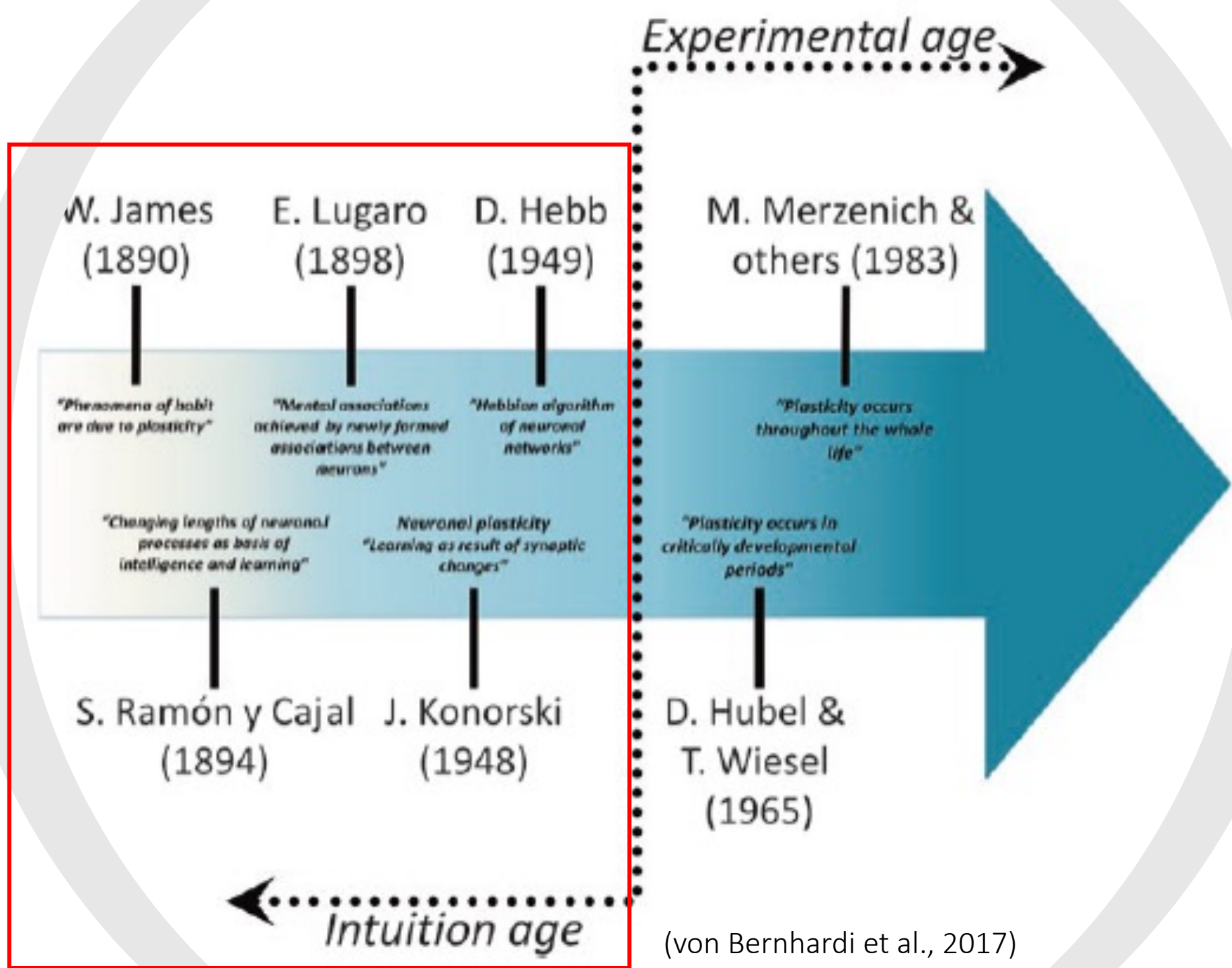


# Neuroplasticidad

---

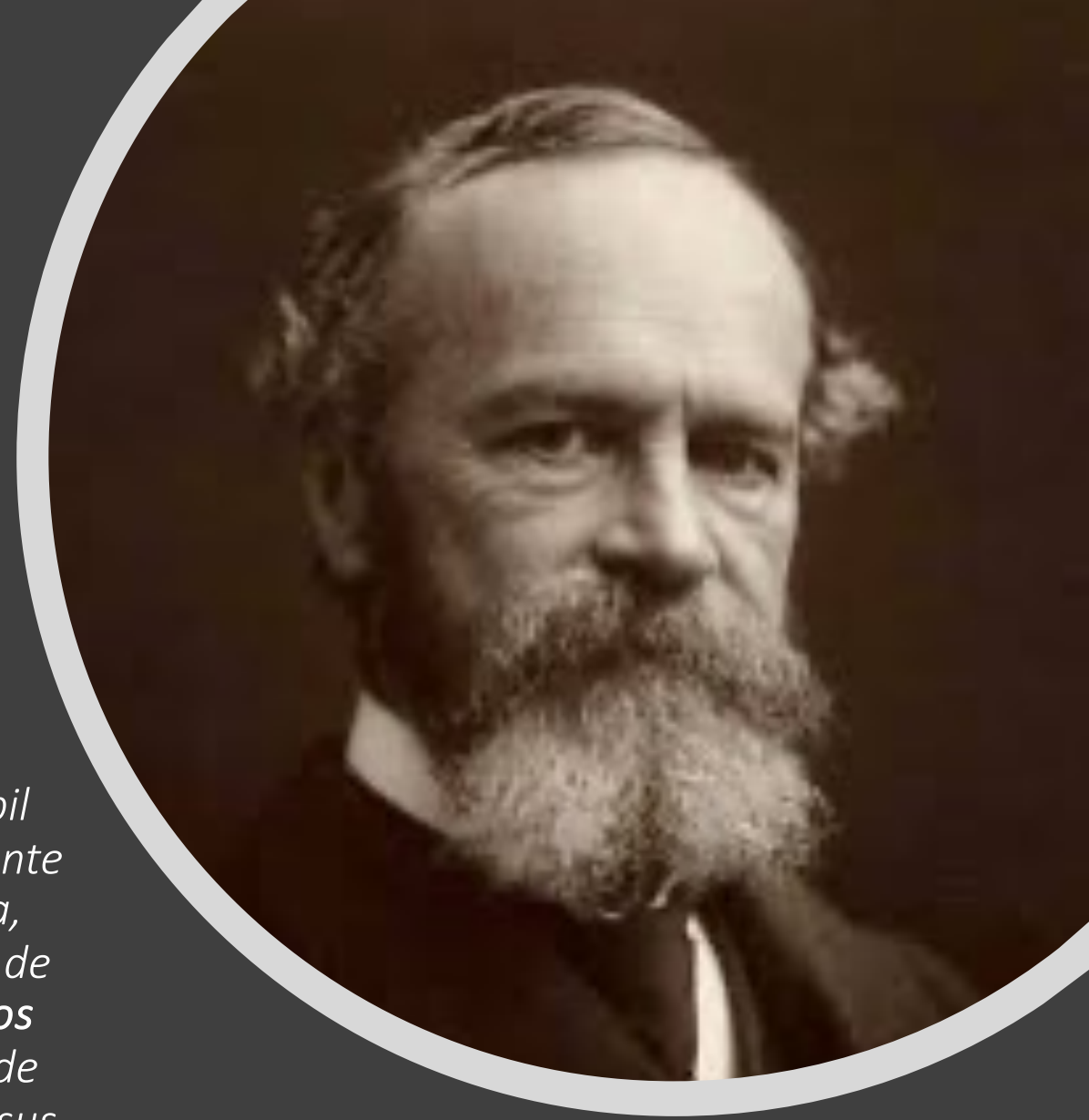
Introducción



(von Bernhardt et al., 2017)

# William James, "The Principles of Psychology" (1890)

- Introdujo como concepto clave la plasticidad del sistema nervioso
- La palabra y concepto "plástico" deriva del griego "*plastós*" que significa **moldeado**.
- *"Plasticidad, en la acepción amplia de la palabra, significa poseer una estructura lo suficientemente débil para ceder ante una influencia, pero también lo bastante fuerte para no ceder de golpe [...] La materia orgánica, especialmente el tejido nervioso, parece estar dotada de un grado muy normal de plasticidad [...] los fenómenos de hábito en los seres vivos se deben a la plasticidad de materiales orgánicos de los cuales están compuestos sus cuerpos"*



"Edad de la intuición"

# Eugenio Tanzi (1893)

- A través del aprendizaje o la práctica, la actividad repetitiva en una vía neuronal podría producir **hipertrofia**, reforzando así las conexiones ya existentes
- Los recuerdos asociativos y las habilidades motoras dependientes de la práctica pueden depender de una facilitación localizada de los contactos neuronales
- *“Ahora, si la nutrición, como en el músculo, irá acompañada de hipertrofia, y si el aumento de volumen se produce en el sentido de la longitud, el ejercicio funcional disminuirá la distancia entre las neuronas contiguas [...] la conductividad del sistema nervioso tendrá una relación inversa con los espacios entre neuronas. En la medida en que el ejercicio tiende a acortar distancias, aumenta la conductividad de las neuronas, que es su capacidad funcional”*



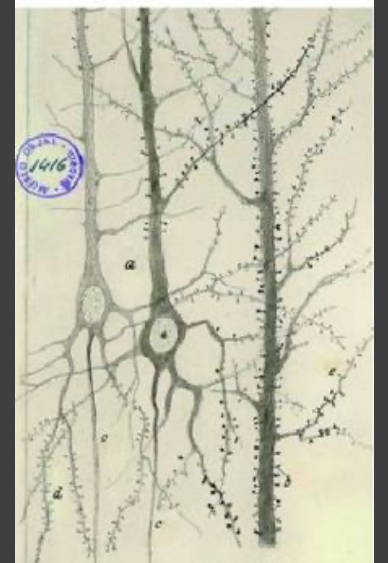
“Edad de la intuición”



# Santiago Ramón y Cajal (1894)

- La expansión y retracción de los procesos neuronales puede modificar sus entradas, como la base de la inteligencia y el procesos de aprendizaje.

