Desarrollo y plasticidad del cerebro

Marta Martínez-Morga, Salvador Martínez

Resumen. Los trastornos de neurodesarrollo están asociados a anomalías funcionales del cerebro que se manifiestan de forma temprana en la vida. Clásicamente se asociaban de manera casi exclusiva con la aparición de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo psicomotor. Las causas de estos trastornos se han descrito parcialmente, incluyendo anomalías por causas genéticas (síndrome de Down, X frágil, etc.), por exposición a factores tóxicos durante el embarazo (síndrome alcohólico fetal), infecciones (citomegalovirus, toxoplasmosis, etc.) o por otras alteraciones, entre las que cabe citar la gran inmadurez en el momento del nacimiento (grandes prematuros). Datos epidemiológicos apoyados en un mejor conocimiento de las enfermedades del sistema nervioso central indican que algunos trastornos mentales, que aparecen en la adolescencia o la madurez temprana, están originados también por anomalías del desarrollo cerebral. Esta revisión pretende dar una visión general del desarrollo cerebral. También se analizan algunos de los procesos celulares y moleculares que pueden explicar las similitudes y diferencias en los fenotipos que generan las alteraciones del desarrollo normal. Todo ello con el objetivo de identificar claramente los procesos sensibles a ser modificados con la actuación terapéutica de un programa de atención temprana.

Palabras clave. Corteza cerebral. Desarrollo cerebral. Migración neural. Prosencéfalo. Regionalización neural. Sinaptogenia.

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. Apartado 374. E-03080 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:
20.10.16.

Cómo citar este artículo:
Martínez-Morga M, Martínez S. Desarrollo y plasticidad del cerebro. Rev Neurol 2016; 62 (Supl 1): S3-8.

© 2016 Revista de Neurología

Introducción

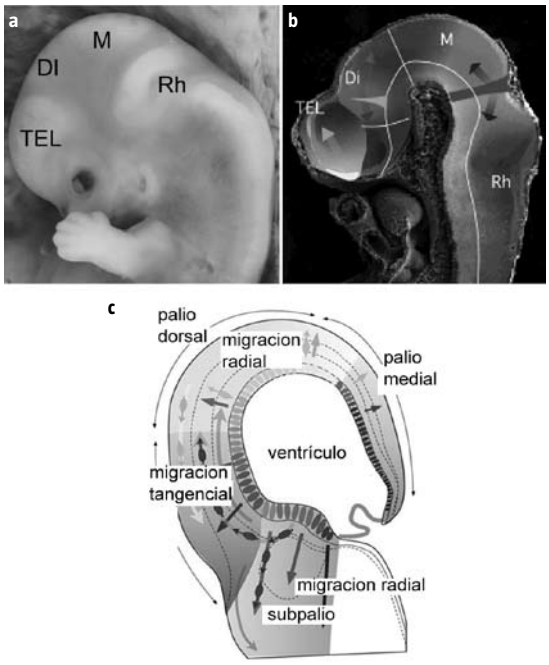
Las funciones mentales son el resultado de la actividad de las células neurales que conforman el cerebro. Conocer cómo se construye y madura el cerebro es fundamental para entender cómo funciona, y es el camino más adecuado para comprender los mecanismos de la actividad mental y la conducta humana. Asimismo,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

Con el avance de la biología molecular y la secuenciación de genomas completos se están empezando a describir los mecanismos por los que la información genética regula los procesos básicos del desarrollo cerebral. Aproximadamente, la mitad de las instrucciones de nuestro genoma se dedica a la construcción del cerebro. El patrón espacio-temporal de la expresión génica (es decir, cuándo y dónde se expresan los genes) genera una red de interacciones moleculares que, mediante mecanismos de activación y represión mutua, codifican la forma del embrión y de su cerebro [1]. El desarrollo normal depende, pues, de la secuencia normal del código genético (de la información que está escrita en los genes) y del equilibrio de su expresión en cantidad, tiempo y espacio (de la lectura de la información).

