

Plasticidad neural: la sinaptogénesis durante el desarrollo normal y su implicación en la discapacidad intelectual

Marta Martínez-Morga, Salvador Martínez

Resumen. La neuroplasticidad es la capacidad biológica que tiene el sistema nervioso de modificar su estructura y función para adaptarse a las variaciones del entorno, tanto fisiológicas como patológicas. Sus principales consecuencias fisiológicas son el aprendizaje y la memoria, y las patológicas, la rehabilitación neurológica. El continuo cambio y la fragilidad inicial del cerebro en desarrollo hacen especialmente plásticos los períodos embrionario y fetal (lo que se conoce como neuroplasticidad del desarrollo). Ahora bien, la reducción progresiva de la plasticidad nunca es total, permaneciendo a lo largo de toda la vida la capacidad de modificar los circuitos cerebrales en respuesta a nuevos aprendizajes (neuroplasticidad adaptativa) o a lesiones cerebrales (neuroplasticidad reactiva). El principal mecanismo neurobiológico de la neuroplasticidad es la formación de contactos sinápticos entre neuronas. Los trastornos del neurodesarrollo están asociados a anomalías funcionales del cerebro, muchas veces derivadas de la falta de capacidad adaptativa o reactiva del cerebro para modificar los circuitos malformados o dañados por anomalías genéticas o ambientales. Clásicamente se asocian con la aparición de discapacidad intelectual y enfermedades mentales. Esta revisión trata sobre el desarrollo de la neuroplasticidad cerebral y sus mecanismos neurobiológicos. También se analizan algunos de los procesos celulares y moleculares que están implicados en su desarrollo normal y las posibles consecuencias derivadas de sus alteraciones.

Palabras clave. Corteza cerebral. Neuroplasticidad. Proencéfalo. Sinaptogénesis.

Introducción

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 [1]. El estado de continuo cambio y la fragilidad inicial de las estructuras en desarrollo hacen a los períodos 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 o a lesiones cerebrales. Siguiendo a Ismail et al [2] podríamos hablar de tres tipos de neuroplasticidad: del desarrollo (genera la estructura del cerebro en la vida embrionaria), adaptativa (dependiente de la experiencia y básica para funciones como el aprendizaje y la memoria) y reactiva (intenta compensar la pérdida de funciones neurales tras lesiones). Alteracio-

nes 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 (trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, epilepsia, etc.).

En un artículo previo describimos los principales procesos del desarrollo neural, con especial referencia a alteraciones que superan la capacidad compensadora de la neuroplasticidad reactiva y producen anomalías estructurales y funcionales del cerebro, teniendo como consecuencia alteraciones en la función mental [3]. Durante el desarrollo embrionario, las células progenitoras neurales toman decisiones que las hacen progresivamente menos competentes para desarrollar tipos celulares diferentes. Así, mientras que una célula progenitora neural joven puede producir neuronas o células gliales, conforme avanza el desarrollo ya sólo podrá generar un tipo de neuronas o exclusivamente células de glía. Este proceso por el cual una célula progenitora neural va reduciendo su potencial junto con una 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

Departamento de Anatomía y Psicobiología; IMIB-Arrixaca; Universidad de Murcia; Murcia (M. Martínez-Morga). Instituto de Neurociencias; Universidad Miguel Hernández-CSIC; Alicante, España (S. Martínez).

Correspondencia:

Dr. Salvador Martínez Pérez.
Instituto de Neurociencias.
Universidad Miguel Hernández-CSIC.
E-03550 Alicante.

E-mail:

smartinez@umh.es

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

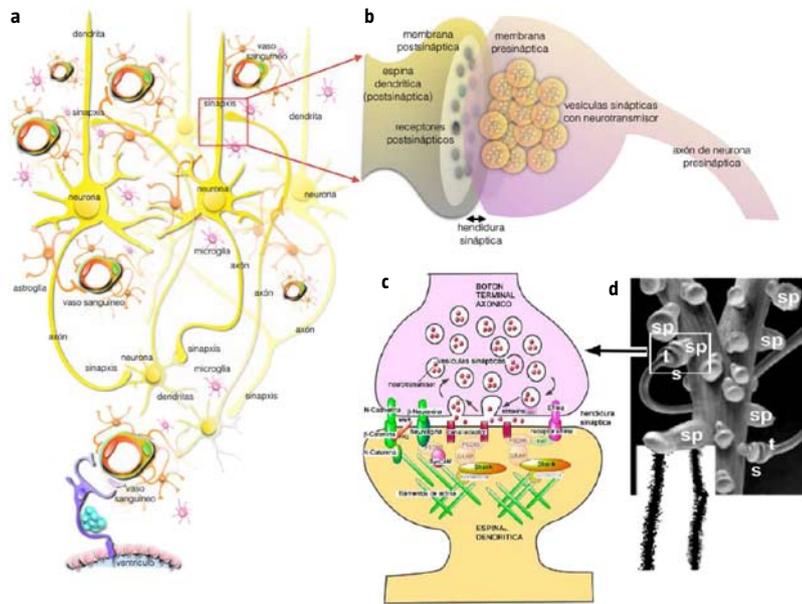
20.01.17.