*“Es probable que esta plasticidad de los procesos celulares varíe en diferentes períodos de la vida: notable en los jóvenes, disminuye en los adultos y desaparece casi por completo en la vejez.”*



# Ernesto Lugaro (1898)



- El discípulo de Tanzi, Ernesto Lugaro, sugirió la **naturaleza química de la transmisión**
- Las asociaciones mentales pueden depender de asociaciones recién formadas entre neuronas, basadas en una **coincidencia de actividad**

*“Los elementos del tejido nervioso han adquirido como propiedad genérica la **capacidad de influirse mutuamente, de modo que aquellos que trabajan simultáneamente tienden a establecer una conexión recíproca**; y esto permite y facilita la transmisión de la actividad funcional de uno a otro y, por lo tanto, la repetición y la solidaridad habitual de los procesos funcionales.*

*[...] El sistema nervioso sufre continuos refinamientos bajo el estímulo de las funciones en operación*

*[...] **La plasticidad de los elementos nerviosos**, que permite moldear las relaciones internas de acuerdo con los estímulos externos, disminuye a medida que pasan los años; Esta propiedad, que representa una continuación en el adulto del impulso formativo del embrión, disminuye progresivamente y alcanza una anulación casi completa en un tiempo variable de un individuo a otro.”*



## Santiago Ramón y Cajal, "Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados" (1904)



*"[...] el trabajo de un pianista [...] es inaccesible para un individuo no entrenado, ya que la adquisición de nuevas habilidades requiere muchos años de práctica mental y física. Con el objetivo de entender los complicados mecanismos que entran en juego en estas habilidades, es necesario admitir que, además del fortalecimiento de las vías orgánicas previas, se establecen otras nuevas a través de ramificaciones y crecimiento progresivo de arborizaciones dendríticas y terminales nerviosos [...] Este desarrollo tiene lugar en respuesta al ejercicio y se detiene e, incluso puede invertirse, en cerebros no cultivados"*

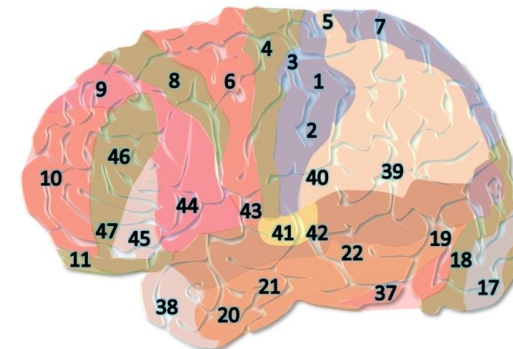
**"Edad de la intuición"**

# Broca, Wernicke y Brodmann: corriente localizacionista (1860-1890)

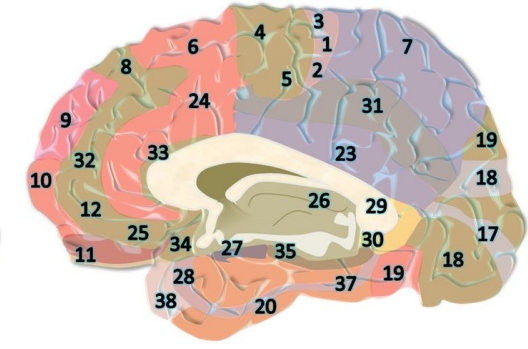
- El cerebro humano opera como la suma de partes distintas, cada una de las cuales realiza **una sola función**
- En contraste, la plasticidad dota al cerebro de una característica muy diferente y distintiva: la capacidad de construir o adaptarse a demandas variables o persistentes. Con plasticidad, el cerebro puede usar su historia y experiencia

John Hughlings Jackson, Broca, Wernicke, Eduard Hitzig y Gustav Fritsch y Brodmann

ÁREAS DE BRODMANN



1-2-3) Córtex somatosensorial primario.  
4) Córtex motor.  
5) Córtex somatosensorial asociativo.  
6-7) Córtex premotor y postmotor.  
8-10) Córtex motor secundario.  
9-12) Córtex prefrontal.  
9) Córtex dorsolateral prefrontal.  
10) Área frontopolar.  
11-\*15) Área orbitofrontal.  
12) Área orbitofrontal.  
\*13-\*14-\*15) Circunvoluciones homeostáticas.  
\*16) Peripaleocortical claustral.  
17) Córtex visual primario.  
18) Córtex visual asociativo.  
19) Córtex visual asociativo.  
20) Circunvolución temporal inferior.  
21) Circunvolución temporal media.  
22) Circunvolución temporal superior.  
23-26) Sistema lunulico.  
23) Área ventral posterior del cíngulo.  
\*24) Área ventral anterior del cíngulo.  
25) Área subcallosa.  
26) Área ectoespinal del cíngulo.  
27-28-34) Rinoencéfalo.  
27) Corteza piriforme.



28) Corteza entorrinal.  
29) Área retrosplenial del cíngulo.  
30) Área subesplenial del cíngulo.  
31) Área dorsoposterior del cíngulo.  
32) Área dorsoanterior del cíngulo.  
33) Indeseum griseum.  
34) Uncus.  
35) Corteza perirrinal.  
\*36) Corteza parahipocampal.  
37) Circunvolución occipitotemporal lateral.  
38) Polo temporal.  
22-42) Área de Wernicke.  
39) Circunvolución angular asociación heteromodal.  
40) Circunvolución supramarginal asociación heteromodal.  
41) Córtex auditivo primario.  
42-22) Córtex auditivo asociativo.  
43) Córtex gustativo.  
44-45) Área de Broca.  
44) Circunvolución opérculo.  
45) Circunvolución triangular.  
46) Córtex prefrontal dorsolateral.  
47) Circunvolución frontal inferior.





## Ernesto Lugaro (1906/1909)

- También formuló el vínculo entre las teorías de Tanzi y las ideas de Cajal sobre el **neurotropismo**.
- Al vincular la plasticidad con la hipótesis de aprendizaje de Tanzi, Lugaro fue el **primero en dar el nombre de plasticidad a la modificabilidad sináptica**

*“El neurotropismo arroja una luz considerable sobre los problemas fisiológicos y psicológicos. No excluye la posibilidad de que en ciertos organismos las conexiones entre las diversas neuronas sean inmutables.*

*[...] Esta actividad plástica de las neuronas, que es solo una continuación de lo que se acentúa más en el embrión, aunque de una manera bastante diferente, es naturalmente más activa en la infancia y la juventud que en la vida adulta.”*



## Jerzy Konorski, 1948

- Propuso que el SNC posee 2 propiedades principales, **reactividad y plasticidad**
- De sus propios estudios sobre los reflejos condicionados dedujo que **el aprendizaje es el resultado de cambios sinápticos morfológicos.**
- Fue el primero en acuñar el término "plasticidad neuronal" para denotar el fenómeno a través del cual el sistema nervioso adquiere nuevas funciones o comportamientos como se ve en los reflejos condicionados.

*“Los cambios plásticos estarían relacionados con la formación y multiplicación de nuevas uniones sinápticas entre los terminales axonales de una célula nerviosa y el soma (es decir, el cuerpo y las dendritas) de la otra.”*