Los trastornos del neurodesarrollo están asociados a anomalías funcionales que se manifiestan tempranamente en la vida, con la aparición de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo psicomotor. Las causas de estos trastornos se han descrito parcialmente, incluyendo anomalías por causas genéticas, tóxicas, infecciosas o por otras alteraciones (grandes prematuros). Datos epidemiológicos y un mejor conocimiento de las enfermedades del sistema nervioso central indican que algunos trastornos mentales, que aparecen en la infancia o la adolescencia, también están originados por anomalías del desarrollo cerebral [2-4].

El desarrollo neurológico, entendido como el proceso que culmina con la madurez funcional del cerebro, discurre desde la vida fetal hasta la adolescencia, incluyendo la poda sináptica, que ocurre al inicio de la adolescencia, y la mielinización, que finaliza al final de la pubertad. Al nacer, el cerebro inmaduro es influido por los estímulos ambientales que pueden modificar la expresión de los genes. Esta

Figura 1. a) Fotografía de un embrión humano de seis semanas; b) Tubo neural seccionado por la línea media para exponer las vesículas cerebrales; las flechas indican el lugar y la dirección de influencia de los organizadores morfogénicos; c) Esquema de un corte transversal del telencéfalo donde se han dibujado las migraciones neuronales que ocurren durante el desarrollo de la corteza cerebral. DI: diencéfalo; M: mesencéfalo; Rh: rombencéfalo; TEL: telencéfalo.



interacción gen-ambiente puede ser el origen de anomalías funcionales que conlleven retraso psicomotor y discapacidad intelectual, y también de enfermedades mentales como la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista [5].

Desarrollo prenatal del cerebro

La complejidad del cerebro deriva de la precisa articulación temporoespacial de los principales procesos del desarrollo cerebral: la regionalización cerebral, la migración neural y la sinaptogenia de las células neurales durante los períodos embrionario y perinatal. Durante las primeras fases del desarrollo embrionario (15-30 días de desarrollo) ocurren los procesos que llamamos gastrulación y neurulación. La neurulación culmina con la formación del tubo neural, que es el órgano precursor del cerebro y la médula espinal. En su polo anterior, el tubo neural se dilata y se pueden apreciar tres vesículas, que son: el cerebro anterior (prosencéfalo), el cerebro medio (mesencéfalo) y el cerebro posterior (rombencéfalo). Más tarde el prosencéfalo se subdivide en el telencéfalo y el hipotálamo, por delante, y el diencéfalo, por detrás (Figs. 1a y 1b).

Las alteraciones en la formación del tubo neural generan malformaciones graves, que se describen con el nombre de disrafias. Las más frecuentes se asocian a malformaciones en niveles lumbares y sacros de la médula espinal: mielocistocele o mielomeningocele con espina bífida. A veces aparecen asociadas con síndromes (síndromes de Joubert, DiGeorge, Waardenburg y orofaciodigitales), así como con el déficit de ácido fólico.

Generación de la diversidad de las áreas cerebrales: proceso de regionalización cerebral

Numerosos genes se expresan en el tubo neural con un patrón espacial definido y generan un mosaico de territorios específicos en cada esbozo de las regiones cerebrales. El estudio del patrón de expresión génica nos ha permitido conocer cómo se forman los dominios histogénicos de las diferentes regiones funcionales del cerebro [6]. Esta regionalización muestra la heterogeneidad de los precursores neurales, que van a producir los diferentes tipos celulares del cerebro. Mutaciones con deleción parcial o completa de un gen implicado en la regionalización causan importantes alteraciones estructurales en la morfogenia del cerebro, como es la holoprosencefalia. Alteraciones genéticas menos graves del patrón o la intensidad de expresión pueden producir anomalías más sutiles, y pueden manifestarse como una predisposición a desarrollar trastornos psiquiátricos [4].

