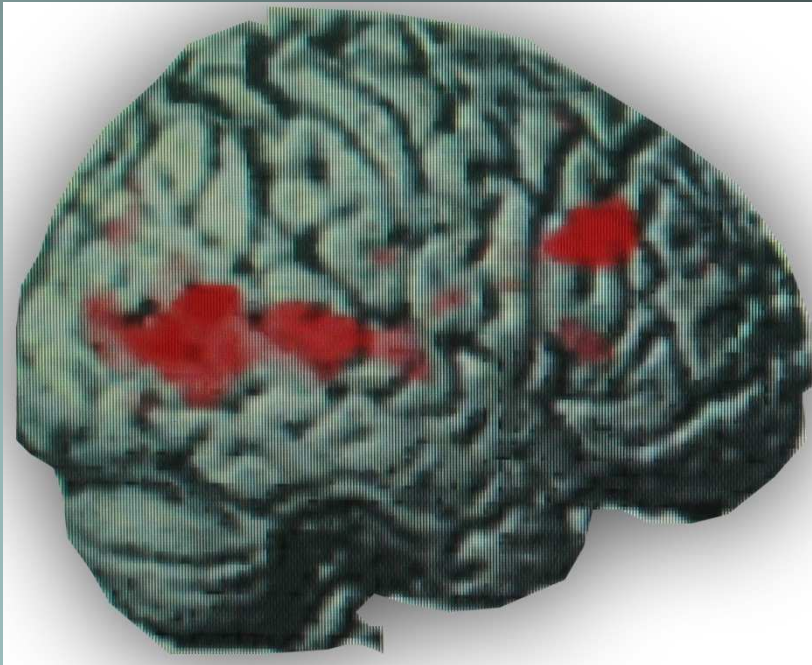
Niños Normales durante
lectura y delectreo



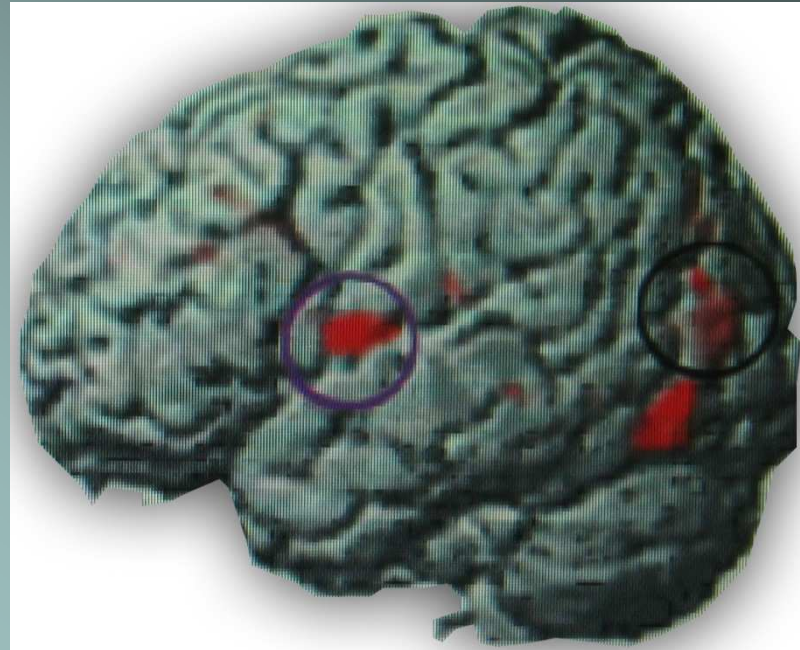
Niños Dislexicos durante
lectura y delectreo antes de
la Intervencion Terapeutica



Dyslexic children increases after remediation



Right



Left

Epigenesis Probabilística

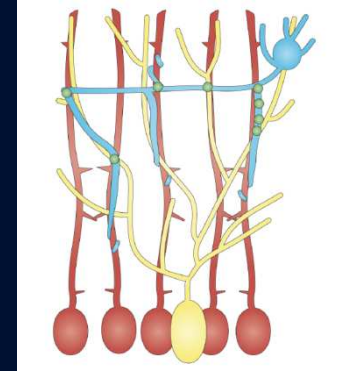
Gen y Entorno

El termino EPIGENESIS se refiere a Modificaciones de la Cromatina la cual altera la EXPRESION GENICA SIN AFECTACION DE LA SECUENCIA DEL ADN