# Donald Hebb (1949): corriente conexionista

- Formuló el famoso algoritmo de aprendizaje en redes neuronales

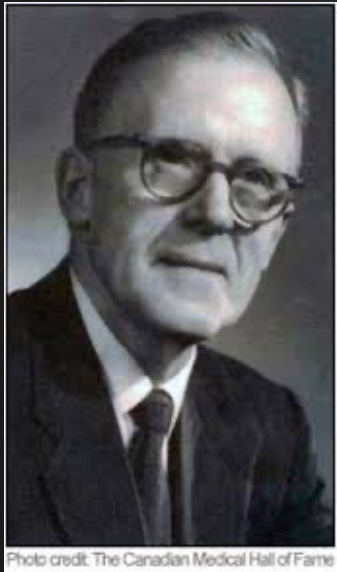
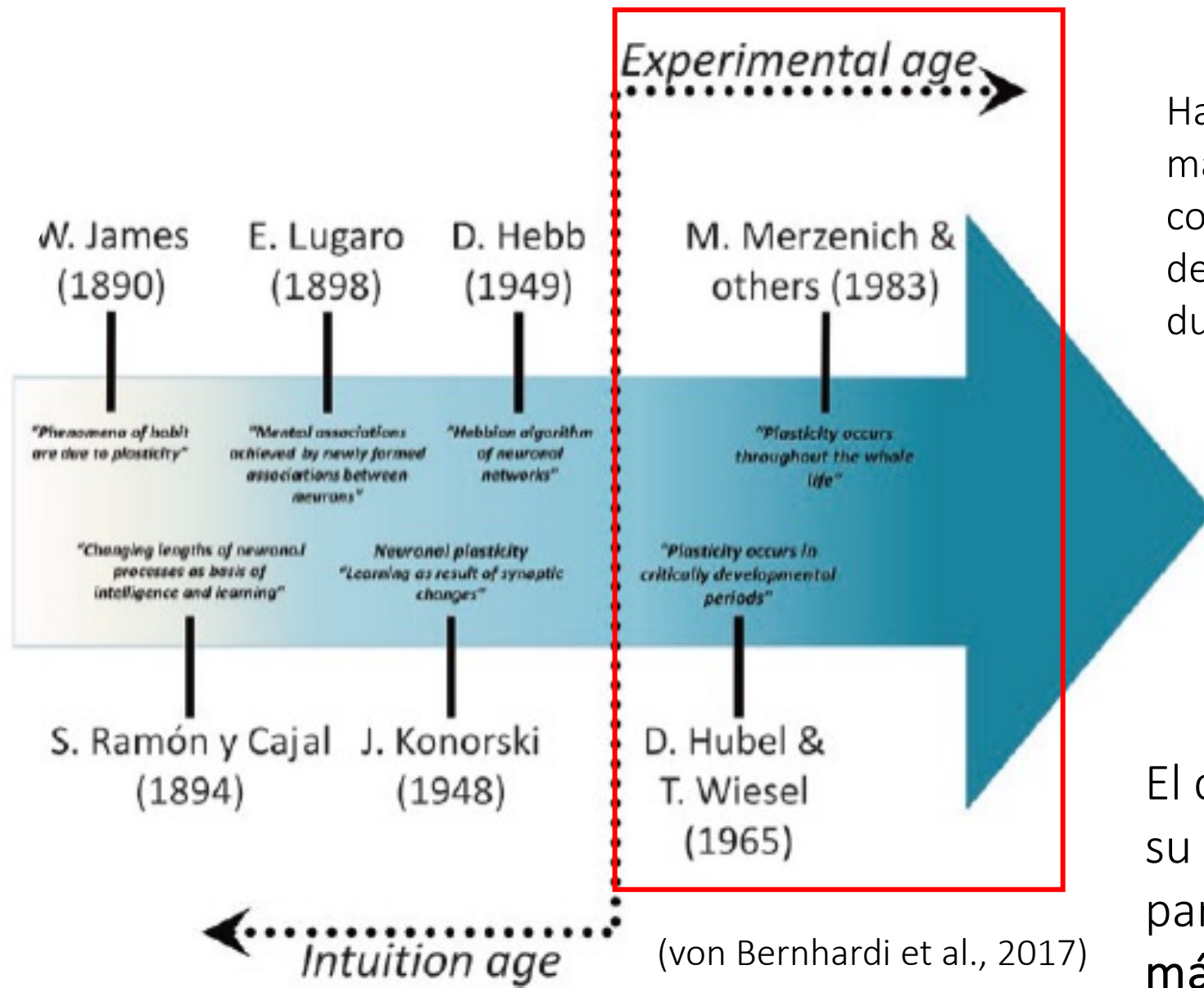


Photo credit: The Canadian Medical Hall of Fame

*"Cuando un axón de la célula A está lo suficientemente cerca como para excitar a la célula B y participa repetida o persistentemente en dispararlo, se produce algún proceso de crecimiento o cambio metabólico en una o ambas células de manera que tanto la eficiencia de la célula A, como la capacidad de excitación de la célula B son aumentadas."*

- Los cambios sinápticos no solo se expresan como refuerzo de conexiones débiles, sino que también se pueden expresar como formación de sinapsis

*"Cuando una célula ayuda repetidamente a disparar a otra, el axón de la primera célula desarrolla botones sinápticos (o los agranda si ya existen) en contacto con el soma de la segunda célula"*



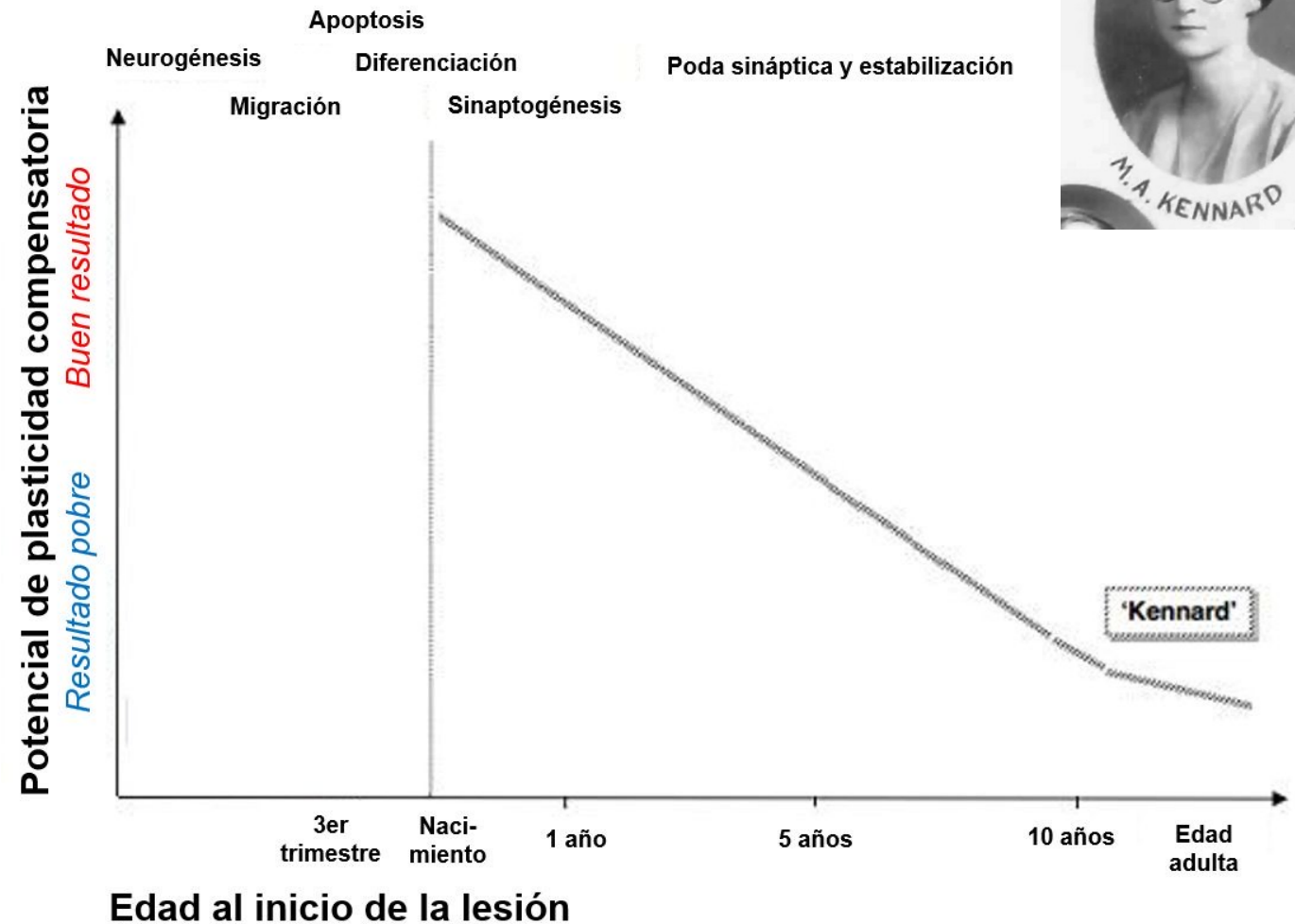
(von Bernhardt et al., 2017)

Hasta alrededor de los años 1960-1970, la mayoría de los neurocientíficos consideraban que la estructura y la función del cerebro estaban esencialmente fijas durante la edad adulta

El cerebro completaba rápidamente su desarrollo después del parto y, a partir de ese momento, era una **máquina aplástica programada.**

# Margaret Kennard (1938): Principio de 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 en comparación con los adultos

