

# Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos

Neuroplasticity: Biochemical and neurophysiological aspects



MARÍA VIRGINIA GARCÉS-VIEIRA<sup>1</sup>, JUAN CAMILO SUÁREZ-ESCUDERO<sup>2</sup>

Forma de citar: Garcés-Vieira MV, Suárez-Escudero JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. Rev CES Med 2014; 28(1): 119-132.

## RESUMEN

**L**a neuroplasticidad es la potencialidad del sistema nervioso de modificarse para formar conexiones nerviosas en respuesta a la información nueva, la estimulación sensorial, el desarrollo, la disfunción o el daño. En general, la neuroplasticidad suele asociarse al aprendizaje que tiene lugar en la infancia, pero sus definiciones van más allá y tienen un recorrido histórico. Hay diversos componentes bioquímicos y fisiológicos detrás de un proceso de neuroplasticidad y esto lleva a diferentes reacciones biomoleculares químicas, genómicas y proteómicas que requieren de acciones intra y extra neuronales para generar una respuesta neuronal.

## PALABRAS CLAVE

*Plasticidad neuronal*

*Neurofisiología*

*Depresión sináptica a largo término*

*Potenciación a largo término*

*Tejido nervioso*

<sup>1</sup> Residente de Neurorehabilitación y Neuropsicología. mariavirginiagarces@hotmail.com

<sup>2</sup> Especialista Neurorehabilitación y Neuropsicología. Coordinador de la Unidad de Neurorehabilitación del Instituto Neurológico de Colombia. Grupo de Investigación Neurociencias.

**Recibido en:** octubre 15 de 2013. **Revisado en:** abril 2 de 2014. **Aceptado en:** mayo 8 de 2014.



## **ABSTRACT**

Neuroplasticity is the potentiality of the nervous system to change itself and to form neural connections in response to a new information, sensorial stimulation, development, dysfunction or damage. In general, neuroplasticity is often associated with learning during the childhood, but their definitions its going further, and it has an historical follow-up. There are many biochemical and physiological components behind neuroplasticity process, and this leads to biomolecular, chemical, genomics and proteomics processes, that requiring intra and extra-neuronal actions to generate a neural response.

## **KEY WORDS**

*Neuronal plasticity*

*Neurophysiology*

*Long term synaptic depression*

*Long-term potentiation*

*Nerve tissue*

## **INTRODUCCIÓN**

Hasta hace poco se creía que el desarrollo y recuperación del cerebro se detenían en la edad adulta, pero modernas técnicas de neuroimagen cerebral han permitido reconceptualizar la dinámica del sistema nervioso central y su funcionamiento (1).

Hay evidencia que demuestra que el encéfalo puede cambiar para adaptarse a diversas circunstancias, no solo durante la infancia y la adolescencia, sino también durante la edad adulta e incluso en situaciones de lesión cerebral, lo que significa que el cerebro es flexible y modificable.

El término que denota dichos cambios del encéfalo, se denomina plasticidad neuronal (2).

Hay poca claridad sobre el origen histórico de la palabra plasticidad neuronal y tampoco se conocen en totalidad sus procesos fisiológicos concretos y no existe una terminología unificada al respecto (3).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de tema (de tipo narrativo) de los principales aspectos históricos, definiciones, procesos genéticos, bioquímicos y fisiológicos del amplio tema de la neuroplasticidad, a partir del conocimiento acumulado en la especialización de rehabilitación neuropsicológica de la *Universidad CES*, cuyo principal soporte y justificación de sus actividades/técnicas clínicas empleadas de recuperación neurológica y neuropsicológica, se basa en los múltiples procesos que conforman la neuroplasticidad.

Al final del texto se definen algunos términos básicos para la comprensión del tema.

## **ASPECTOS HISTÓRICOS**

En el año 1861 Pierre Paul Broca publicó en el *Bulletin de la Société Anatomique* de París (4), el primer artículo que nombraba el lenguaje humano como una función encefálica localizada en el giro frontal inferior izquierdo. Trece años más tarde, Carl Wernicke confirma nuevamente que el lenguaje tiene sustrato biológico en los hemisferios cerebrales y agrega otra localización cuando se trata de funciones de comprensión: a nivel de la porción posterior del giro temporal superior izquierdo; aquí se sentaron las bases de la corriente localizacionista (5).

Catorce años después, en el año 1888, Santiago Ramón y Cajal señaló que la estructura cerebral está compuesta de subunidades más pequeñas o neuronas (6); contrario a esta tesis, Camilo Golgi, explicó la estructura cerebral como un *gran sincitio* (7).

De esta manera, en solo 30 años, comprendidos entre 1860 a 1890, se originaron las principales teorías de la neurociencia moderna, concernien-

tes a la *corriente localizacionista* (Broca y Wernicke), que indica que toda función motora, sensorial y cognitiva posee una ubicación específica (8); la *teoría neuronal* (Ramón y Cajal) que plantea que las células tipo neuronas son las unidades estructurales y funcionales del encéfalo; la *teoría reticular* (Golgi), en la cual el encéfalo se visualiza como un gran *sincitio* y un todo, sin unidades individuales (9), y más recientemente, la *corriente conexionista* (Donald Hebb), que describe el funcionamiento cerebral a través de redes y subredes cortico subcorticales distribuidas y altamente interconectadas (8).