Neuroplasticidad

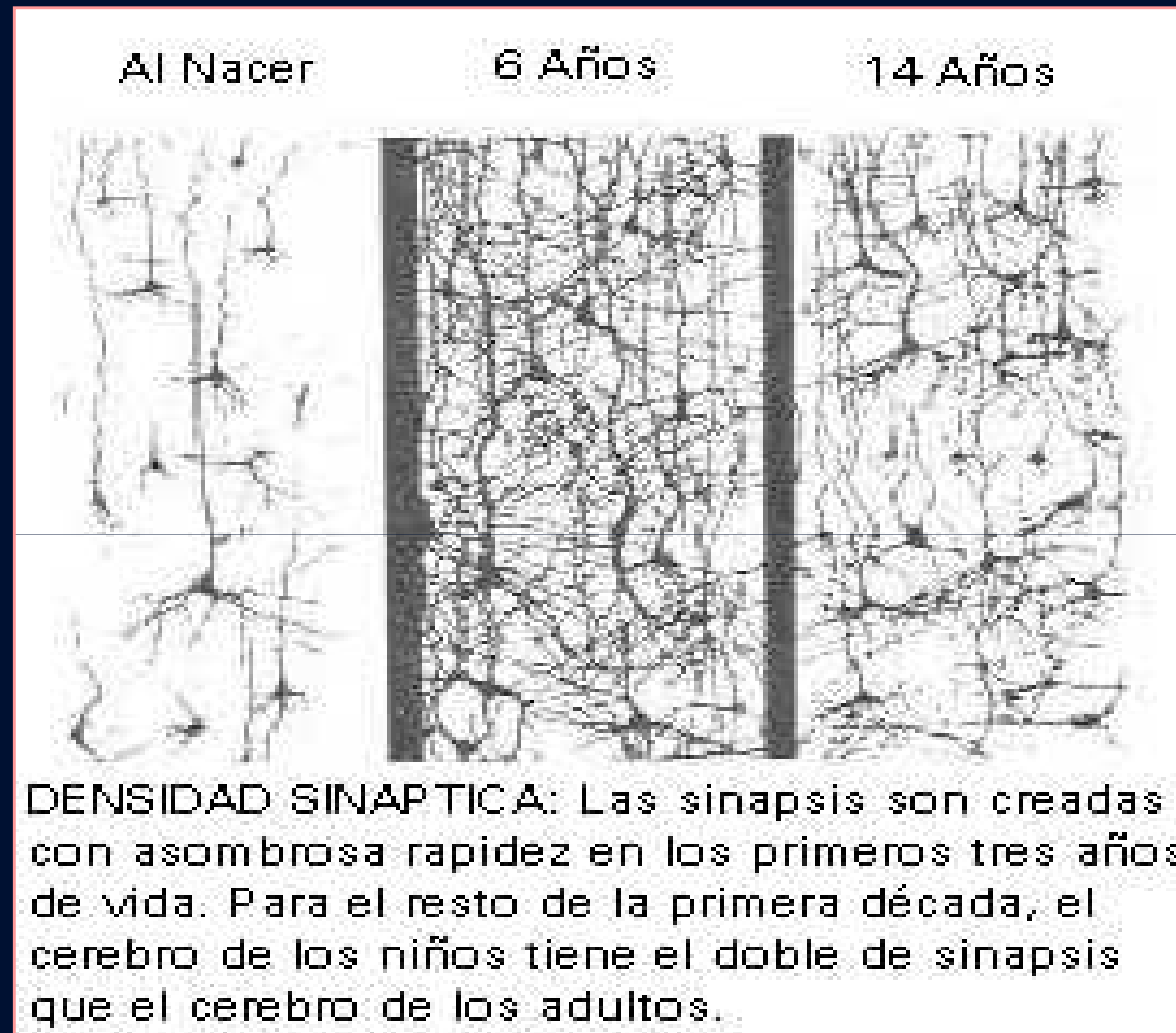
Proliferación y Retracción de Sinapsis

Nat Rev Neurosci. 2009 April ; 10(4): 262–271.

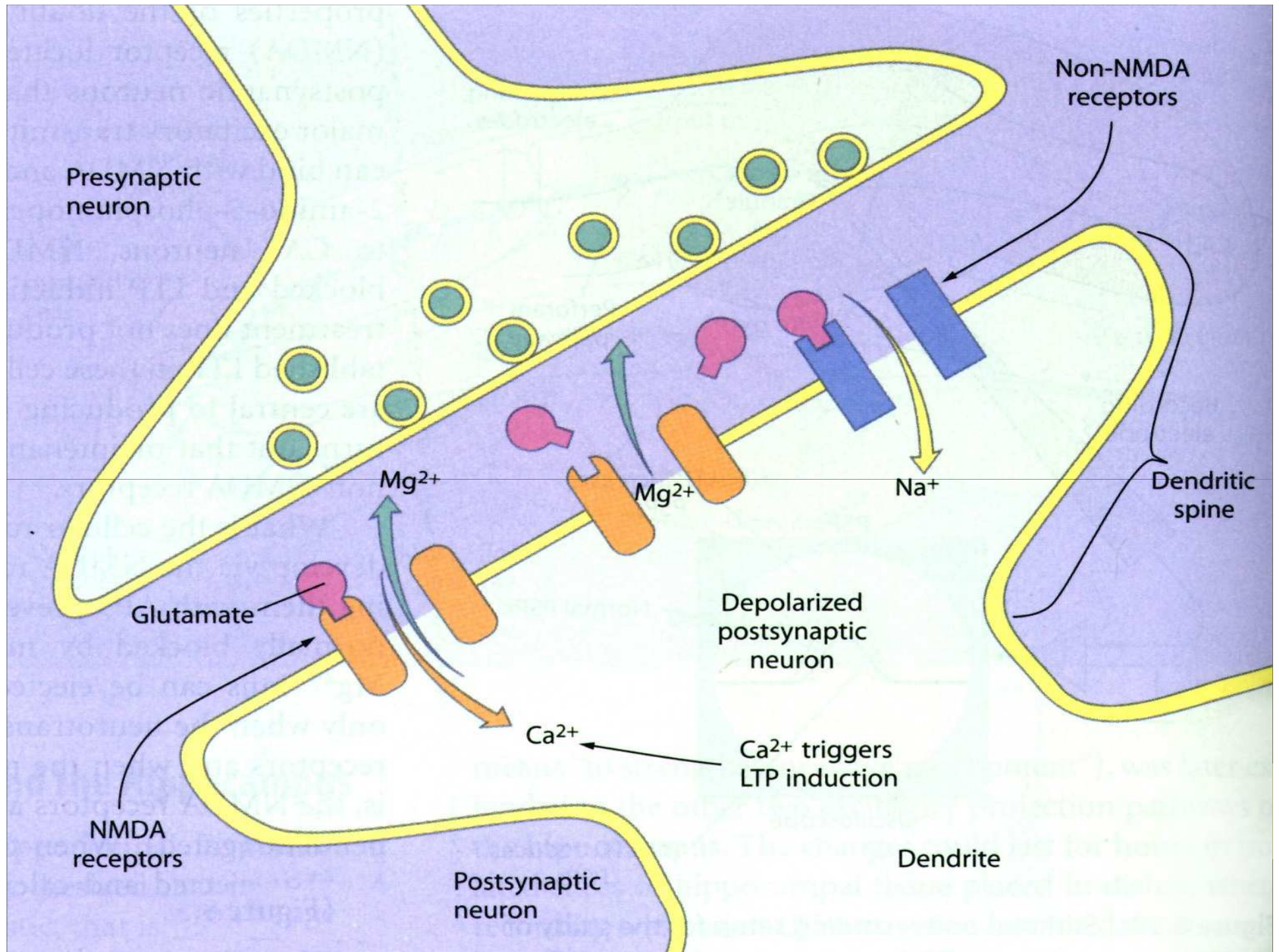


Transient cell-cell interactions in neural circuit formation

Variaciones en la Densidad Sináptica



Shore R. 1997 "Rethinking the Brain New Insights into early Development" New York, Families and Work Institute