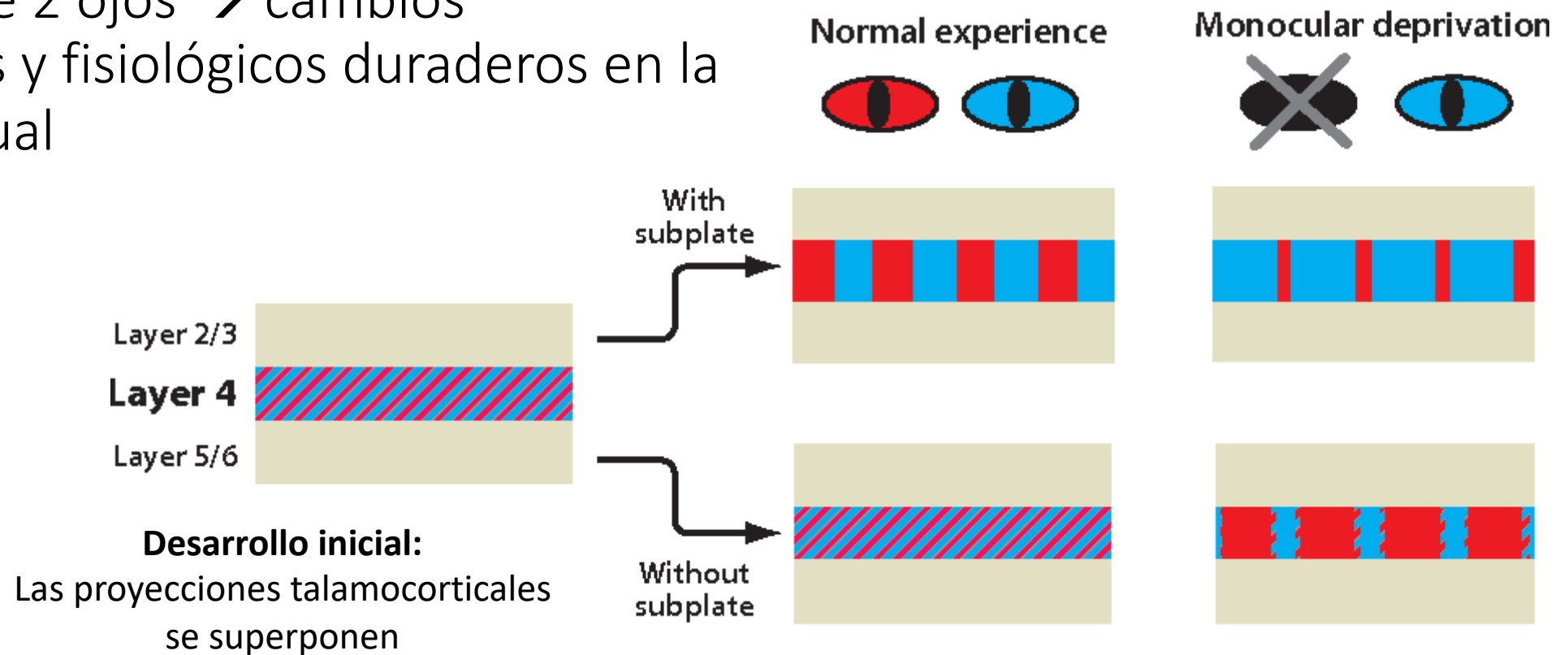




# Wiesel y Hubel (1963) Plasticidad limitada al desarrollo

→ periodo crítico

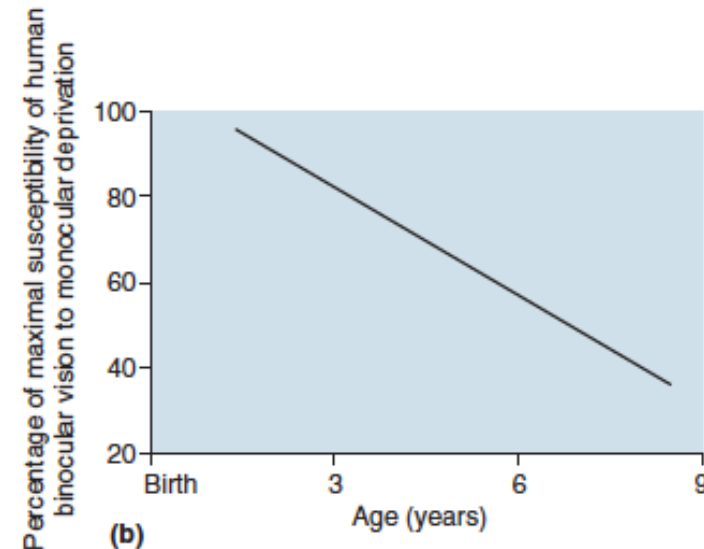
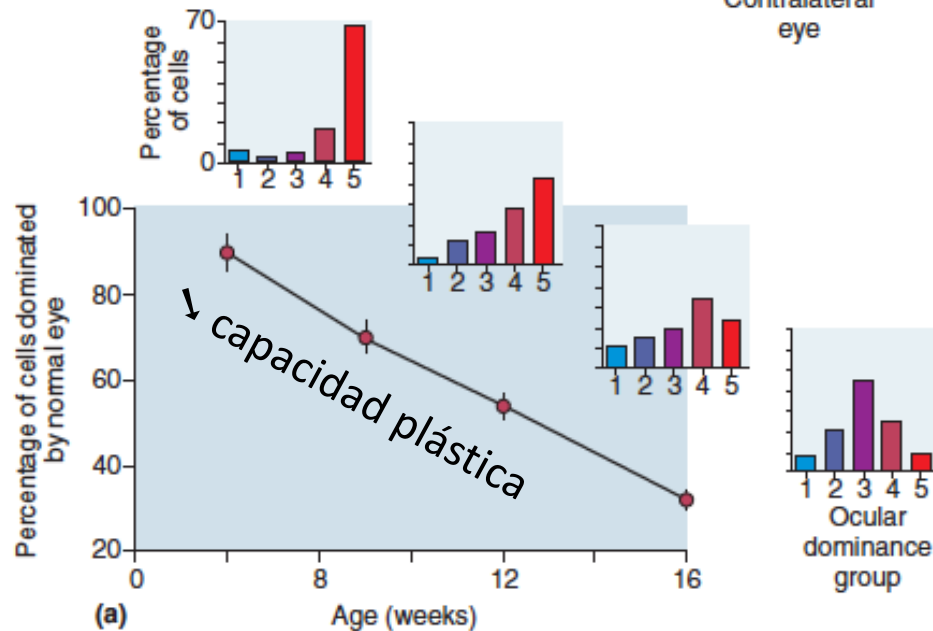
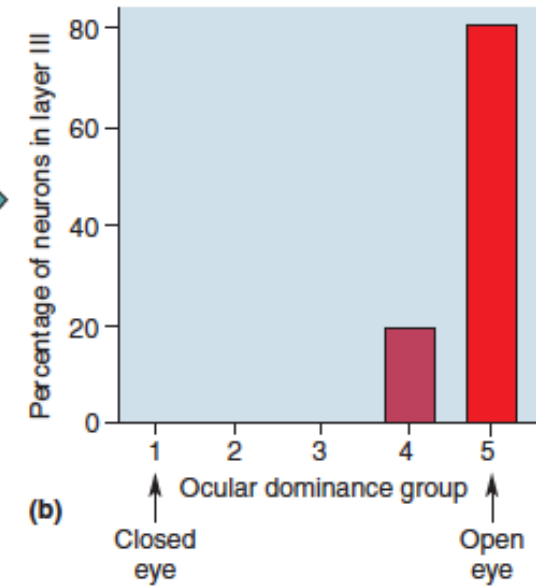
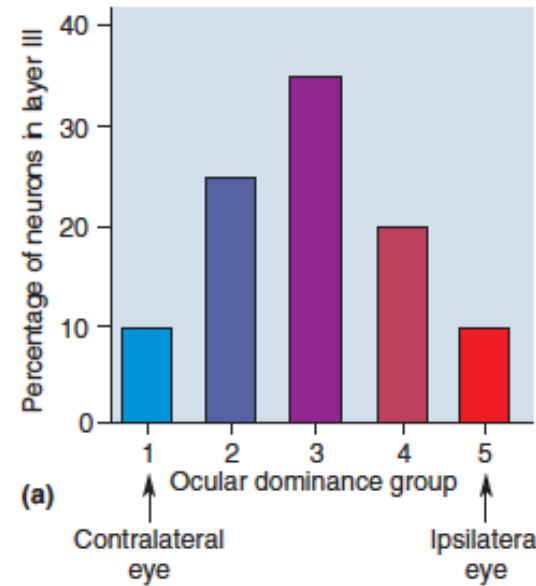
- La plasticidad de las columnas de dominancia ocular es el paradigma más utilizado de la plasticidad del desarrollo
- Alteración del equilibrio de información sensorial de 2 ojos → cambios anatómicos y fisiológicos duraderos en la corteza visual