Existe discusión sobre la autoría original del término *neuroplasticidad*, hay registros de Ernesto Lugaro, en el año 1906, como autor del término plasticidad cortical, referida a que el paso del impulso nervioso probablemente deja una huella física o química en una célula nerviosa (10-11).

En 1938, Margaret Kennard mostró, por medio de lesiones quirúrgicas en la corteza motora de monos jóvenes y adultos, que el déficit motor es menos severo en los primates jóvenes (12), concepto que en la actualidad se conoce como *Principio de Kennard*, el cual indica que las lesiones cerebrales a temprana edad producen menor nivel de alteración por la presencia de una mayor capacidad de recuperación (12-13), y en 1947 Donald Hebb publicó, basado en las teorías de Lugaro, que la experiencia lleva a una remodelación sináptica (7).

Entre 1960 y 1970, por medio de estudios de ultra estructura sináptica (14) sobre los factores de crecimiento neuronal (15), los brotes axónicos y la potenciación a largo plazo en las sinapsis, el paradigma científico cerebral cambió de una comprensión del tejido nervioso como estructura rígida e inmodificable, a un entendimiento del mismo como una estructura dinámica, adaptable y plástica (16).

Los datos aportados por Broca en el año 1861, que demostraron el deterioro del lenguaje posterior a una lesión cerebral, generaron a su vez en el ambiente clínico, ideas de poca capacidad

de recuperación y reorganización cerebral posteriores a una lesión (4).

En medio de este ambiente se publican en la década de 1970 tres trabajos originales que acercaron al campo clínico y práctico los conceptos de neuroplasticidad de la década anterior. Estos trabajos fueron: Merzenich et al. con los cambios de los mapas somatosensoriales posteriores a una amputación digital en monos adultos (17); Kaas, Merzenich y Killackey con la reorganización de la corteza somatosensorial después de un daño nervioso periférico en mamíferos adultos (18) y, Wall y Egger, con la formación de nuevas conexiones en cerebros murinos adultos posteriores a una deafferentización parcial (19).

Esto demostró cambios estructurales del sistema nervioso central con mejorías adaptativas en animales adultos bajo un ambiente de entrenamiento específico luego de una injuria cerebral inducida (20-21). Entre los años 1990 a 2010 se dieron los principales avances en la terapia de células madres neuronales, factores de crecimiento nervioso y el papel de las enzimas en el sistema nervioso central (22-23).

## CONCEPTOS GENERALES

La neuroplasticidad es un proceso que representa la capacidad del sistema nervioso de cambiar su reactividad como resultado de activaciones sucesivas (24). Tal reactividad permite que el tejido nervioso pueda experimentar cambios adaptativos o reorganizacionales en un estado fisiológico con o sin alteración. Otros autores la definen de manera global como toda respuesta cerebral que se origina frente a cambios internos o externos y obedece a modificaciones reorganizacionales en percepción y cognición (25).

Este grupo de definiciones aproxima la neuroplasticidad, como uno de los sustratos que soporta procesos de gran complejidad, tipo funciones cognitivas superiores, entendidas desde una óptica conexionista y no localizacionista (26).



En 1982, *PubMed* introduce la definición de plasticidad neuronal como término MeSH (del inglés *Medical Subject Headings*) o palabra clave, como la capacidad del sistema nervioso de cambiar su reactividad, siendo resultado de activaciones sucesivas y la categoriza como un proceso fisiológico del sistema nervioso (27).

Algunos estudios indican que la producción, diferenciación y supervivencia de neuronas nuevas -donde no todas son funcionales en etapas inmaduras- son procesos plásticos, regulados por la experiencia. La neurogénesis se ha descrito que persiste en el adulto en ciertas regiones cerebrales, como el hipocampo, la mucosa olfatoria y la zona periventricular (28).

Una forma de materializarse el proceso neuroplástico es a través de la corteza cerebral. Es así como se habla de *plasticidad cortical* y varios autores la dividen en dos subprocesos: *plasticidad cortical fisiológica* (sustrato del aprendizaje y de la memoria humana, y subproceso que se lleva a cabo en el neuro desarrollo), y *plasticidad cortical patológica* (que es subdividida en adaptativa y mal adaptativa) (29-30).

La neuroplasticidad es la base y fundamento de los procesos experimentales y clínicos de neurorehabilitación. Por tal motivo, en el año 2006 se definió la neuroplasticidad como un proceso continuo a corto, mediano y largo plazo de remodelación de mapas neurosinápticos, que optimiza el funcionamiento de las redes cerebrales durante la filogenia, ontogenia y posterior a daños del sistema nervioso (31).