Lamprecht y LeDoux ,2004; J. Morgado ,2005

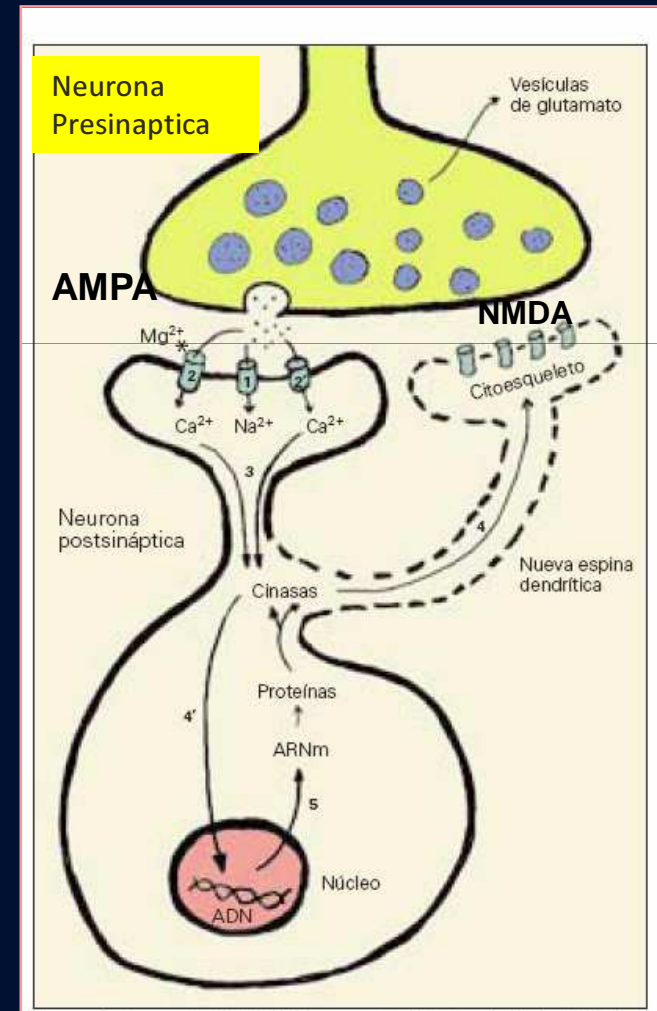
Secuencia de Iniciación y Mantenimiento de la Plasticidad Sináptica.

La liberación postsináptica de Glutamato activa receptores AMPA (1) permitiendo la entrada de Na en la neurona postsináptica → despolariza → entrada adicional de Ca en la neurona, al eliminar el bloqueo por Mg de los receptores NMDA activados por el glutamato(2)

La entrada masiva de Ca en la neurona postsináptica activa proteínas-quinasas (3) que , modulando determinados sustratos que regulan el citoesqueleto , inducen cambios morfológicos de la neurona y generan nuevas regiones sinápticas (4).

Al mismo tiempo , se regulan factores de transcripción en el núcleo de la neurona postsináptica (4`) , con lo que induce la síntesis de ARNm y nuevas proteínas

(5) que son capturadas por las sinapsis activas , se insertan en sus membranas



Neuroplasticidad : Sintonía fina sináptica

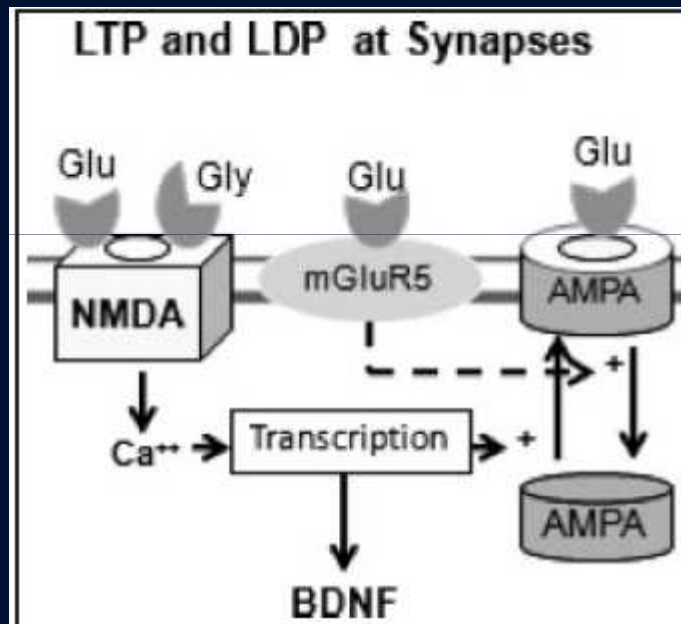


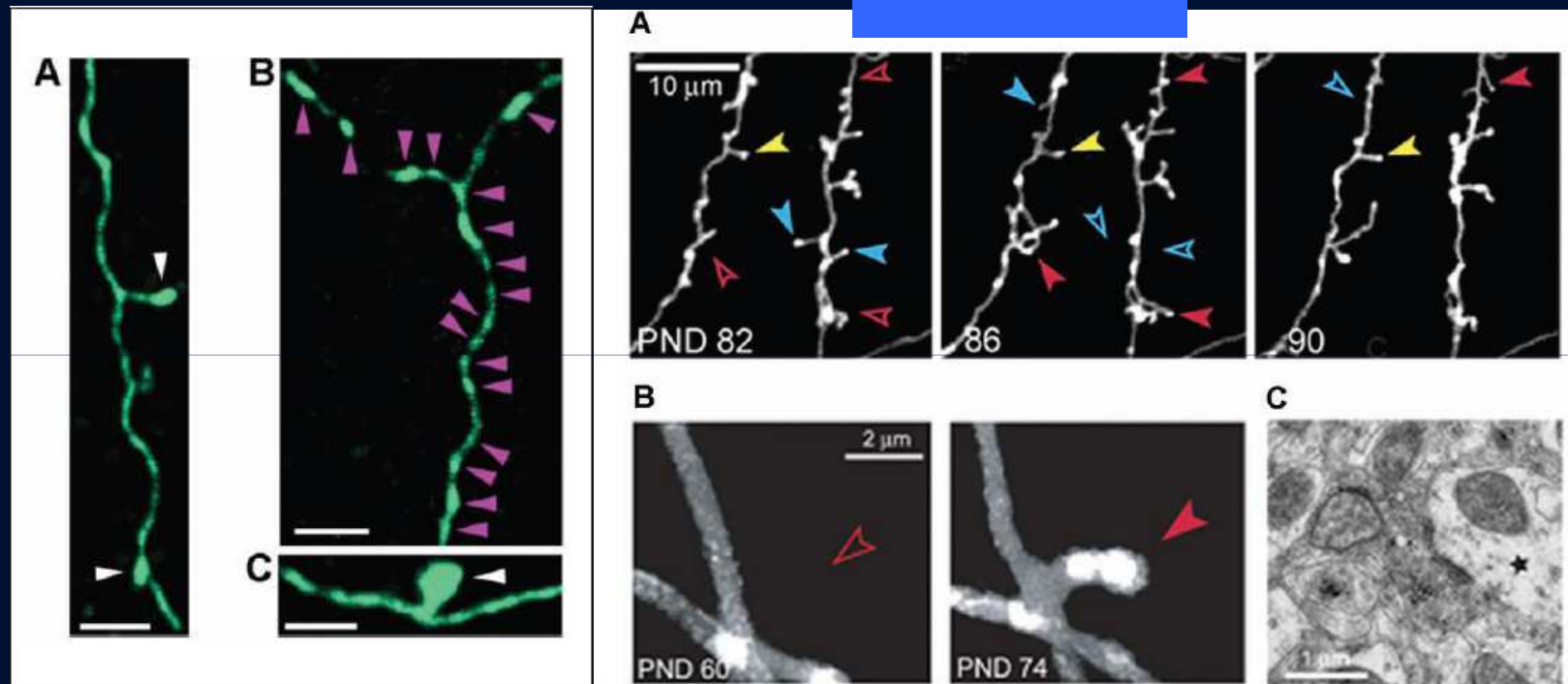
Diagrama esquemático de los mecanismos sinápticos involucrados en LTP y LTD en sinapsis glutamérgicas excitatorias