Cómo citar este artículo:

Martínez-Morga M, Martínez S. Plasticidad neural: la sinaptogénesis durante el desarrollo normal y su implicación en la discapacidad intelectual. Rev Neurol 2017; 64 (Supl 1): S45-50.

© 2017 Revista de Neurología

Figura. a) Representación esquemática del tejido cerebral con los distintos tipos celulares que intervienen en el normal desarrollo de la diferenciación neuronal y la formación de sinapsis; b) Estructura de una sinapsis axodendrítica (terminal axónico sobre una espina dendrítica) de la corteza cerebral; c) Estructura interna de un botón sináptico y de la espina sináptica, donde se han dibujado los principales complejos moleculares que intervienen en la formación y maduración de la sinapsis; d) Imagen de la dendrita apical de una neurona piramidal de la corteza (con dos micrografías de espinas teñidas con el método de Golgi), donde se puede apreciar la estructura tridimensional de las espinas sinápticas.



ta, puede considerarse la base neurobiológica de un proceso mental [5]. Por lo tanto, resulta 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 permiten que el impulso nervioso se transmita de una neurona a otra con eficacia, se denominan sinapsis (Figura, b-d).

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

Diferenciación neural y sinaptogénesis durante el período embrionario

Las neuronas y los progenitores gliales se generan en la región ventricular y subventricular del esbozo del cerebro. En el caso de la corteza cerebral, la región más evolucionada en el cerebro humano, las neuronas nacen cerca del ventrículo y migran radialmente hacia las capas superficiales. Las jóvenes neuronas en movimiento utilizan las prolongaciones periféricas de la glía radial para realizar esta migración, que se disponen a modo de empalizada entre las superficies ventricular y pial [3]. Oleadas migratorias sucesivas irán sobrepasando la capa formada por la oleada anterior y formando las capas de la corteza entre los 3 y los 7 meses de desarrollo prenatal. También se producen movimientos de jóvenes neuronas en otras direcciones que no siguen el eje radial y que se conocen como migración tangencial [6,7]. Estas migraciones celulares requieren una coordinación precisa en el tiempo y el espacio, y son necesarias para desarrollar la diversidad celular en las diferentes áreas del cerebro. Las interacciones célula-célula y célula-sustrato son mecanismos fundamentales de orientación espacial durante el desarrollo, con el fin de permitir el correcto ensamblaje entre las proyecciones sinápticas de las neuronas y sus dianas. Existen moléculas que dirigen, como señales guía, el crecimiento axonal, la ruta y el sentido migratorio de las neuronas: las efrinas y sus receptores, proteínas de la familia SLIT, los receptores ROBO, la neuregulina1 y los receptores ErbB4, así como FGF8 y receptores de FGF [3]. Finalmente, el posicionamiento de las células en las capas corticales depende de la señal ve-

avanzados de diferenciación, y junto con las células gliales y otras células de carácter inmune y vascular, configuran el tejido neural (Figura, a) [4].

Todos los tipos de células neurales tienen importancia para desarrollar una adecuada función del sistema nervioso central, 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 de equilibrio eléctrico de las células receptoras para estos estímulos, que los transmiten a las neuronas sensoriales. Cambios eléctricos que cuando son suficientemente importantes producen un impulso nervioso (potencial de acción) que se propaga por el axón a lugares distantes del sistema nervioso. En el sistema nervioso central, este impulso va a transmitirse de unas neuronas a otras, conformándose circuitos donde se establecen interacciones entre impulsos generados 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 superpues-

hicultada por la molécula reelina. Esta molécula, producida por las células de Cajal-Retzius en la capa I, codifica una señalización atrayente para la migración neuronal [8]. Defectos en el desarrollo de posicionamiento neuronal y, como consecuencia, en la diferenciación y el patrón de conectividad sináptica, se encuentran comúnmente en enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y se cree que son la base de numerosos trastornos cognitivos y afectivos [9-11].