La neuroplasticidad que se da durante la ontogenia para la elaboración de nuevos circuitos inducidos por el aprendizaje y mantenimiento de las redes neuronales, tanto en el adulto como en el anciano, se denomina *plasticidad natural*. Posterior a lesiones periféricas o centrales del sistema nervioso hay remodelación o cambios que subyacen a la recuperación clínica parcial o completa, y es denominada como *plasticidad post-lesional* (32).

Bruce Dobkin, uno de los mayores expertos en plasticidad neuronal en el campo clínico, divide los mecanismos plásticos en dos grupos: *plasticidad de redes neuronales* y *plasticidad en las sinapsis* (33). El cuadro 1 muestra cada una de estas formas de plasticidad.

**Cuadro 1.** Mecanismos biológicos de plasticidad cerebral

Mecanismos de plasticidad en las redes neuronales	Mecanismos de plasticidad en las sinapsis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuperación de la excitabilidad neuronal (equilibrio iónico celular y axónico, reabsorción del edema y residuos hemáticos, diasquisis reversa transináptica)</li> <li>• Actividad en vías neuronales parcialmente indemnes</li> <li>• Plasticidad representacional con neuronas tipo ensamble</li> <li>• Reclutamiento de redes paralelas no ordinariamente activas</li> <li>• Reclutamiento de subcomponentes en redes distribuidas</li> <li>• Modulación de la excitabilidad de subredes por neurotransmisores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulación neuronal de la señalización intracelular (dependiente de factores neurotróficos y de proteína kinasas)</li> <li>• Plasticidad sináptica (modulación de la transmisión basal, hipersensibilidad por denervación, desenmascaramiento sináptico dependiente de actividad, brotes dendríticos)</li> <li>• Brotes axonales y dendríticos de colaterales ilesas</li> <li>• Regeneración axonal (expresión genética de proteínas de remodelación, modulación de factores neurotróficos)</li> </ul>

Adaptado de: Dobkin B, Carmichael T. Principles of recovery after stroke. En: Barnes MP, Dobkin B, Bogousslavsky J (eds). Recovery after stroke. Cambridge University Press, 2005. p.52 (33).

Una de las definiciones más completas fue descrita por Mary L. Dombovy en 2011, quien refiere que la plasticidad son cambios en las redes neuronales en respuesta al entrenamiento, la injuria, rehabilitación, farmacoterapia, estimulación eléctrica o magnética y a terapias génicas y de células madres (34).

La plasticidad del sistema nervioso central incluye la neuro-génesis, la apoptosis, los brotes dendríticos y axónicos, la potenciación a largo término de la transmisión sináptica, la depresión a largo término de la transmisión sináptica, el reclutamiento de la corteza adyacente y el reclutamiento del hemisferio contralateral (35-37).

A partir de lo anterior, se sabe que el sistema nervioso posee más de un mecanismo de neuroplasticidad. Entre ellos se encuentran la plasticidad sináptica y la plasticidad de la excitabilidad neuronal intrínseca y las anteriormente mencionadas. El nivel de complejidad es tan elevado, que la comprensión de este fenómeno biológico requiere del enfoque de una biología de sistemas, modelos computacionales de plasticidad sináptica y neuro-informática (38).

## PROCESOS GENÉTICOS, BIOQUÍMICOS Y FISIOLÓGICOS

Los procesos biomoleculares de tipo neurobioquímico, neurogenómico y neuroproteómico, permiten que la respuesta neuronal frente a entradas o señalizaciones no siempre se encuentre programada de una manera constitutiva (39). A continuación se mencionan estos procesos.

### *Genética y expresión protéica en la plasticidad cerebral*

A partir de la era postgenómica, con trabajos de genética y expresión protéica - necesarios para la adquisición y desarrollo del lenguaje humano-, (40)

se dio inicio a una nutrida serie de descubrimientos que revelaron productos de genes inmediatos en la plasticidad sináptica (tipo gen FOX, Homer1a y NACC-1) (41), señalizaciones de cambios neuroplásticos en corteza frontal y prefrontal, factores de crecimiento como el factor neurotrófico cerebral (BDNF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento derivado de insulina (IGF, por sus siglas en inglés) y las apo proteínas E.

La homeostasis neuroplástica, mediada en gran medida por el IGF (15) y los mecanismos moleculares de la plasticidad sináptica (42) desempeñan un papel importante en la regulación de procesos neurogénicos (nacimiento celular, promoción, maduración y mantenimiento neuronal (43-44).

El gen FOXP2 es uno de los genes de neuroplasticidad más estudiado hasta el momento, puesto que el lenguaje como proceso innato y adquirido, requiere de procesos de plasticidad fisiológica y natural. Dicho gen se expresa en los circuitos motores relacionados con el lenguaje y el habla (ganglios basales, tálamo, olivas inferiores y cerebelo). Pertenecer a un miembro de la gran familia FOX, factores de transcripción (44).

Las mutaciones del FOXP2 están asociadas con dificultades en el aprendizaje y adquisición del lenguaje y en su normal expresión está involucrado en la producción de secuencias de movimientos coordinados orofaciales (42-45).