1. La activación de receptores de glutamato tipo NMDA por rápida despolarización de la membrana sináptica genera la ocupación por Glutamato (Glu) y Glicina (Gly) → la inserción de los receptores tipo AMPA (receptores de glutamato) en la membrana sináptica y produce un AUMENTO de la ACTIVIDAD SINÁPTICA o LTP
2. Una activación del receptor mGluR5, tiene actividad inhibitoria y DEBILITA LA ACTIVIDAD SINÁPTICA , LTD
3. La transcripción y liberación de la proteína trófica BDNF potencia la LTP

Sensory Experience and Cortical Rewiring

Samuel J. Barnes¹ and Gerald T. Finnerty¹

The Neuroscientist
16(2) 186–198 2010



VARICOSIDADES AXONALES Turnover de Botones Dendriticos:

A. Dendritas en la capa 6 piramidal que aparecen (**flecha roja**)

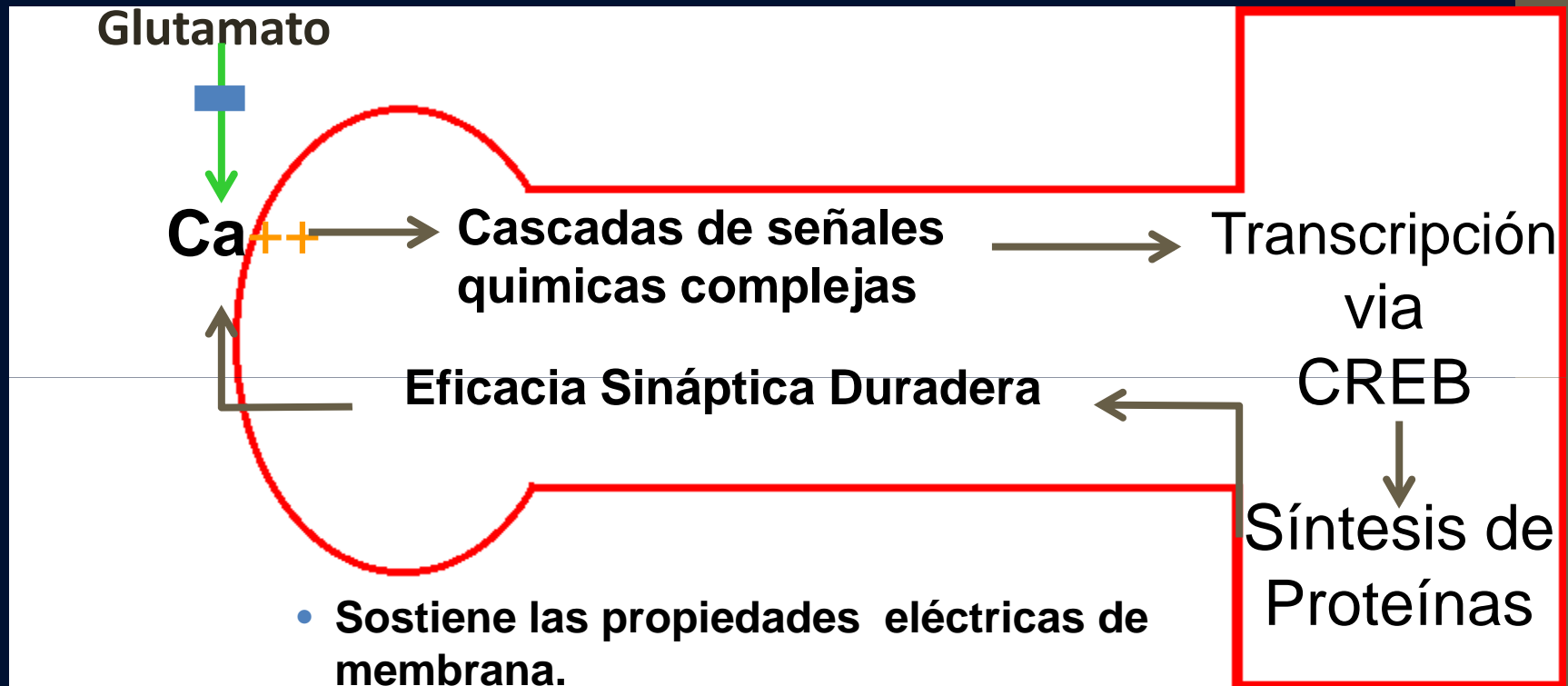
Las que desaparecen (**flecha Azul**)

y las que persisten (**flecha amarilla**).