# Wiesel y Hubel (1963) Plasticidad limitada al desarrollo

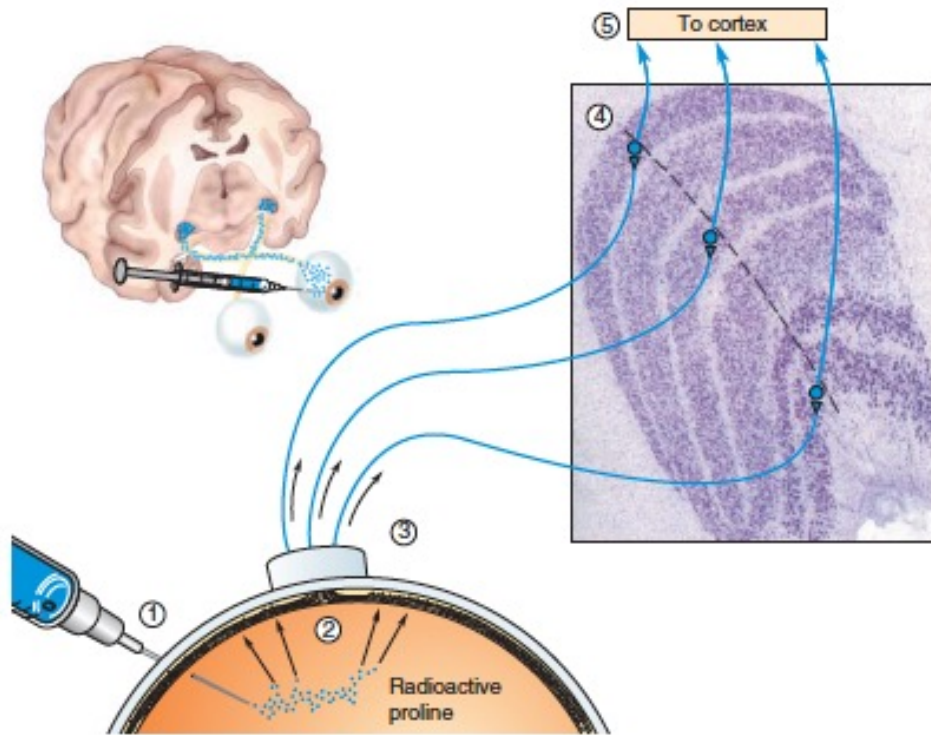


Lorenz, 1930s Impronta

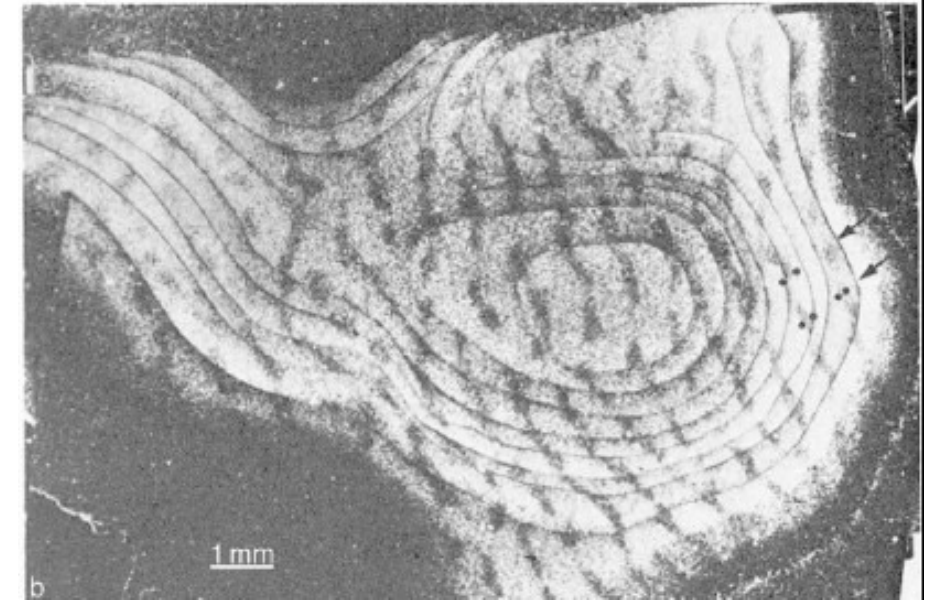
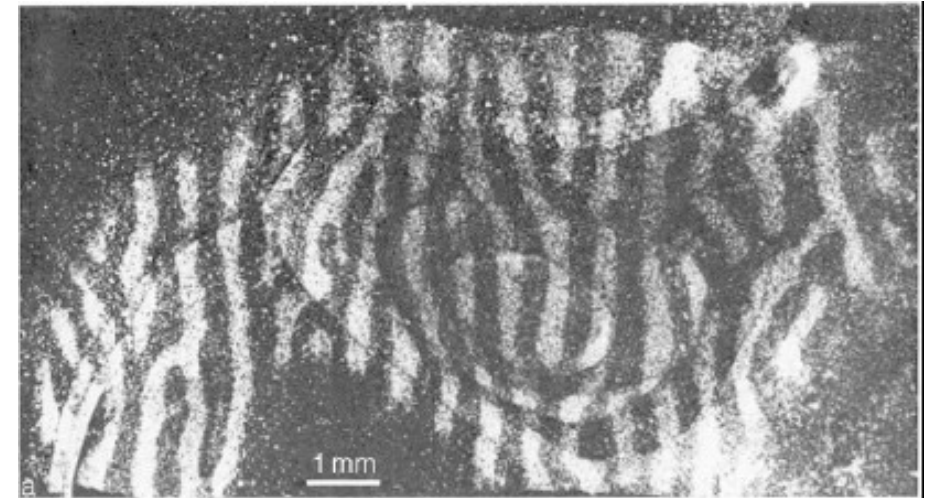


(Bear et al., 2007)

# Columna de dominancia ocular: visualización



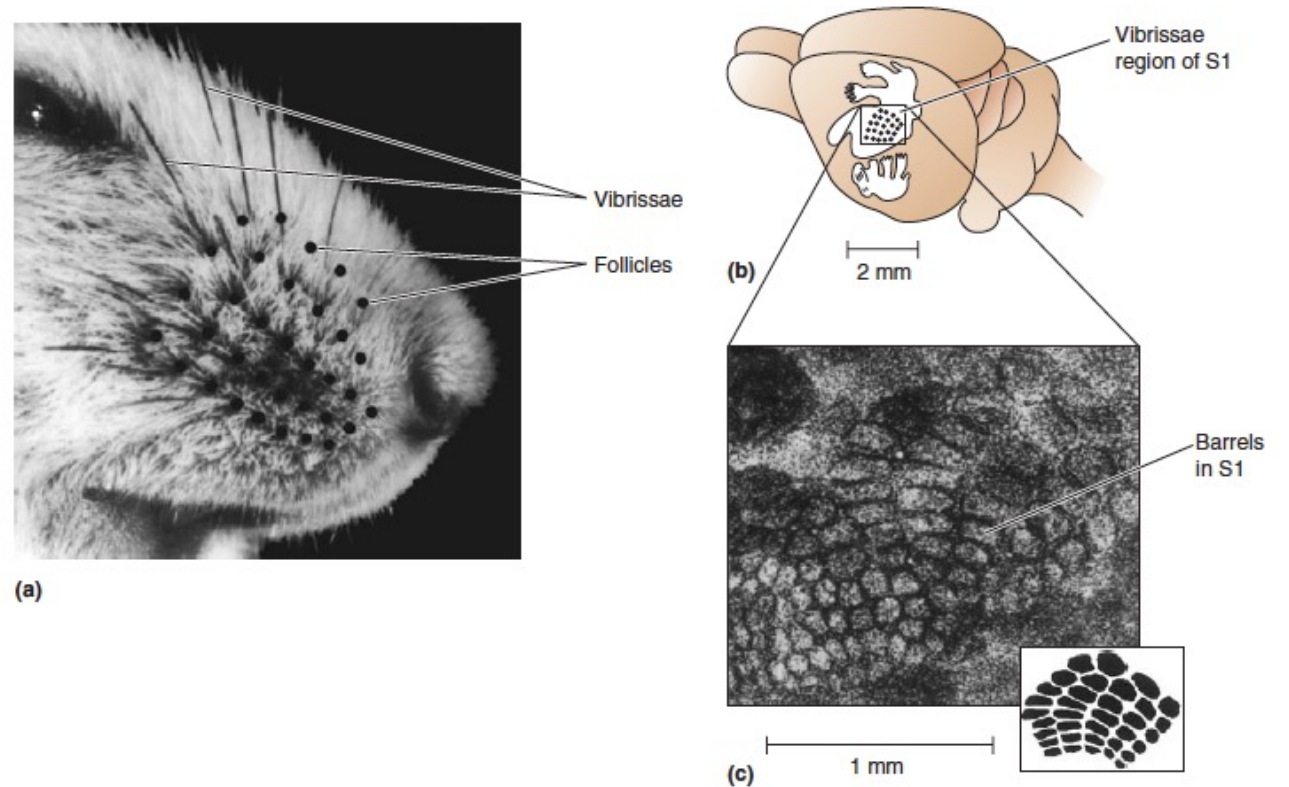
(Bear et al., 2007)



(Hubel and Wiesel, 1977)

# Woolsey y Wann (1976) Experimentos en la corteza de barriles

- Competencia territorial entre entradas anatómicas activas versus no activas
- Si bien algunas manipulaciones simples podrían acortar o alargar estos periodos de remodelación física y funcional dramática, se argumentó que **no se podían registrar cambios significativos de esa escala en animales de una edad más avanzada**



(Bear et al., 2007)