Existen en el tubo neural centros organizadores donde se generan señales que dirigen la identidad de las regiones vecinas (Fig. 1b), así como la formación de circuitos neuronales y de los contactos sinápticos [7,8]. Alteraciones genéticas que modifican estas señales originan anomalías en el desarrollo cerebral y craneofacial: craneosinostosis (incluyendo el síndrome de Apert), hipogonadismo hipogonadotrópico y los síndromes de Jackson-Weiss, Kallman 2, Pfeiffer y la trigonocefalia 1 [9-11]. En todas estas alteraciones se manifiesta un retraso en el desarrollo cognitivo por alteración en la regionalización telencefálica o una menor extensión de la corteza cerebral [12]. Estas señales regulan también la proliferación de progenitores de la corteza, por lo que nos podemos encontrar con microcefalia debida a mutaciones de genes como *MCPH1* o secundaria asociada a alteraciones de la migración neu-

ronal: mutaciones en los genes *LIS1* (síndrome de Miller-Dieker) y *NDEL1* [13,14]. También podemos hallar anomalías de regionalización cerebral asociadas a dismorfias craneofaciales, como el síndrome de Pallister-Hall y la cefalopolisindactilia de Greig.

La modulación del equilibrio entre estos organizadores determina el tamaño relativo de las estructuras que se desarrollan en cada región del cerebro. Además de desequilibrios localizados con reducción local o la falta de los progenitores, se asocian a esquisencefalia [15].

Una vez que los procesos de desarrollo han operado, tanto la actividad neuronal espontánea como la desencadenada por estímulos externos son esenciales para estimular y guiar el proceso de desarrollo de las conexiones entre neuronas (sinapsis). El ambiente puede influenciar el desarrollo neural actuando a través de mecanismos de regulación epigenéticos, que pueden modificar sus propiedades estructurales y funcionales, tanto en dirección positiva (adaptativa) como negativa (tóxicos).

Migración neuronal en la corteza cerebral y sinaptogenia durante el período embrionario

Las neuronas y los progenitores gliales generados en la región ventricular y subventricular del palio telencefálico migran radialmente hacia las capas superficiales para poblar la capa del manto (Fig. 1c). Gracias a esta migración se forma la placa cortical (50-54 días de gestación), que representa el esbozo de la corteza cerebral. Oleadas migratorias sucesivas irán formando las capas de la corteza de dentro hacia fuera, desde los tres a los siete meses de gestación. Al mismo tiempo que se está produciendo la migración radial, las neuronas pueden seguir movimientos de migración tangencial [16]. La migración tangencial de las neuronas procedentes de las eminencias ganglionares del subpalio van a dar lugar a interneuronas inhibitorias de la corteza cerebral. Esta migración comienza a invadir el palio hacia las seis semanas de gestación, con la generación de interneuronas de las capas profundas (entre seis y 15 semanas), mientras que durante la segunda mitad de la gestación, la zona subventricular de la corteza cerebral origina localmente el mayor número de interneuronas que van a poblar las capas superficiales, que se completan con interneuronas originadas en la capa granular subpial, en la superficie cortical [17]. Defectos en el desarrollo de posicionamiento neuronal se encuentran comúnmente en enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y se cree que son la base de muchos trastornos cognitivos y afectivos [18-20]. La ausencia de expresión de reelina (*RELN*) conduce a un tipo de lisencefalia con grave malformación de la corteza cerebral, clasificada como síndrome de Norman-Roberts [21].