B. Aparicion de un boton dendritico nuevo entre el dia Posnatal 60 y el Posnatal 74. C. ME

Cascadas de Eventos Neuroquimicos a nivel Sinaptico

Presináptico



- **Sostiene las propiedades eléctricas de membrana.**
- **Aumento de la expresión de los receptores sinápticos.**
- **Cambios en la morfología sináptica.**
- **Aumento N° de sinapsis.**

Cascada de Señales Químicas Complejas Postsinapticas

Ingreso de Ca^{++}

Activa "2nd messangers"
Cascada proteica

Vía fosfolipasa c (PLC)

Ca^{++} Kinasa Calmodulin II (Ca M K II)
CAMP – Protina Kinasa Dedendiente (PKA)
Via Kinasa proteína C (P K C)
Vía RAS

Proteina Kinasa Activada Mitogena (M A P K)
Kinasa Regulada Extracelular (E R K)

Kinasa 2- Ribosomal 56 (R S K 2)

Fosforilización

Factor de Transcripción CAMP (CRE)

Unión a Proteina

CREB

Modifica Morfología y
Densidad Sináptica

Altera y activa las propiedades
eléctricas de membrana

Proteínas Funcionales

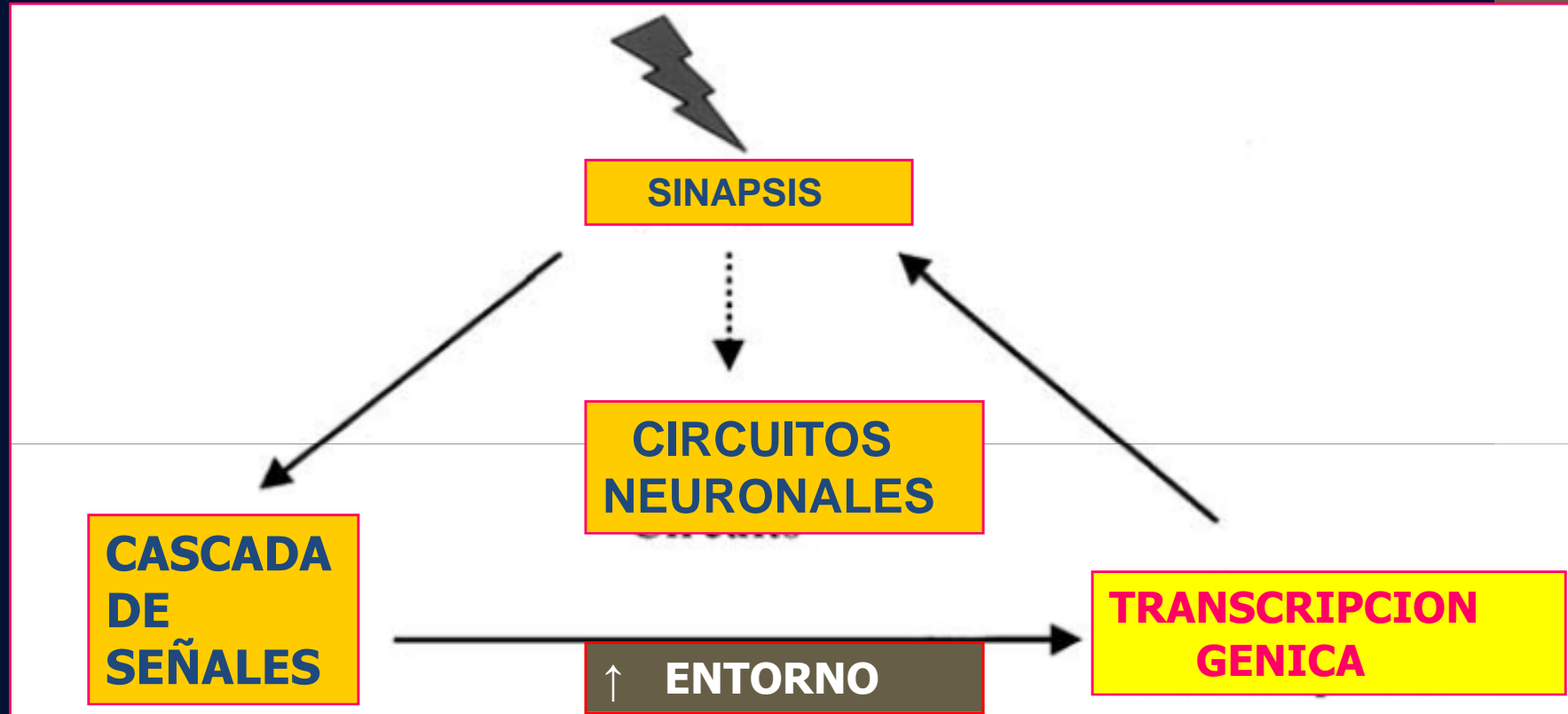
Núcleo

Consolida la memoria
de largo plazo

Recluta Activadores de
Transcripción



NEUROPLASTICIDAD CEREBRAL



La **Plasticidad Actividad-Dependiente y el Refinamiento de las Conexiones Sinápticas** están Mediatizadas a través de la Modulación de la Actividad Sináptica → activa : **Cascada de señales y dirige la Transcripción Genética + Entorno.**

La Estimulación Sensorial, las Condiciones Conductuales, Drogas, Toxinas, Disturbios Nutricionales, y las Mutaciones Genéticas → afecta la formación de las **REDES NEURONALES DEFINITIVAS**

Epigenesis Cromatinica :Adaptacion al Entorno

- ✓ **Organismos Simples: Mutaciones Espontaneas Multiples**
- ✓ **Organismos Complejos:**
 - 20.000 a 30.000 genes del Genoma**
 - No EXPLICAN la diversidad de tipos celulares y los cambios continuos entorno-dependiente**
- ✓ **Mecanismos “Adicionales” para acceder (o no) a la”base de datos” del ADN**
- ✓ **Las Adaptaciones se producen sobre LA ESTRUCTURA DE LA CROMATINA y no directo sobre la secuencia de los Genes**