Aunque se estima que la mayor parte de los genes implicados en la construcción de la corteza cerebral durante el desarrollo están por descubrir, un estudio amplio sobre las causas génicas de discapacidad intelectual muestra que la migración neuronal y el establecimiento de contactos sinápticos predominaron sobre otros procesos del desarrollo. Por lo tanto, podemos especular acerca de la importancia de la conectividad neuronal (sinaptogénesis), con o sin alteraciones migratorias evidentes, como un sustrato de discapacidad intelectual o predisposición a desarrollar una enfermedad mental. Conocemos anomalías en genes del desarrollo neuronal que son la causa de la predisposición a desarrollar trastornos mentales [12,13].

En relación con el desarrollo de las conexiones en la corteza cerebral, aparece una estructura transitoria, la subplaca, que se forma entre los 3-4 meses de desarrollo, es el principal compartimento celular de la corteza hasta los siete meses y desaparece progresivamente, en la etapa posnatal temprana, a los seis meses de vida [14]. Las fibras nerviosas que van a establecer contactos en la corteza entran primero en la subplaca y establecen circuitos sinápticos temporales, donde permanecen un 'tiempo de espera' antes de entrar en la placa cortical para establecer sinapsis con las neuronas de las diferentes capas corticales. Desde los siete meses de desarrollo (con la llegada de las primeras fibras de conexión entre áreas corticales) hasta un año de vida posnatal (con la llegada de las fibras desde otras regiones del cerebro), la subplaca es un lugar de relevo sináptico. Estas sinapsis transitorias en la subplaca establecen circuitos neuronales transitorios, que representan la base neurobiológica de la actividad eléctrica del comportamiento fetal y de los neonatos prematuros [14]. Aunque la sinaptogénesis cortical comienza en la etapa fetal, es durante la etapa posnatal cuando se va a desarrollar este proceso de forma espectacular, con la sobreproducción sináptica en la infancia y la poda selectiva de los contactos funcionales en la adolescencia, y seguirá extendiéndose a lo largo de la vida como neuroplasticidad adaptativa y reactiva.

Desarrollo posnatal del cerebro

El desarrollo completo de los circuitos cerebrales requiere la coordinación de una serie compleja de eventos en la etapa prenatal tardía y posnatal, como son el crecimiento y remodelación de las prolongaciones de la neurona (neuritas), la formación de contactos sinápticos (sinaptogénesis), la eliminación de contactos aberrantes (poda sináptica) y la mielinización de los axones. Todos estos procesos se producen durante el período posnatal temprano. Así, la etapa perinatal del cerebro humano se caracteriza por la presencia simultánea de dos patrones de circuitos separados, pero interconectados: el circuito fetal temporal, centrado en la zona de la subplaca, y la inmadurez y progresivo establecimiento de las conexiones en las capas corticales.

Por lo tanto, este período posnatal temprano es crucial para el desarrollo de la función cerebral. El cerebro del recién nacido crece mucho de forma muy rápida, desde el 36% del tamaño del cerebro adulto a las 2-4 semanas de edad hasta aproximadamente el 80% a los dos años [15]. Este drástico crecimiento del cerebro es consecuencia de la madurez morfológica de las neuronas, la proliferación de la glía y la mielinización de los axones.

En el cerebro humano es muy prolongado el período de formación de circuitos corticales, caracterizado por una sobreproducción de prolongaciones axónicas y dendríticas, formación de conexiones sinápticas y su reorganización en respuesta a influencias ambientales; esto es, el refinamiento de las conexiones y circuitos en la corteza cerebral mediado por la interacción de los niños con su entorno familiar y social, proceso fundamental para la maduración del cerebro humano hacia funciones complejas como el lenguaje elaborado, la inteligencia y la autoconciencia.

Influencias ambientales sobre el desarrollo del cerebro

Las redes neuronales que se forman durante el desarrollo están controladas por la expresión de genes y sufren un proceso de consolidación y refinamiento dependiente de la experiencia, gracias a su alto grado de inmadurez y la activación de procesos epigenéticos, que recapitulan los procesos de neuroplasticidad del desarrollo para permitir cambios tanto adaptativos como reactivos. Los estímulos del ambiente refuerzan selectivamente conexiones adecuadas o eliminan las conexiones inadecuadas, para la creación y redistribución de conexiones y circuitos.