Existen otros genes como los alelos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 3$  de las apoproteínas E, que parecen estar relacionados con una mayor capacidad de reparación sináptica, por lo cual son capaces de inducir mejoras en la neuroplasticidad (46-47).

### *Neuro bioquímica y fisiología de algunos procesos de plasticidad cerebral*

La neuroplasticidad posee varios mecanismos de orden eléctrico, genético, estructural, bioquímico y funcional que representan más un



continuo que elementos individuales y aislados (48). A continuación se revisarán los principales procesos químicos y fisiológicos de la plasticidad neuronal y extra neuronal.

Hasta el momento son dos las rutas biomoleculares de plasticidad neuronal para lograr la potenciación a largo término y la depresión a largo término, procesos indispensables para consolidar la memoria y el olvido, respectivamente: la *excitabilidad intrínseca* (dependiente de cambios en las propiedades de los canales iónicos) y la *plasticidad sináptica* (cambios en la fuerza o intensidad en la sinapsis entre dos neuronas). Se adiciona que los mecanismos específicos de actividad sináptica y neuronal para producir la potenciación a largo término y la depresión a largo término varían de acuerdo al tipo de neurona y región del cerebro involucrada (49).

Desde una visión molecular, uno de los tantos puntos cruciales que se requieren para llevar a cabo un fenómeno neuroplástico por la potenciación a largo término o la depresión a largo término es la concentración y manejo celular del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (50). La potenciación a largo término depende usualmente de receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA y kainato. El proceso de depresión a largo término requiere canales L de  $\text{Ca}^{2+}$ , de receptores tipo NMDA y metabotrópicos de glutamato (RmGlu) (51-52).

La liberación pre-sináptica de glutamato y la despolarización neuronal post-sináptica elevan el nivel de  $\text{Ca}^{2+}$ . En este primer paso se requiere, según el tipo de neurona, la activación de receptores NMDA, RmGlu y canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje (CCDV) (53).

Una vez se produce lo anterior, a nivel de receptores transmembrana, se da comienzo a una serie de rutas de señalización, a través de proteínas kinasas y fosfatasa que inducen, mantienen o amplifican la plasticidad sináptica y se involucra en este paso los receptores tipo AMPA. El  $\text{Ca}^{2+}$  activa la proteína kinasa 2 dependiente

de calmodulina- $\text{Ca}^{2+}$  (PKDCAL2), la cual fosforila la subunidad GluR1 AMPAR. Este proceso intermediario, aumenta el número de AMPAR funcionales (54).

Cuando se libera dopamina, noradrenalina o adenosina, los receptores dopamina D1,  $\beta$ -adrenérgicos y de adenosina tipo 2A, utilizan proteínas G acopladas para activar adenilato ciclasa y así inducir PLT. El AMP cíclico producido, activa la proteína kinasa A que fosforila la subunidad GluR1 AMPAR (55).

Si el interés de la red neuronal -de acuerdo a las señales de entrada- es producir una forma de plasticidad sináptica estable y persistente, se requiere de vías que involucren el receptor de tirosina kinasas que modulen la transcripción genética y la transducción proteica (56).

Se resalta cómo las rutas bioquímicas inducen fenómenos genómicos y proteómicos según la red neuronal, relevancia biológica de la información u otras actividades desconocidas hasta el momento. De manera que las entradas sinápticas y la actividad neuronal, activan una red o redes bioquímicas, las cuales llevan a la fosforilación de AMPAR, transcripción génica y síntesis proteica, activando la plasticidad.

Lo anterior lleva a que la plasticidad sináptica (uno de los mecanismos de la neuroplasticidad), sea dinámica y se posicione como el engranaje biomolecular que enlaza el ambiente externo lleno de sensaciones, con el ambiente interno de realidad cerebral, que posee un lenguaje binario, inspirado en modificaciones postraslacionales de las proteínas intra y extra neuronales (57).

En palabras de Tansey "... estamos frente a un sistema nervioso increíblemente sutil y complejo, que genera la actividad humana... no todas las conexiones del sistema nervioso central son de tipo binario... son más bien moduladas con muchos estados de activación o desactivación..." (58).

La capacidad de producir la *potenciación a largo término* cambia de acuerdo a la red neuronal involucrada. En el hipocampo y en la neocorteza cerebral, la *potenciación a largo término* requiere de la presencia de PKDCAL2, y el hipocampo particularmente necesita además RmGlu para facilitar y consolidar la memoria como función cognitiva superior (43). Los PLT originados del *striatum* (subcircuito conformado por ganglios de la base a nivel subcortical), necesitan proteína quinasa A. En el cerebelo es requerida la presencia de proteína quinasa C para producir PLT.

Lo anterior indica, que si bien la neuroplasticidad es un proceso fisiológico, hay diferencias en sus vías y componentes según la estructura encefálica involucrada (59).

### **Plasticidad extraneuronal**

Los fenómenos neuroplásticos no solo ocurren a nivel del ambiente intraneuronal e intersináptico (no es un asunto solo entre neuronas), sino que al parecer también hay procesos en el ambiente extracelular, tipo inducción de moléculas de adhesión celular (60) y procesos plásticos asociados al astrocito (célula principal que compone la matriz extracelular) (61).