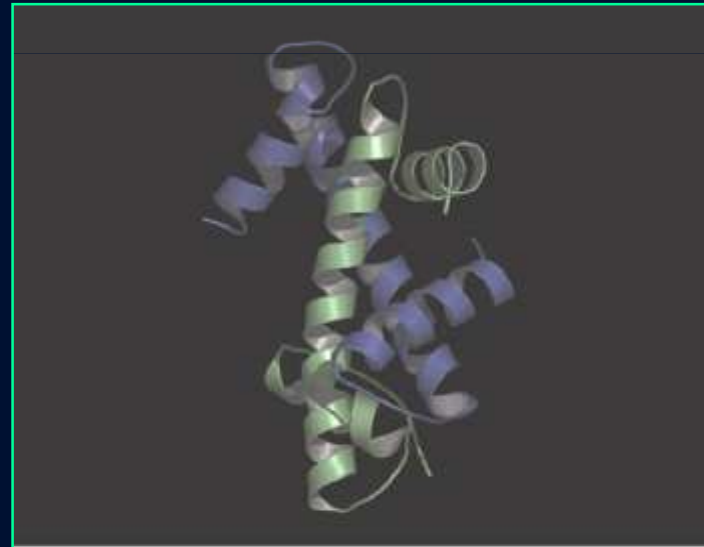
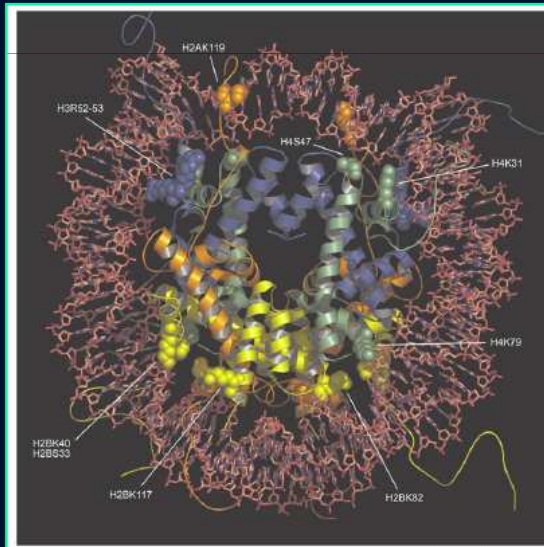
Neurplasticidad : Apego Precoz. Epigenesis Cromatinica

Cromatina:

Es una “**Plataforma**” para regular la transcripcion de “**Genes Claves**”

Constituido por Proteinas: “**HISTONAS**”

Es el “**Empaquetamiento**” del ADN que lo comprime y lo protege en el Nucleo



Neuroplasticidad: Epigenesis Cromatinica

Modificaciones Quimicas sobre las Histonas

"AFLOJAN" la interaccion con el ADN

Permite a las Moleculas Celulares

Codigos de Transcripcion que acceden a determ.regiones del ADN.

"ETIQUETADO EPIGENETICO" o MARCAS QUIMICAS

NO permiten el acceso de Moleculas celulares al ADN

"TENSAN" la interaccion con el ADN

Interviene en Procesos de Diferenciacion y Desarrollo

Para la sintesis de una PROTEINA PARTICULAR

SNC

Procesos de Plasticidad, Memoria y Cognicion



Neuroplasticidad: Epigenesis Cromatinica

Modificaciones Quimicas sobre las Histonas



Neuroplasticidad :Epigenesis Cromatinica y Conductas Maternales Vinculares Precoces

Cuidado Maternal Neonatal (Modelos Animales):

Aseo y cuidados de las crías (*Licking-Grooming, LG*),

Modifican un solo GEN – Receptor del GLUCOCORTICOIDE – participa en la respuesta al STRESS

Alta Conducta Maternante (LG)



Neuroplasticidad y Entorno

➤ Los cambios **Epigeneticos** generados por la Conducta Maternante → Cambios Adaptativos → Se transmiten generacionalmente (“**Transmision Familiar**”) → Rasgos de **Riesgo o de Resiliencia.** (“**Perduran toda la vida**”)

Los Cambios Epigeneticos (procesos intermedios Dinamicos)



IMPRIMEN EXPERIENCIAS DEL ENTORNO (Variables)



GENOMA (Fijo, Bagaje Genetico)



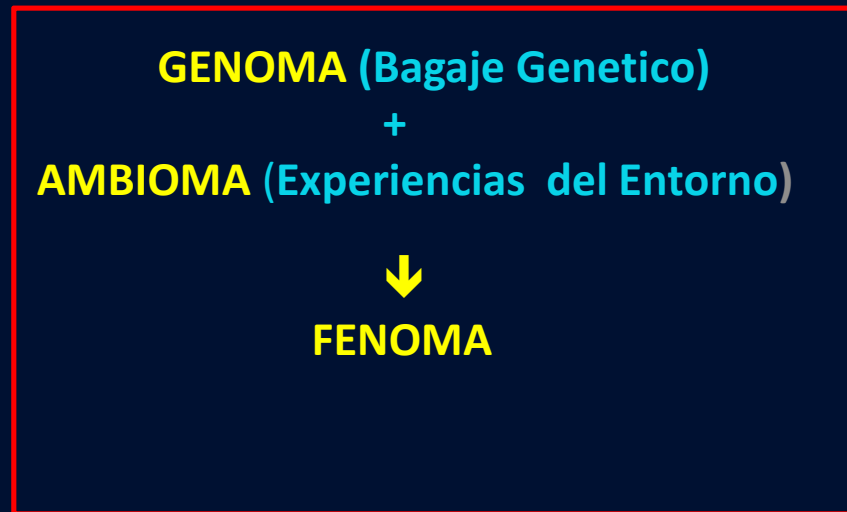
Producen modificaciones estables del **FENOTIPO**



”Plasticidad de la Cromatina ENTORNO dependiente” (Meaney,2007,

Neuroplasticidad y Entorno

En resumen:



Intervencion Temprana

Palabra
Accion/Corporeidad
Imitacion
Vinculo Interpersonal

MEMORIA Y APRENDIZAJE

PLASTICIDAD

EPIGENESIS (Transcripcion Genica)

FENOTIPO

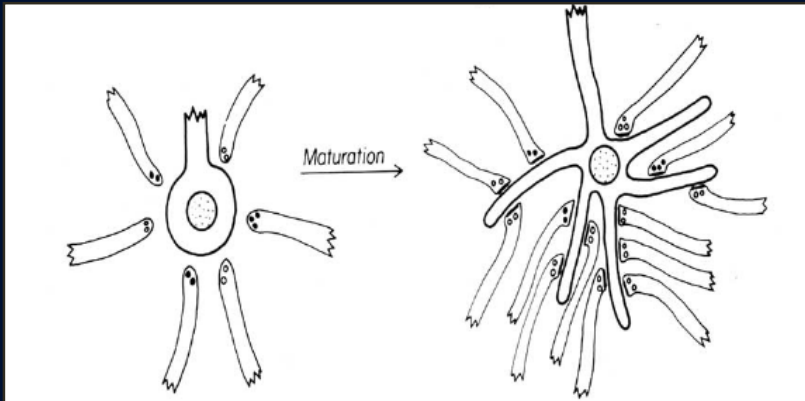
NEUROPLASTICIDAD CEREBRAL

- PLASTIDAD CEREBRAL (Desarrollo Normal y Anormal del SNC):
 - **Plastidad Adaptativa**
 - **Plasticidad Bloqueada o Deficiente**
 - **Plasticidad Excesiva**
 - **Plasticidad Facilitadora de la Vulnerabilidad del Cerebro a la Injuria (Maladaptativa)**