Por lo tanto, los circuitos neuronales definitivos, de los que dependen las capacidades funcionales del cerebro, son modelados por la experiencia del individuo. Esta sensibilidad ambiental es especialmente importante durante la infancia, habiéndose descrito los denominados 'períodos críticos del desarrollo', que son ventanas temporales de elevada neuroplasticidad del desarrollo y adaptativa que facilitan la consolidación estructural de las conexiones neuronales en los circuitos funcionales especialmente activos en determinadas tareas cognitivas y de aprendizaje (desarrollo de habilidades motoras, del lenguaje, del cálculo, etc.) [2,16]. Con la edad, las conexiones neuronales se vuelven más estables, formando circuitos en los que se ha establecido un equilibrio entre conexiones excitatorias e inhibitorias. Esto parece necesario para mantener la idea de continuidad mental de la autoconciencia personal, a pesar de la intensa variedad de estados funcionales por los que pasa el individuo a lo largo de la vida, pero disminuirá nuestra neuroplasticidad adaptativa (necesaria para aprender) y reactiva frente a lesiones cerebrales. Sin embargo, los tratamientos exitosos de rehabilitación en adultos tras accidentes cerebrovasculares sugieren que el potencial para la reorganización de circuitos persiste en la edad adulta. Por tanto, entendemos los períodos críticos como tiempos de 'privilegio', cuando los sistemas funcionales de los que depende la función se desarrollan de manera más eficiente. En conclusión, los circuitos neuronales definitivos no están presentes al nacer ni son invariables a lo largo de la vida [17].

Así, el período posnatal temprano y la infancia son tiempos de grandes oportunidades para modular las bases estructurales del cerebro, pero del mismo modo, también representan períodos de gran vulnerabilidad para alterar el desarrollo normal del cerebro. La interrupción o ausencia de estímulos sensoriales o sociales adecuados durante los primeros años de vida pueden dar como resultado circuitos mal cableados que respondan de manera inadecuada a las experiencias normales en el futuro de la persona. A causa de estas desviaciones de las trayectorias típicas de maduración de los circuitos neuronales puede existir una alteración genética que deteriore el desarrollo de los sistemas y, por tanto, la adecuada interacción del sistema con el medio ambiente. Tenemos que aceptar, pues, que la patogénesis de anomalías en la función mental puede deberse tanto a factores genéticos como a mecanismos epigenéticos, de forma individual o combinada.

En el transcurso de la vida, los mecanismos epigenéticos se revelan como un determinante crítico para el proceso de neuroplasticidad y el desarrollo de

alteraciones mentales. Llamamos epigenético a cualquier cambio en la función de genes no asociado con la variación de su secuencia de nucleótidos (ADN) y promovido por la alteración en los sistemas de regulación del programa de expresión de un gen. Aunque a menudo se limita a modificaciones de la cromatina que envuelve a los genes para ser expresados o reprimidos, también incluyen otros mecanismos de control de la expresión, como los ARN no codificantes y los micro-ARN (que modifican el procesamiento del ARN mensajero y su traducción a proteínas). Los procesos epigenéticos son muy importantes en el cerebro y permiten una regulación dinámica de la expresión génica, tanto en las neuronas en desarrollo como en los circuitos funcionales. En las neuronas maduras y diferenciadas del sistema nervioso central, estos procesos son críticos para la plasticidad sináptica que modifica las conexiones, cuya consecuencia es la capacidad de adaptar el comportamiento a nuevas circunstancias ambientales [18,19].

La influencia de la epigenética es muy relevante para el desarrollo de cualquier enfermedad mental. Por ejemplo, las primeras amenazas del medio ambiente al recién nacido, como el estrés, pueden influir en el desarrollo de circuitos del control del estrés e iniciar a largo plazo una alteración de la función mental tras un estímulo desencadenante [20]. Otros ejemplos ilustrativos incluyen el síndrome de Rett (causado por mutaciones en la metilación de ADN que codifica la proteína de unión MECP2), el síndrome de Rubinstein-Taybi (causado por mutaciones en la histona acetiltransferasa CBP) y el síndrome de Coffin-Lowry (causado por mutaciones en la histona fosforilasa) [21].