La plasticidad, que obedece más al orden de la biología neuronal e interneuronal, requiere participación de la neuroglia que ejecuta acciones de neovascularización, regulación energética, modulación metabólica (62), regulación astrocítica de la corriente de calcio para sinaptogénesis (63) y señalización neuronal. Por lo tanto, existen procesos neuroplásticos de orden extraneuronal (64).

Desde el año 2000 las cadenas de monosacáridos o glicanos se reconocen como componentes en diversos procesos de interacción neuronal tales como: migración celular, crecimiento neurítico, formación sináptica y eficiencia-modulación sináptica (65).

En las interacciones celulares del tejido nervioso es necesaria la presencia de carbohidratos

y proteínas. Uno de los glicanos reconocidos es el ácido polisialílico (APS), que se encuentra asociado con la superfamilia de inmunoglobulinas y moléculas neuronales de adhesión celular (NCAM, por sus siglas en inglés). Al parecer el APS ejerce funciones durante la regeneración de axones y dendritas después de una lesión, y ha sido identificada su expresión en regiones plásticas cerebrales, como en hipocampo en modelos murinos (66).

Los glicanos hacen parte del desarrollo, regeneración y plasticidad sináptica del sistema nervioso. Las integrinas son moléculas estructurales de la matriz extracelular; sus receptores también llevan a cabo señalización y funciones reguladoras neuronales en procesos fisiológicos tipo memoria y fisiopatológicos como la inflamación, cicatrización de heridas, metástasis, focos epileptogénicos, angiogénesis y lesiones tumorales. Tienen capacidad de disminuir corrientes citotóxicas de glutamato modulando los canales MNDA y AMPA (67). Otras moléculas que conforman la matriz extracelular son las neurotrofinas; estas controlan la supervivencia y diferenciación de las neuronas funcionando de manera estrecha con el factor de crecimiento nervioso y el BDNF (68).

## **CONCLUSIONES**

El tejido nervioso se considera un sistema dinámico, adaptable y plástico. La neuroplasticidad es inherente al sistema nervioso y está en comunión con las visiones localizacionistas y conexionistas de la comprensión moderna del funcionamiento cerebral.

La neuroplasticidad es un proceso fisiológico múltiple y generalizado a la biología cerebral, pero a su vez particular de cada red o microambiente neuronal; representa una temática compleja que requiere involucrar procesos, productos y componentes de la bioquímica básica y clínica, puesto que tal proceso no obedece únicamente

a modificaciones estructurales de un conjunto de dendritas, sino a adaptaciones intra y extracelulares que ocupan más de una ruta de señalización biomolecular.

Los procesos biomoleculares químicos, genómicos y proteómicos, permiten que la respuesta neuronal frente a entradas o señalizaciones no siempre se encuentre programada de una manera constitutiva. La neuroplasticidad, por tanto, es un proceso continuo de remodelación de mapas neurosinápticos que se da, tanto en ausencia, como en presencia de una noxa cerebral.

Conocer este tipo de temas constituye a mediano y largo plazo, blancos farmacológicos en el manejo clínico referente a prevención, tratamiento y rehabilitación de enfermedades neurológicas y redefinen la biología cerebral desde una perspectiva filogenética, básica y clínica.

Los profesionales de la salud involucrados en el área de la neuro-rehabilitación clínica, tanto farmacológica como no farmacológica, deben conocer el sustrato neurofisiológico y neuroquímico de los fenómenos plásticos cerebrales, ya que es una herramienta de incontable valor para respaldar un plan dirigido, controlado, replicable e intensivo de neuro-rehabilitación.

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

*Plasticidad neuronal:* cambios estructurales o funcionales de la neurona. Capacidad del sistema nervioso para cambiar su reactividad como el resultado de activaciones sucesivas (8).

*Neurogénesis:* formación de neuronas que comprende la proliferación, migración y la división de las células madres en las cuales una o ambas células hijas llegan a ser neuronas (69).

*Sinaptogénesis:* proceso interactivo por el cual se generan uniones especializadas donde una

neurona se comunica con una célula diana. Formación de sinapsis entre las neuronas. En el ser humano comienza al principio de la gestación, pero ocurre con mayor rapidez desde dos meses antes del nacimiento hasta dos años después del nacimiento (8).

*Desenmascaramiento sináptico:* el uso de sinapsis existentes pero poco o nada funcionales hasta el momento que ocurre una lesión. Se activan por receptores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (8).

*Neuronas tipo ensamble:* cuando un axón de una célula A está lo suficientemente cerca de una célula B, como para excitarla y participa persistentemente en su disparo, dando como resultado algún proceso de crecimiento o cambio metabólico, en una o en ambas células, de modo tal que la célula A excita más fácil a una célula B (69).

*Plasticidad intrínseca:* forma de plasticidad neuronal que implica la modificación de la función del canal de iones en el axón dependiente de canales iónicos de  $Ca^{2+}$  como receptores tipo AMPA, NMDA, Kainato y RmGlu (69).