# Rosenzweig (1960s) Ambientes enriquecidos

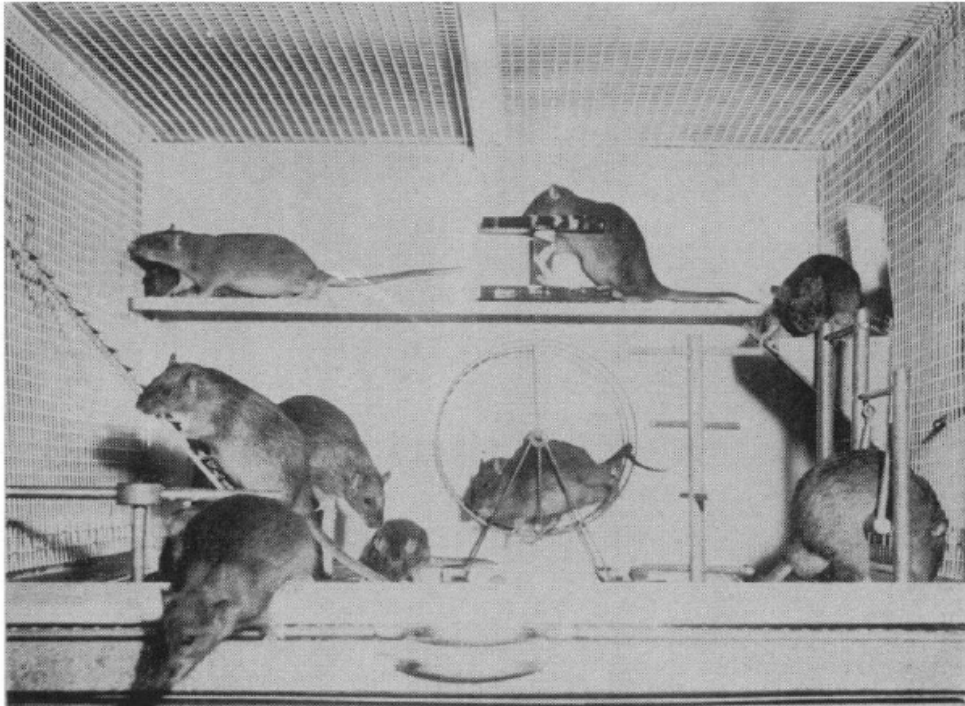
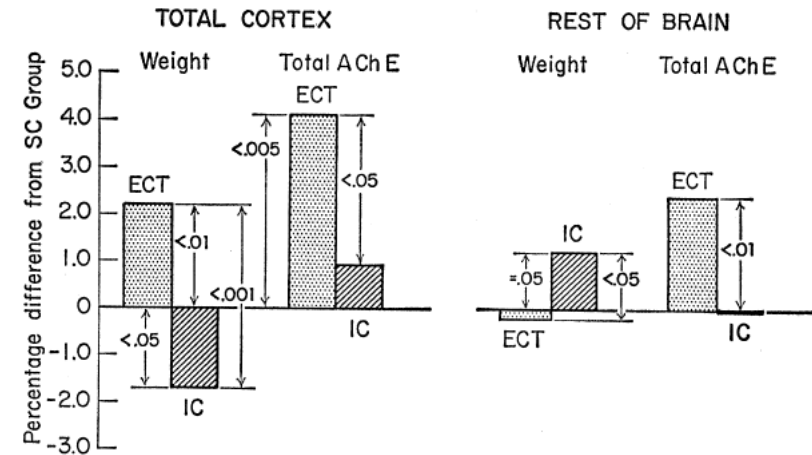
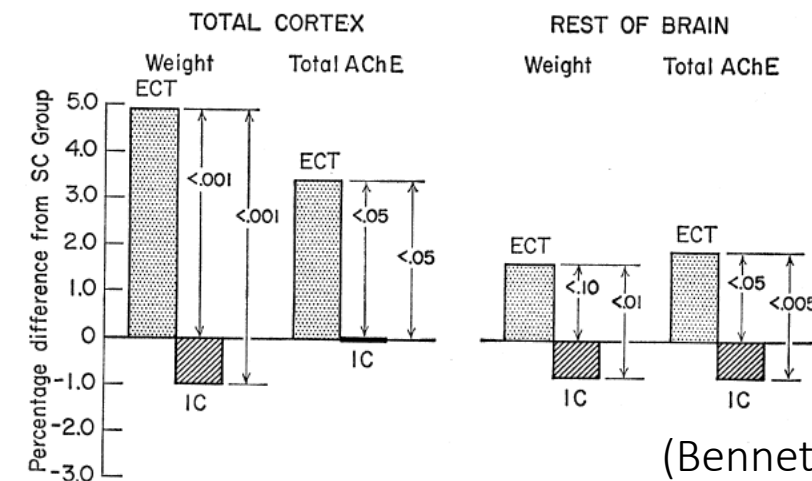


Fig. 1. Animals in an Environmental Complexity and Training cage.

d25-d105



d105-d185



(Bennett et al., 1964)



# Kandel (1965)

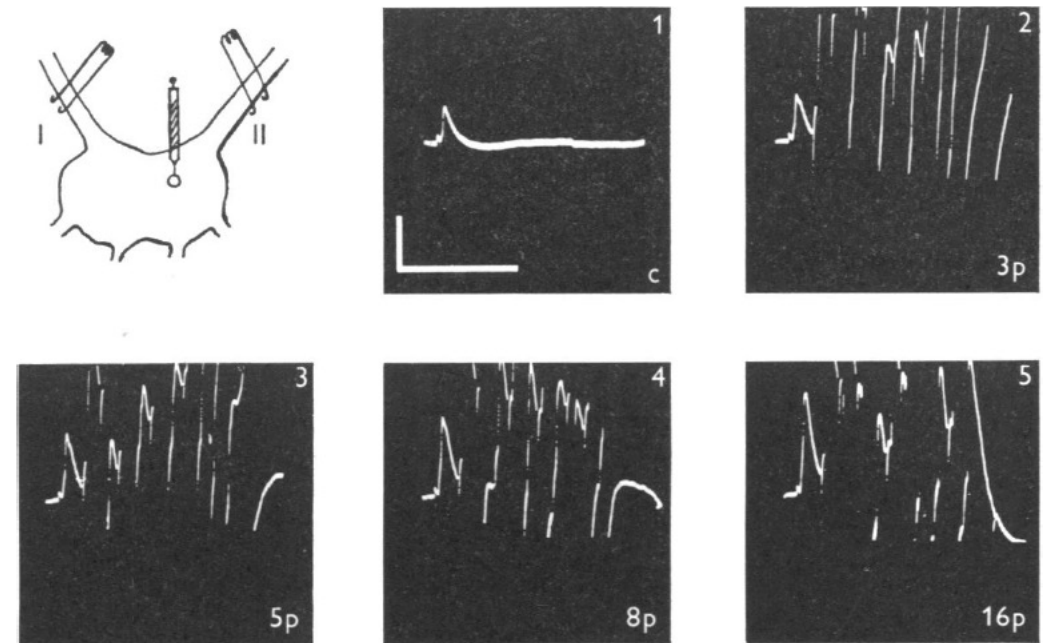
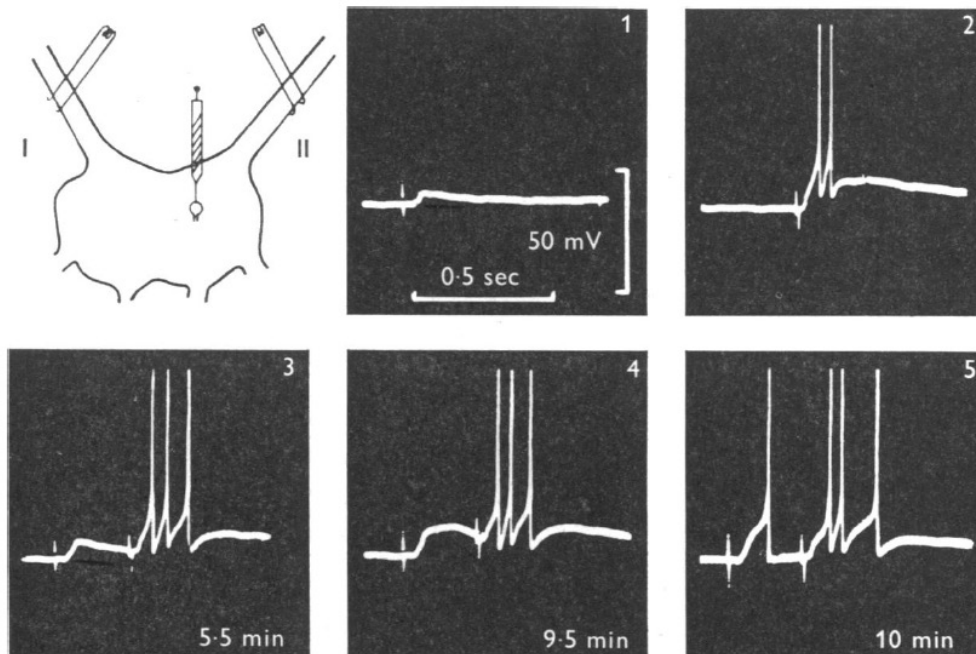
*J. Physiol.* (1965), 181, pp. 1-27  
With 19 text-figures  
Printed in Great Britain