Plasticidad neural como mecanismo común en los trastornos del neurodesarrollo

Como hemos visto, durante el período posnatal temprano, en la infancia y en la adolescencia, la neuroplasticidad es un mecanismo importante en el desarrollo y refinamiento de circuitos. El número y el patrón de ramificación de las dendritas están estrictamente correlacionados con la función de la neurona y la geometría de las conexiones que recibe. El desarrollo de la morfología del árbol dendrítico adecuado de las neuronas en un circuito depende de la interacción entre la programación genética y señales extracelulares que vehiculan información dentro o hacia el circuito. De manera muy especial, la formación de espinas sinápticas es un cambio estructural muy importante en la plasticidad estructural de las neuronas. Las espinas son di-

minutas protuberancias dendríticas donde se producen las sinapsis excitadoras (Figura, c, d). El fallo de la neuroplasticidad, por imposibilidad de respuesta adaptativa o reactiva a un estado funcional anómalo, conduce a una morfología aberrante y la alteración en el número de espinas dendríticas. Los procesos que cursan con discapacidad intelectual muestran una alteración cuantitativa o cualitativa de las espinas dendríticas de las neuronas de la corteza cerebral, que es la base neurobiológica del deterioro del comportamiento cognitivo [22].

Alteraciones en la sinaptogénesis y discapacidad intelectual

Como se ha descrito, las neuronas están conectadas por sinapsis en comunidades neuronales que generan la actividad cerebral y, en consecuencia, el comportamiento de cada individuo a lo largo de su vida. Las sinapsis son las unidades básicas del intercambio de información en el cerebro (Figura, a, b). 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, c, d). 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 con la terminal axónica 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 [23] 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 (neuroplasticidad adaptativa/reactiva) y negativos (toxicidad y deterioro en las conexiones) [3]. La organización de proteínas y señales sinápticas regula la plasticidad sináptica y los cambios dinámicos que ocurren durante la maduración del cerebro, contribuyendo a la especificidad sináptica, al establecimiento de vínculos específicos entre las células presinápticas y postsinápticas y al control de dónde y cuándo se forman o se destruyen las sinapsis [20]. 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 genes cuya mutación produce alteraciones sinápticas que cursan con discapacidad intelectual y trastornos neuropsiquiátricos, todavía estamos lejos de identificar adecuadamente el impacto de estas mutaciones en el desarrollo estructural del cerebro y la función neuronal. Un ejemplo destacado son las proteínas de organización sináptica, que incluyen complejos de adhesión celular y factores secretados [24]. Así, numerosas proteínas codificadas por genes de riesgo para padecer autismo o discapacidad intelectual participan en diferentes procesos de conectividad neuronal en la sinapsis, como los sistemas de neurotransmisores glutamatérgicos (GRIN2B), gabérgicos (GABRA3 y GABRB3) y glicinérgicos (GLRA2), y también en los mecanismos de neurogénesis (CNTN), el establecimiento de las sinapsis (cadherinas y protocadherinas), la conducción neural (CNTNAP2) y la permeabilidad de las membranas neuronales a iones (CACNA1, CACNA2D3 y SCN1A). Algunas de estas proteínas están directamente involucradas en la actividad de la formación de las sinapsis, como las neurexinas (NRXN) y las neuroliginas (NLGN). Algunas constituyen andamios de proteínas necesarias para el posicionamiento de moléculas de adhesión celular y receptores de neurotransmisores en la sinapsis, por ejemplo, deleciones, duplicaciones y mutaciones de codificaciones en los tres genes *SHANK* (*SHANK1*, *SHANK2* y *SHANK3*). Las proteínas se unen, en grandes plataformas moleculares de interacción, con receptores de glutamato y actina asociada a proteínas, afectando el desarrollo y la morfología de las dendritas (Figura, c) [25-27].

Recientemente se ha descrito el importante papel que desempeña la generación y distribución de los vasos sanguíneos en el desarrollo temprano del cerebro, sobre todo en la producción de neuronas [28], así como el papel determinante de las células del sistema inmune del cerebro, en especial la microglía, necesaria para la remodelación y maduración sináptica fisiológica tanto en el desarrollo como en la vida posnatal [29].

En definitiva, la formación, eliminación selectiva y maduración de las conexiones nerviosas, o sinapsis, es la base estructural de la neuroplasticidad. El proceso ocurre a lo largo de toda la vida, si bien con intensidad decreciente desde la adolescencia a la madurez y senectud. En este proceso se articulan múltiples propiedades que se mantienen desde el desarrollo, lo que nos permite adaptarnos y reaccionar ante cambios de la situación ambiental, y en las que intervienen diferentes tipos de células neuronales, de carácter neural, glial e inmunológico.