*Diasquisis:* efectos distales de una lesión neuronal más allá de la zona directamente afectada. Es una alteración funcional que implica una pérdida de excitabilidad en otras áreas cerebrales interconectadas que no han sufrido la lesión de forma directa (70).

*Factores de crecimiento neuronal:* son proteínas presentes en el sistema nervioso central y otros sistemas del cuerpo humano, necesarias para la supervivencia y desarrollo de las neuronas. También sirven para dirigir el crecimiento de las vías nerviosas hacia sus órganos efectoros o dianas (71).

*Factores neurotróficos:* son proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas, como el factor de crecimiento neuronal (FCN) y otras funciones en la neurotransmisión y en la



reorganización sináptica tipo sinapsina I que tiene lugar en el aprendizaje y en la memoria (71).

*Matriz extracelular:* conjunto estructural formado por macromoléculas que se localizan entre las células de un tejido; forman el medio donde las células sobreviven, se multiplican y desempeñan sus funciones (71).

*Brotos axónicos y dendríticos:* respuesta de crecimiento frente a un estímulo que puede ser o no el primer paso para la formación de nuevas sinapsis. Pueden ser de dos tipos:

*Brotos terminales o ultraterminales y brotes colaterales.* Los terminales son prolongaciones del terminal presináptico, los colaterales surgen como una nueva rama del axón, independientes de otras terminaciones nerviosas que hubieran ya (71).

*La potenciación a largo término (PLT):* definida como una intensificación duradera en la transmisión de señales entre dos neuronas que resulta de la estimulación sincrónica de ambas, es el mecanismo principal de la formación de la memoria (8-72).

*Depresión a largo término (DLT):* entendida como una respuesta a un estímulo más corto en la célula postsináptica, lo que viene acompañado por una transmisión de señales más débiles y no duraderas (8-72).

*Corriente localizacionista:* teoría que indica que toda función motora, sensorial y cognitiva posee una ubicación específica, precisa y rastreada en la corteza cerebral (8).

*Corriente conexionista:* doctrina intermedia que sostiene que si bien hay centros especializados en el encéfalo, interconectados entre sí, la ruptura de dichas conexiones produce alteraciones y modificaciones corticales para suplir necesidades (8).

*Plasticidad adaptativa y mal adaptativa:* después de una lesión o noxa neurológica puede aparecer una plasticidad favorable que induzca una

recuperación funcional, la plasticidad adaptativa es la habilidad de sobrevivir y reproducirse en un ambiente donde se presenta un daño y la plasticidad no adaptativa incluye cualquier respuesta a una condición ambiental que no aumente la adaptación de éste (73).

*Protein kinasa (PK):* enzima que modifica otras proteínas (sustratos), mediante fosforilación, activándolas o desactivándolas. Ocupan, por tanto, un lugar central en la cascada de respuesta ante una señal química que llegue a la célula: sirven de puente entre un segundo mensajero (usualmente, AMPc). Tipos de PK: PK B (PKB/AKT), PK C (PKC), PK M $\zeta$  (PKM $\zeta$ ) y PK R (PKR) (74).

## REFERENCIAS

1. Danzl MM, Etter NM, Andreatta RD, Kitzman PHç. Facilitating neurorehabilitation through principles of engagement. *J Allied Health*. 2012 Spring; 41(1):35-41.
2. Kim S, Chen S, Lai YH, Lee JY, Osu R, Winstein CJ, Schweighofer N. Quantifying arm nonuse in individuals poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 Jun; 27(5):439-47.
3. Kays JL, Hurley RA, Taber KH. The dynamic brain: neuroplasticity and mental health. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Spring; 24(2):118-24.
4. Broca, MP. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (Perte de la Parole). *Bulletin de la Société Anatomique Paris*. 1861; 6:330-357.
5. Wernicke C. Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau, Cohn und Weigert, 1874.
6. Ramón y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Rev Trim Histol Norm Patol*. 1888; 1:1-10.