- Facilitación sináptica

## HETEROSYNAPTIC FACILITATION IN NEURONES OF THE ABDOMINAL GANGLION OF *APLYSIA DEPILANS*

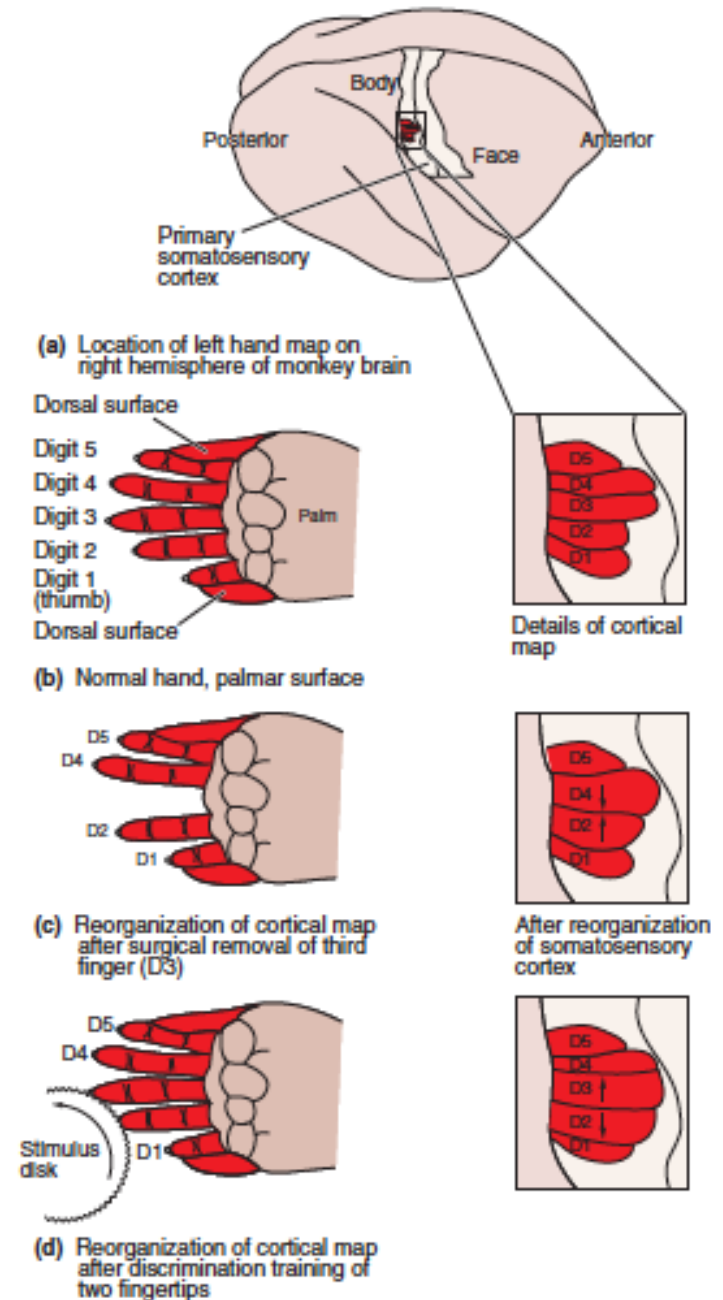
BY E. R. KANDEL\* AND L. TAUC

*From the Laboratoire de Neurophysiologie Cellulaire, Centre d'Études de Physiologie Nerveuse de C.N.R.S. Paris and the Institut de Biologie Marine, Arcachon, France*



# Experimentos de Michael Merzenich (1980s)

- Después de una lesión o silenciamiento de los nervios periféricos sensoriales, se pueden registrar nuevos patrones de activaciones corticales somatosensoriales
- El cerebro es capaz de reorganizarse ampliamente, particularmente en respuesta a ciertas experiencias y lesiones



# Y mucho más...

- Estudios de LTP y LTD → mecanismos fundamentales que subyacen a la plasticidad en todas las edades
  - La remodelación cerebral después de una lesión puede ser masiva
  - Condicionamiento operante → adquisición o mejora de alguna habilidad a cualquier edad → **remodelación impulsado por la conducta**
  - Los cambios físicos y funcionales que marcan el deterioro o la degradación del SN y la función del cerebro **son reversibles**, a través de formas apropiadas de entrenamiento
- Nueva clase de tratamientos terapéuticos que transformarán la medicina neurológica y psiquiátrica.
- Nuevas estrategias de tratamiento para enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, autismo, esquizofrenia

# Y mucho más...

- El cerebro joven y adulto es plástico

Ejemplo: interacción madre /cría

- El sistema interoceptivo proporciona un ejemplo destacado de plasticidad en las tareas de aprendizaje y memoria

Ejemplo: CAS, adicción a las drogas, neofobia y memoria aversiva.

- Plasticidad asociada con lesiones
- Redes neuronales  $\neq$  entidades programadas y fijas

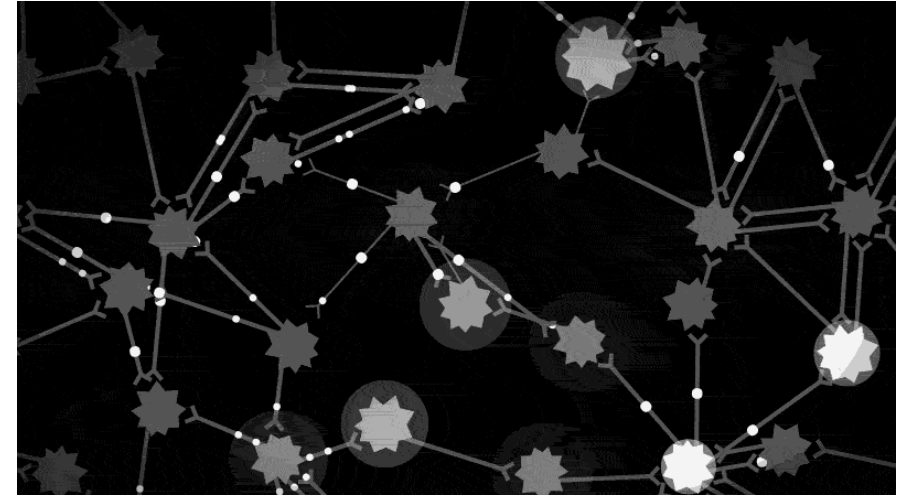
→ **Redes neuronales = circuitos flexibles que se pueden reconfigurar constantemente en respuesta a una variedad de estímulos**

PLASTICIDAD NEURONAL  
= capacidad del SN para **modificarse, funcional y estructuralmente**, en respuesta a la experiencia y las lesiones

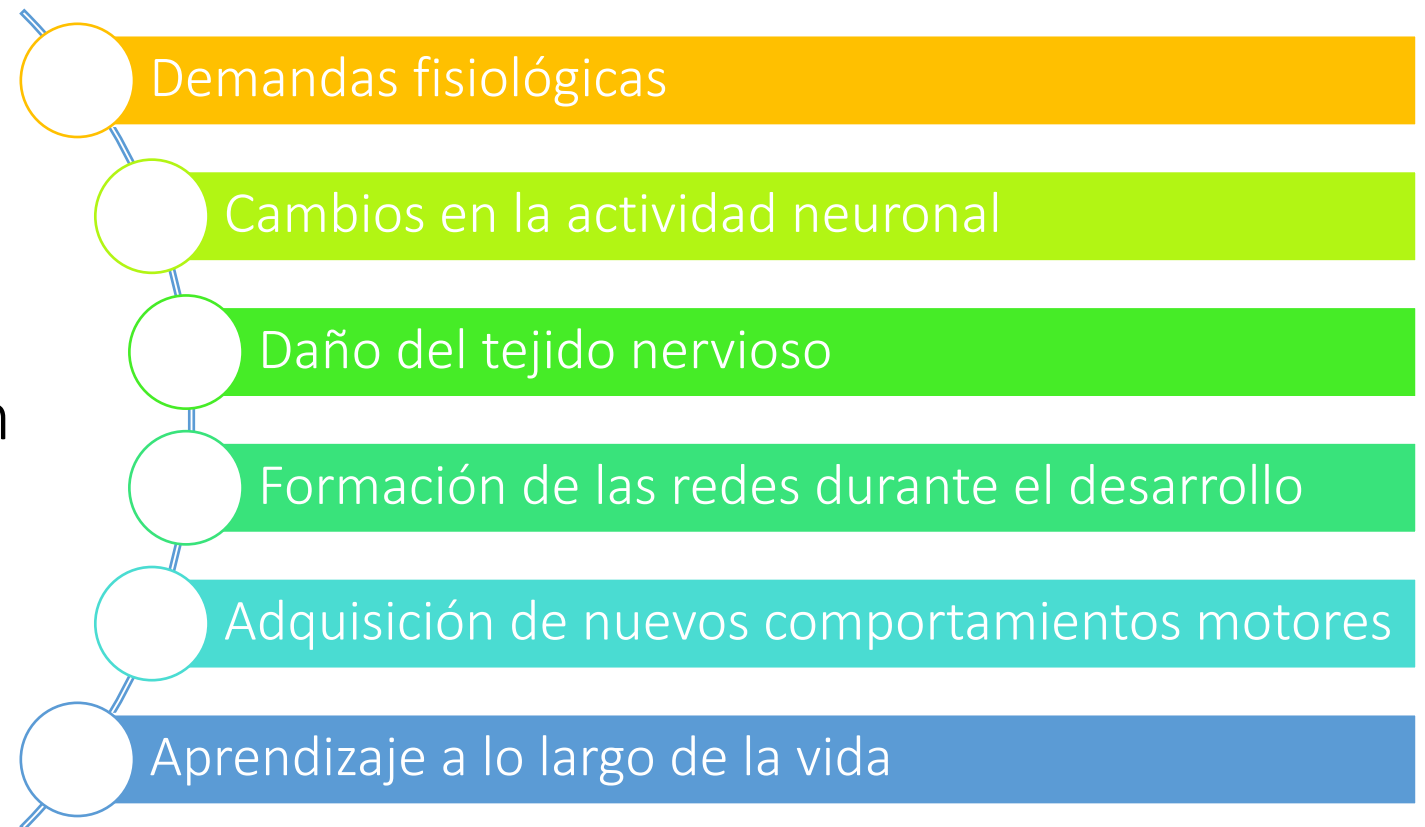




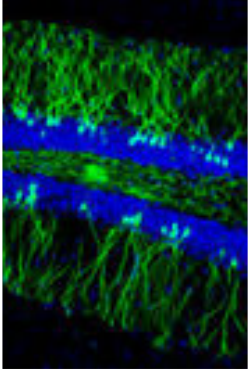
La plasticidad es necesaria no solo para que las redes neuronales adquieran nuevas propiedades funcionales, sino también para que sigan siendo robustas y estables



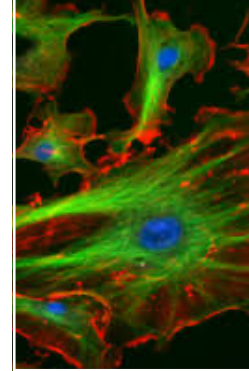
En general, los cerebros pueden mostrar plasticidad en respuesta a:



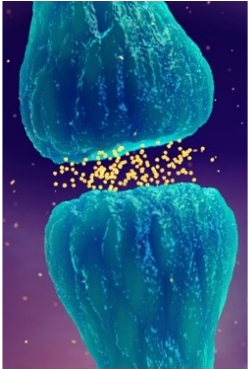
# ¿Cuales procesos biológicos?