Bibliografía

- Cohen EJ, Quarta E, Bravi R, Granato A, Minciacci D. Neural plasticity and network remodeling: from concepts to pathology. *Neuroscience* 2017; Jan 7. [Epub ahead of print].
- Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Pediatr Neurol* 2017; 21: 23-48.
- Martínez-Morga M, Martínez S. Desarrollo y plasticidad del cerebro. *Rev Neurol* 2016; 62 (Supl 1): S3-8.
- Nieuwenhuys J, Voogd J, Van Huijzen C. The human central nervous system. Heidelberg: Springer; 2008.
- Seung C. Conectoma. Cómo las conexiones neurales determinan nuestra identidad. Barcelona: RBA; 2012.
- Pombero A, Bueno C, Saglietti I, Ródenas M, Guimerá J, Bulfone A, et al. Pallial origin of basal forebrain cholinergic neurons in the nucleus basalis of Meynert and horizontal limb of the diagonal band nucleus. *Development* 2011; 138: 4315-26.
- Molnar Z, Clowry G. Cerebral cortical development in rodents and primates. *Prog Brain Res* 2012; 195: 45-70.
- Frotscher M. Role for Reelin in stabilizing cortical architecture. *Trends Neurosci* 2010; 33: 407-14.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873-87.
- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 40-68.
- Tabares-Seisdedos R, Escámez T, Martínez-Giménez JA, Balanzá V, Salazar J, Selva G, et al. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from Mediterranean Spain: a preliminary study. *Neuroscience* 2006; 139: 1289-300.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 187-93.
- Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012; 148: 1223-41.
- Judaš M, Sedmak G, Kostović I. The significance of the subplate for evolution and developmental plasticity of the human brain. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 423.
- Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith JK, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci* 2008; 28: 12176-82.
- Martínez S. ¿Qué sabemos de...? El síndrome de Down. Madrid: Catarata; 2011.
- Michel GF. Using knowledge of development to promote recovery of function after brain damage. *Dev Psychobiol* 2012; 54: 350-6.
- Graff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behavior. *Behav Brain Res* 2008; 192: 70-87.
- Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic modifications in neurons are essential for formation and storage of behavioral memory. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 357-8.
- Bayes A, Van de Lagemaat LN, Collins MO, Croning MD, Whittle IR, Choudhary JS, et al. Characterization of the proteome, diseases and evolution of the human postsynaptic density. *Nat Neurosci* 2011; 14: 19-21.
- McEwen BS, Eliand L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 2012; 62: 3-12.
- Urduingio RG, Sánchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1056-72.
- Zoghbi HY. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science* 2003; 302: 826-30.
- Siddiqui TJ, Craig AM. Synaptic organizing complexes. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21: 132-43.
- Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neurosci* 2009; 32: 402-12.
- Attwood BK, Patel S, Pawlak R. Ephs and ephrins: emerging therapeutic targets in neuropathology. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 578-81.
- Huguet H, Bourgeron T. Genetic causes of autism spectrum disorders. In Sala C, Verpelli C, eds. *Neuronal and synaptic dysfunction on autism spectrum disorder and intellectual disability*. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 13-24.
- Tata M, Wall I, Joyce A, Vieira JM, Kessaris N, Ruhrberg C. Regulation of embryonic neurogenesis by germinal zone vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 13414-9.
- Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 2011; 333: 1456-8.

Neuroplasticity: synaptogenesis during normal development and its implication in intellectual disability

Summary. Neuroplasticity is the biological capacity of the nervous system to modify its structure and functioning to adapt to both physiological and pathological variations in the environment. Its main physiological consequences are learning and memory, and its pathological outcome is neurological rehabilitation. The continuous change and initial fragility of the developing brain make the embryonic and foetal periods especially plastic (what is known as developmental neuroplasticity). The progressive reduction in plasticity, however, is never complete and the capacity to modify the brain circuits in response to new learning (adaptive neuroplasticity) or brain injuries (reactive neuroplasticity) remains throughout the individual's entire lifespan. The main neurobiological mechanism underlying neuroplasticity is the formation of synaptic contacts between neurons. Neurodevelopmental disorders are associated to functional anomalies of the brain, often derived from the lack of adaptive or reactive capacity of the brain to modify circuits that are malformed or damaged by genetic or environmental anomalies. They are traditionally associated with the appearance of intellectual disability and mental illnesses. This review deals with the development of the neuroplasticity of the brain and its neurobiological mechanisms. Some of the cellular and molecular processes involved in its normal development are also examined, together with the possible consequences deriving from alterations affecting them.

Key words. Cerebral cortex. Neuroplasticity. Prosencephalon. Synaptogenesis.