PLASTICIDAD CEREBRAL ADAPTATIVA

- **PLASTICIDAD ADAPTATIVA:**

- Cambios en los circuitos neurales que refuerzan habilidades especiales (ej. Motoras con la “practica”: aprendizaje del 2do.idioma,etc) o permite al cerebro adaptarse o compensar la injuria o modificaciones del Input Sensorial.
 - **Ej. Reorganizacion de las conexiones de la corteza visual en la ambliopia adquirida por estrabismo (1ra. Decada de la vida)**
 - **Ej. Reorganizacion de la corteza auditiva en niños con sordera precoz e Implante coclear (1ros. 7 años, Sharman 2002)**



El pico de Formacion sinaptica en el periodo postnatal hace que la densidad sinaptica a los 2 años de edad sea el DOBLE que la del Adulto → retraccion sinaptica para alcanzar niveles del adulto a los 16 años

PLASTICIDAD CEREBRAL ADAPTATIVA

- **PET.** Ciegos desde el nacimiento, Lectura Braille, indice izquierdo → **ACTIVA LA CORTEZA OCCIPITAL BILATERAL Y SOMATOSENSITIVA CONTRALATERAL**
 - (Deprivacion Visual Sensorial + Continua estimulacion de los dedos de la mano izq.(Sadato , 1998)
 - **fRNM** → visualiza la reorgan. de la corteza motora primaria, cerebelo, ganglios de la base , en sujetos → **intenso aprendizaje de los movimientos secuenciales de los dedos** (Ungerleider LG,2002;Elbert L.,1995):

NEUROPLASTICIDAD CEREBRAL

**Practica de Habilidades Motoras
Reorganizacion de Redes Neurales Post-injuria**

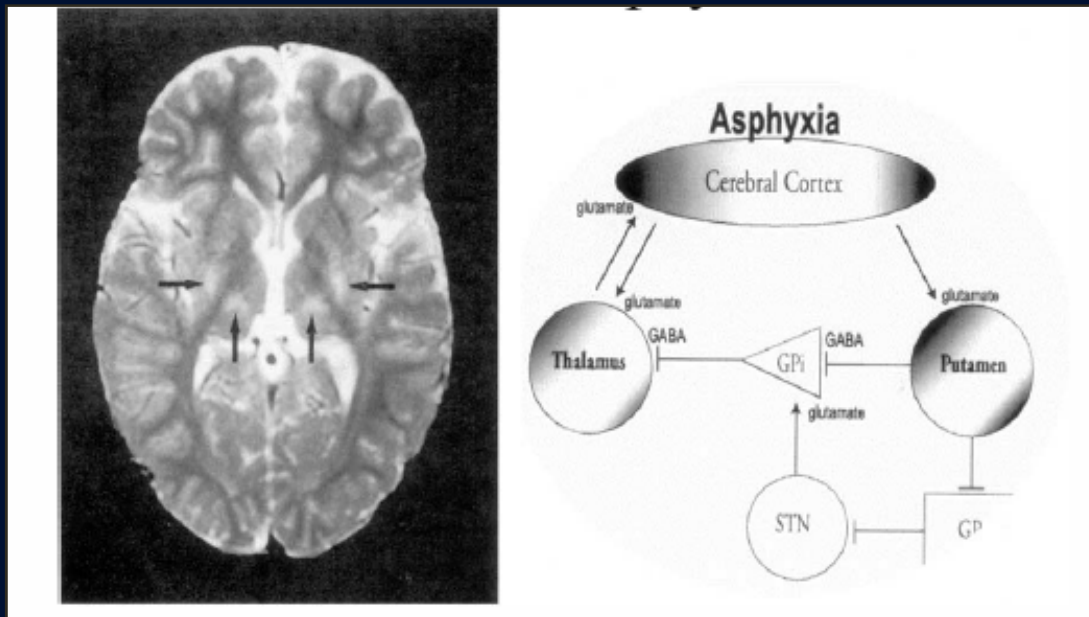
**Plasticidad Asociada a los procesos de
Aprendizaje y Memoria**

**Cambios Estructurales Actividad-Dependiente en
Sinapsis y/o Circuitos Neurales**

**Señales Bioquimicas en Cascada ,Pre y
Postsinaptica**

PLASTICIDAD CEREBRAL EXCESIVA

- Anormalidades en el Sistema Sensorial → Distrofia Focal de la Mano (Practica repetida en Musicos , Bara-Jimenez 1998)
- Injuria Perinatal → reorganizacion plastica desbalanceada en el sistema de neurotransmisores (vulnerabilidad de ciertas neuronas y sobrevida preferencial de otros:ej. Neuronas colinergicas)



Vulnerabilidad Selectiva en la Asfisia Neonatal

PLASTICIDAD CEREBRAL EXCESIVA

- Dolor del Miembro ausente (Amputado)—Reorganización de la Corteza Somatosensitiva.
- Aprendizaje, Memoria y Abuso de Drogas→cascada intracelular de señales + transcripción del factor CREB (neuroplasticidad)
- Epilepsia Parcial Compleja en la Esclerosis Mesial Temporal
(Excesiva Plasticidad Maladaptativa):
 - **perdida neuronal,**
 - **fibras mossy aberrantes,**
 - **↑densidad de los receptores NMDA y AMPA y**
 - **↓receptores GABA inhibitorios**

PLASTICIDAD CEREBRAL MALADAPTATIVA

- Injuria(hipoxia)
- Fallo de Energia (bajo flujo y ↓ aporte de glucosa)
 - El Sustrato Molecular (propio del desarrollo normal cerebral) → refuerza la neuroplasticidad → bajo ciertas condiciones: FALLA DE ENERGIA → ↑ vulnerabilidad cerebral a la injuria
- Fallan los “removedores” de Glutamato
- Despolarizacion precoz de las sinapsis
- Apertura de los receptores NMDA
- ↑ el ingreso de Ca Intracelular → Induce una cascada de eventos intracelulares
- **EXCITOXICIDAD → Muerte Celular : Apoptosis o Necrosis**