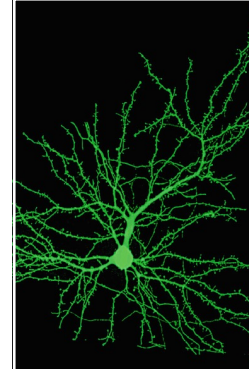
Neurogénesis



Migración celular



Cambios en la excitabilidad neuronal y neurotransmisión



Generación de nuevas conexiones y modificación de las existentes

- formación y eliminación de sinapsis
- expansión y retracción de la arborización dendrítica
- brotación y poda axonal

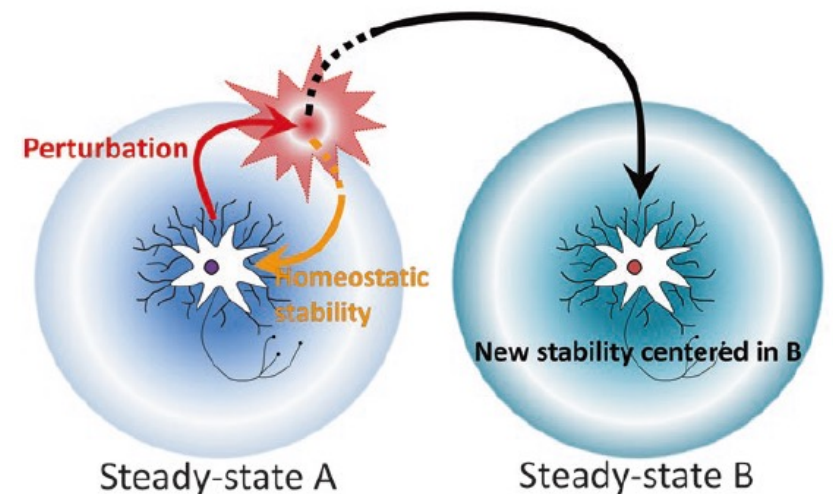
En general, los procesos biológicos perturban la red neuronal

# Robustez y estabilidad

## Robustez = mtto de las funciones del sistema

- **Modularidad** = organización de un sistema en módulos fundamentales que están aislados espacial o estructuralmente (cada módulo realiza una función discreta)
  - **Redundancia** = una misma función es realizada por múltiples elementos idénticos
  - **Degeneración** = elementos claramente diferentes pueden mantener la misma función
- garantía de la persistencia de una función incluso después de la destrucción parcial del cerebro

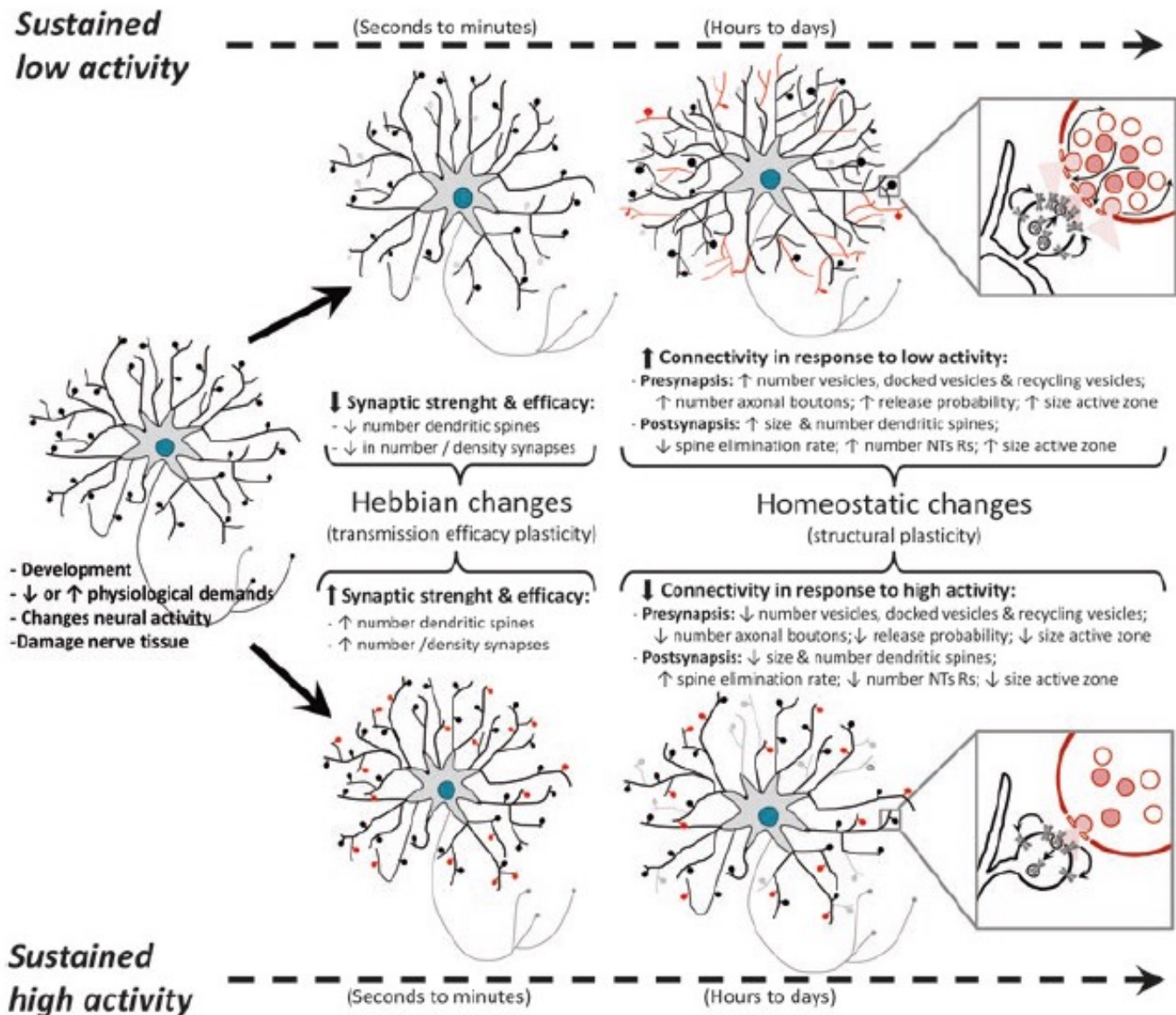
## Estabilidad/Homeostasis = mtto del estado del sistema



# Plasticidad estructural y funcional

Plasticidad funcional	Cambios en la eficacia de transmisión de las sinapsis existentes	<p>Cambios adaptativos en las moléculas presinápticas, extracelulares o postsinápticas</p> <hr/> <p>La plasticidad puede ocurrir sin modificación del número, sitio, distribución, densidad o área total de sinapsis</p> <hr/> <p>Ejemplo : inicio de LTP, cambios en las propiedades electrotónicas debido a los cambios geométricos de las dendritas</p>
Plasticidad estructural	Cambios en la conectividad del circuito	<p>Formación, la eliminación o el aumento de las sinapsis</p> <hr/> <p>Ejemplo: Potenciación a largo plazo</p>

# Plasticidad hebbiana y homeostática





Nombre	Año	Contribución		
Bonnet y Malacarne	1780	Ejercicio mental crecimiento del cerebro		
von Sommerring	1791	Esfuerzo mental cambio gradual en la estructura material del cerebro		
William James	1890	Introduce el término plasticidad	hábitos	
Tanzi	1893	En la medida en que el ejercicio tiende a acortar distancias, aumenta la conductividad de las neuronas	hipertrofia	
Ramon y cajal	1894	expansión y retracción de los procesos neuronales		
Sherrington	1897	Sinapsis lugar en que tiene lugar el aprendizaje	Puede ser alterado por estímulos	
Lugaro	1898	capacidad de influirse mutuamente, de modo que aquellos que trabajan simultáneamente tienden a establecer una conexión recíproca	plasticidad como modificabilidad sináptica	
Lashley	1929	cada memoria específica era almacenada en una neurona	Equipotencialidad	Ley de acción de masas
Kennard	1938	Capacidad plastica cambia en función de la edad (lesiones)		
Konorski	1948	acuño el término de plasticidad neuronal		
Hebb	1949	algoritmo de redes neuronales, cambios sinapticos y formación de sinápsis		
Bach-y-Rita	1960	sustitución sensorial		
Rosenzweig	1960	Ambientes enriquecidos		
Hubel y Wiesel	1963	Periodo crítico desarrollo corteza visual		
Diamond	1964	el cerebro adulto cambia anatómicamente con la experiencia	neuroplasticidad anatómica	ambientes enriquecidos
Kandel	1965	Facilitación sináptica		
Bliss y Lomo	1973	1966 LTP conejo		
Kaas	1979	Plasticidad funcional	Sistema somatosensorial	
Merzenich	1980	Plasticidad funcional		
Taub	1993	Terapia de restricción	Plasticidad Funcional	