7. Mazzarello P. Camillo Golgi's scientific biography. *J Hist Neurosci*. 1999 Aug; 8(2):121-31.
8. Valdez R. Maduración, lesión y plasticidad del sistema nervioso. Primera edición 2007, México (pág:20-62).
9. Kandel E. Principios de Neurociencia. Cuarta edición 2001, España. (P:5-36).
10. Giovanni Berlucchi. The origin of the term plasticity in the neurosciences: Ernesto Lugaro and chemical synaptic transmission. *J Histor Neuroscien*. 2002; 11(3):305-309.
11. Edward G. Jones. Plasticity and neuroplasticity. *J Histor Neuroscien*. 2004; 13(3):293.
12. Dennis M. Margaret Kennard (1899-1975): not a 'principle' of brain plasticity but a founding mother of developmental neuropsychology. *Cortex*. 2010; 46 (8):1043-59.
13. Finger S, Wolf C. The Kennard effect before Kennard. The early history of age and brain lesions. *Arch Neurol*. 1988; 45(10):1136-42.
14. Hebb D. The effect of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol*. 1947; 2:737-745.
15. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Nerve growth factor. *Physiol Rev*. 1968; 48:534-569.
16. Raisman G, Field PM. A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res*. 1973; 50:241-264.
17. Merzenich, M, Nelson RJ, Stryker MP, Cy-nader MS, Schoppmann A. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*. 1984; 224:591-605.
18. Kaas JH, Merzenich MM, Killackey HP. The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu Rev Neurosci*. 1983; 6:325-356.
19. Wall PD, Egger MD. Formation of new connections in adult rat brains following partial deafferentation. *Nature*. 1971; 232:542-545.
20. Stein DG. Concepts of CNS plasticity and their implications for understanding recovery after brain damage. *Demos Medical Publishing*. 2007:97-108.
21. Jones TA, Alled RP, Adkins DL, Hsu JE, O Bryant A. Remodeling the brain with behavioral experience after stroke. *Stroke*. 2009; 40 (3Suppl): S136-138.
22. Fawcett J. Molecular control of brain plasticity and repair. *Prog Brain Res*. 2009; 175:501-509.
23. Dombovy ML. Introduction: the evolving field of neurorehabilitation. *Continuum life-long learning*. *Neurol*. 2011; 17 (3):443-448.
24. Lee TW, Tsang VW, Birch NP. Synaptic plasticity-associated proteases and protease inhibitors in the brain linked to the processing of extracellular matrix and cell adhesion molecules. *Neuron Glia Biol*. 2008 Aug;4 (3):223-234.
25. Frackowiak RS, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. The cerebral basis of functional recovery. In: *Human Brain Function*. San Diego, Calif: Academic Press; 1997:275-299.
26. Phillips S, Wilson WH. Categorical compositionality: a category theory explanation for the systematicity of human cognition. *PLoS Comput Biol*. 2010; 6 (7).
27. NCBI. National Center for Biotechnology Information. Mesh terms. Plasticity. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=plasticity>, U.S. National Library of Medicine Consultado el 2013 Oct 13.



28. Glasper ER, Schoenfeld TJ, Gould E. Adult neurogenesis: optimizing hippocampal function to suit the environment. *Behav Brain Res.* 2012 Feb 14; 227 (2):380-383.
29. Conforto AB, Cohen LG, dos Santos RL, Scaff M, Marie SK. Effects of somatosensory stimulation on motor function in chronic cortico-subcortical strokes. *J Neurol.* 2007 Mar; 254 (3):333-339.
30. Floel A, Cohen LG. Translational studies in neurorehabilitation: from bench to bedside. *Cogn Behav Neurol.* 2006 Mar; 19 (1):1-10.
31. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci.* 2006; 13 (9):885-97.
32. Newton SS, Fournier NM, Duman RS. Vascular growth factors in neuropsychiatry. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70 (10):1739-1752.
33. Dobkin B, Carmichael T. Principles of recovery after stroke. Cambridge University Press, 2005. p.47-66.
34. Dombovy ML. Introduction: the evolving field of neurorehabilitation. *Continuum life-long learning. Neurol* 2011; 17 (3):443-448.
35. Jia XX, Yu Y, Wang XD, Ma H, Zhang OH. fMRI-driven DTT assessment of corticospinal tracts prior to cortex resection. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(4):558-563.
36. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev.* 2009; 15 (2):94-101.
37. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol. Postgrad Med J.* 2005; 81(958):510-514.
38. Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK. Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fiber synaptic reorganization. *Brain.* 1996; 119 (Pt 3):965-987.
39. Coba MP, Pocklington AJ, Collins MO. Neurotransmitters drive combinatorial multistate postsynaptic density networks. *Sci Signal.* 2009 28;2 (68):ra19.
40. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6 (2):131-138.
41. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14 (6):383-400.
42. Kalivas PW. How do we determine which drug-induced neuroplastic changes are important? *Nat Neurosci.* 2005; 8 (11):1440-1441.
43. Narbona J, Crespo-Aguilez N. Plasticidad cerebral para el lenguaje en el niño y el adolescente. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl. 1):S127-S130.
44. Lauriat TL, Dracheva S, Kremerskothen J, Duning K, Haroutunian V. Characterization of KIAA0513, a novel signaling molecule that interacts with modulators of neuroplasticity, apoptosis, and the cytoskeleton. *Brain Res.* 2006 Nov 22;1121(1):1-11.
45. Henriksson R, Kuzmin A, Okvist A, Harper C, Sheedy D. Elevated synaptophysin I in the prefrontal cortex of human chronic alcoholics. *Synapse.* 2008 Nov; 62 (11):829-833.
46. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (12):861-872.