PLASTICIDAD CEREBRAL MALADAPTATIVA

Esta situación es especial en “areas en construccion” (conexiones neurales excitatorias):

- ✓ RN de pretermino: Oligodendroglia →
“**Leucomalacia Periventricular**”
- ✓ RN de termino (Johnston MV 2001):
Talamo, Ganglios de la Base, y Corteza Motora
- ✓ Encefalopatias Epilepticas → Actividad
Electrica Caotica → **Disrupcion Sinaptica**

PLASTICIDAD CEREBRAL

ESTUDIOS DE NEUROIMAGENES

- **Resoluciones Espaciales/Temporales Diferentes :**
 - **PET:** Resolucion Temporal → Minutos
 - **fRNM:** “ “ → Segundos , > uso
 - **MEG :** “ “ → Milisegundos, es la mejor para estudiar el patron espacial de resolucion; donde comienza la actividad y como se propaga
 - **TMS :** Resolucion Temporal → Milisegundos. Pulsos de campos magneticos excitan o inhiben determinadas sinapsis, modificando su eficiencia y **alterando la funcion cerebral**
 - La representacion motora y sensorial de cada mano ejerce un efecto inhibitorio en la representacion homonima del hemisferio opuesto

Neuroplasticidad : Funcionamiento Cerebral

Desafíos

Mantener las Conductas y la Integridad de los Circuitos Neurales Subyacentes

Permitir que los Circuitos Neurales se “*adaptan*” permanentemente a los “Desafíos Ambientales”

Estabilidad



Plasticidad

Epigenesis Determinista vs Epigenesis Probabilística

VS

Especialización Interactiva



Modularidad Funcional

Algunas Enfermedades Neurologicas debido a compromiso de las señales de Transcripcion Genica

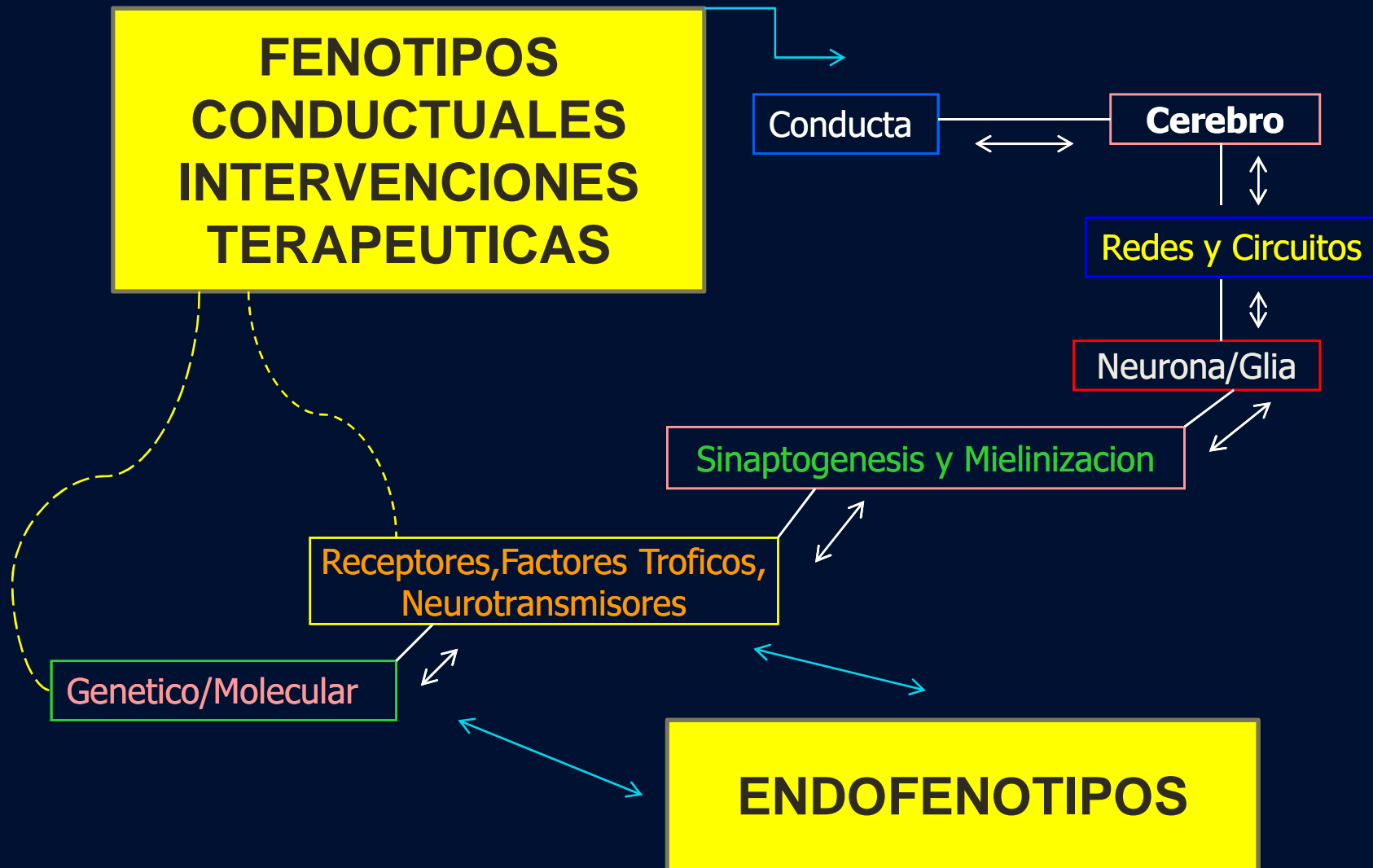
Trastornos Geneticos :

**Sindrome de Fragilidad del Cromosoma X
Neurofibromatosis Tipo I
Esclerosis Tuberosa
Enfermedad de Huntington
Sindrome de Rett
Sindrome de Coffin-Lowry
Sindrome de Rubinstein Taybi
Retrado Mental Ligado al X con Alfa-Talasemia
Retrado Mental no Especifico debido a Mutacion
en PAK3 , oligophrenin I
etc.**

Trastornos Adquiridos :

**Cretinismo
Intoxicacion Plumbica
Encefalopatia Hipoxica-Isquemica
Paralisis Cerebral Extrapiramidal**

Niveles de Analisis e Intervenciones Neurobiologicos



GRACIAS !!!!!



Glacial Perito Moreno, Argentina