47. Muruyama N, Moritake K, Ando S, Yamasaki T, Matsumoto Y. The role of cerebral cyst formation in the intractability of epilepsy. *Neurol Res.* 2006; 28 (8):810-817.
48. Elluru RG, Blom GS, Brady ST. Fast axonal transport of kinesin in the rat visual system: functionality of kinesin heavy chain isoform. *Mol Biol Cell* 1995; 6(1):21-40.
49. Raynaud F, Janossy A, Dahl J, Bertaso F, Perrroy J. Shank3-Rich2 interaction regulates AMPA receptor recycling and synaptic long-term potentiation. *J Neurosci.* 2013; 33 (23): 9699-9715.
50. van Waarde A, Ramakrishnan NK, Rybczynska AA, Elsinga PH, Ishiwata K. The cholinergic system, sigma-1 receptors and cognition. *Behav Brain Res.* 2011; 221(2):543-554.
51. Collins MO, Yu L, Coba MP, Husi H, Campuzano I, *et al.* Proteomic analysis of in vivo phosphorylated synaptic proteins. *J Biol Chem.* 2005 Feb 18; 280(7):5972-82.
52. Jin DZ, Guo ML, Xue B, Mao LM, Wang JQ. Differential Regulation of CaMKII $\alpha$  Interactions with mGluR5 and NMDA Receptors by Ca<sup>2+</sup> in Neurons. *Neuron.* 2008 Jan 10;57(1):121-34.
53. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013; (197):9-18.
54. Selemon LD.A. Role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Transl Psychiatry.* 2013; 3:e238.
55. Soler-Llavina GJ, Arstikaitis P, Morishita W, Ahmad M, Südhof TC, Leucine-rich repeat transmembrane proteins are essential for maintenance of long-term potentiation. *Neuron.* 2013; 79(3):439-446.
56. Chowdhury D, Marco S, Brooks IM, Zanduetta A, Rao Y. Tyrosine phosphorylation regulates the endocytosis and surface expression of GluN3A-containing NMDA receptors. *J Neurosci.* 2013; 33 (9):4151-4164.
57. Lai KO, Wong AS, Cheung MC, Xu P, Liang Z. TrkB phosphorylation by Cdk5 is required for activity-dependent structural plasticity and spatial memory. *Nat Neurosci.* 2012; 15(11):1506-1515.
58. Tansey KE, McKay WB, Kakulas BA. Restorative neurology: consideration of the new anatomy and physiology of the injured nervous system. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012; 114 (5):436-440.
59. Nevian T, Sakmann B. Spine Ca<sup>2+</sup> signaling in spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci.* 2006; 26(43):11001-11013.
60. Koch G, Ponzo V, Di Lorenzo F, Caltagirone C, Veniero D. Hebbian and anti-Hebbian spike-timing-dependent plasticity of human cortico-cortical connections. *J Neurosci* 2013; 33 (23):9725-9733.
61. D'Antonio G, Macklin P, Preziosi L. An agent-based model for elasto-plastic mechanical interactions between cells, basement membrane and extracellular matrix. *Math Biosci Eng.* 2013; 10(1):75-101.
62. Volman V, Bazhenov M, Sejnowski TJ. Divide and conquer: functional segregation of synaptic inputs by astrocytic microdomains could alleviate paroxysmal activity following brain trauma. *PLoS Comput Biol.* 2013; 9(1):e1002856.
63. McRae PA, Porter BE. The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy. *Neurochem Int.* 2012; 61 (7):963-972.
64. Kleene R, Schachner M. Glycans and neural cell interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5 (3):195-208.

65. Gummy LF, Chew DJ, Tortosa E, Katrukha EA, Kapitein LC. The kinesin-2 family member KIF3C regulates microtubule dynamics and is required for axon growth and regeneration. *J Neurosci*. 2013; 33(28):11329-11345.
66. Seki T. Microenvironmental elements supporting adult hippocampal neurogenesis. *Anat Sci Int*. 2003;78 (2):69-78.
67. Wu X, Reddy DS. Integrins as receptor targets for neurological disorders. *Pharmacol Ther*. 2012; 134 (1):68-81.
68. Adams DS, Hasson B, Boyer-Boiteau A, El-Khishin A, Shashoua VE. A peptide fragment of ependymin neurotrophic factor uses protein kinase C and the mitogen-activated protein kinase pathway to activate c-Jun N-terminal kinase and a functional AP-1 containing c-Jun and c-Fos proteins in mouse NB2a cells. *J Neurosci Res*. 2003; 72 (3):405-416.
69. Faigle R, Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim Biophys. Acta* 2013; 1830 (2):2435-48.
70. J Head. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *Trauma Rehabil*. 2003; 18 (4):317-41.
71. Bustamante B. Neuroanatomía funcional y clínica. Cuarta edición 2007, Colombia. (P 53-75).
72. Córdoba-Montoya DA, Albert J, López-Martín S. Potenciación a largo plazo en la corteza humana. *Rev Neurol*. 2010 Sep 16; 51(6):367-74.
73. Grossberg S. Adaptive resonance theory: how a brain learns to consciously attend, learn, and recognize a changing world. *Neural Netw*. 2013 Jan; 37:1-47.
74. Zhou Y, Tanaka T, Sakurai H. Regulation of receptor tyrosine kinases by Ser/Thr phosphorylation. *Seikagaku*. 2013 Jun; 85 (6):462-8.