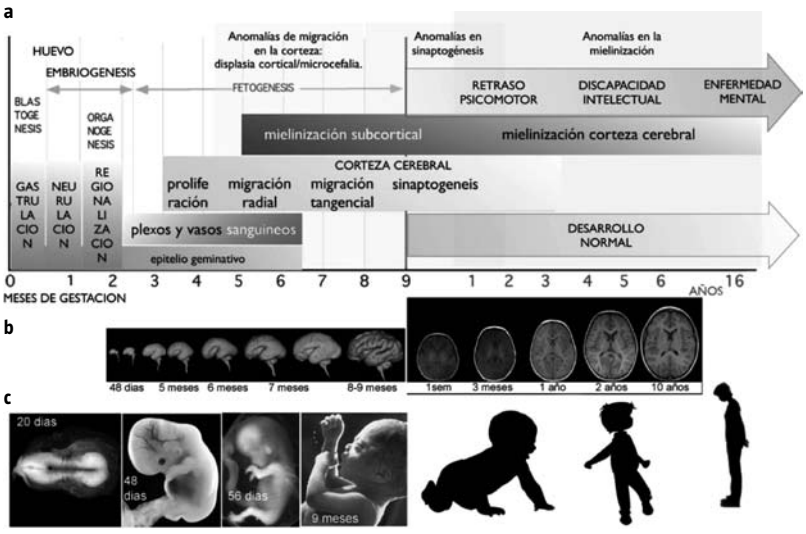
Desarrollo perinatal del cerebro

El desarrollo completo del cerebro requiere la coordinación de una serie compleja de procesos en las etapas prenatal tardía y posnatal, como son: el crecimiento y remodelado de las prolongaciones de la neurona (neuritas), la formación de contactos sinápticos (sinaptogenia) y la eliminación de contactos aberrantes (poda sináptica), así como la mielinización de los axones. Por tanto, este período posnatal temprano es crucial para el desarrollo 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 2 años [22]. Este drástico crecimiento es consecuencia del establecimiento de las conexiones entre las neuronas (sinaptogenia), la proliferación de la glía y la mielinización de los axones.

Influencias ambientales sobre el desarrollo del cerebro

Las redes neuronales formadas durante el desarrollo bajo control de la expresión de genes sufren un proceso de consolidación y refinamiento dependiente de la experiencia. Los circuitos neuronales definitivos, de los que dependen las capacidades funcionales del cerebro, son modelados por la experiencia del individuo (por la propiedad de plasticidad sináptica). Esta sensibilidad a la influencia ambiental es especialmente importante durante los llamados períodos críticos del desarrollo, de elevada plasticidad, que permiten la formación y consolidación estructural de las conexiones neuronales [23]. Sin embargo, es importante señalar que los circuitos neuronales definitivos ni están presentes al nacer ni son invariantes a lo largo de la vida [24]. Esto quiere decir que un grado de desarrollo funcionalmente adecuado puede obtenerse con estimulación funcional en períodos diferentes. El período posnatal temprano y la infancia son tiempos de oportunidad para modelar las bases estructurales del cerebro; pero, del mismo modo, también representan períodos de gran vulnerabilidad para alterar el desarrollo normal. La ausencia de estímulos sensoriales o sociales adecuados durante los primeros años de vida puede dar como resultado circuitos mal conectados, que respondan de manera inadecuada a las experiencias. Tenemos que aceptar,

Figura 2. Cronograma del desarrollo cerebral pre y posnatal. a) Representación gráfica a lo largo del tiempo (eje horizontal) de los principales procesos del desarrollo cerebral en forma de columnas sombreadas; los efectos de las potenciales alteraciones de estos procesos (descritos en la parte superior) están representados por una flecha en la parte alta del esquema; b) Reconstrucción morfológica del cerebro en los diferentes estadios del desarrollo prenatal y secciones horizontales de resonancia magnética en diferentes edades posnatales; c) Imagen de embriones y niños en los correspondientes estadios de desarrollo.



pues, que la patogenia de anomalías en la función mental puede deberse a factores tanto genéticos como mecanismos epigenéticos, de forma aislada o combinada (Fig. 2).

Una alteración epigenética es cualquier cambio en la función de genes no asociados con variación de su secuencia de nucleótidos (ADN), que pueden o no ser heredables. Aunque a menudo se limitan a modificaciones de la cromatina que envuelve a los genes para ser expresados o reprimidos, los mecanismos epigenéticos también incluyen el control de la expresión por ARN no codificantes y micro-ARN (que modifican el procesamiento del ARN mensajero y su traducción a proteínas). Cada día es más evidente que los procesos epigenéticos son muy importantes en el control funcional del cerebro y permiten una regulación dinámica, tanto en las neuronas en desarrollo como en los circuitos funcionales, en respuesta a las características ambientales. Así, en las neuronas maduras, los factores epigenéticos son críticos para los procesos de plasticidad sináptica. Esta plasticidad es dependiente de la función y se refiere a estímulos externos o internos con capacidad para producir cambios estables en las conexiones, cuya consecuencia es la posibilidad de adaptar el comportamiento a nuevas circunstancias ambientales [25,26].

En los seres humanos, el proceso de maduración del cerebro continúa en la adolescencia (Fig. 2); por lo tanto, tenemos un largo período de inmadurez cerebral donde la influencia de la epigenética es relevante para el desarrollo de enfermedades mentales [27]. Los mecanismos epigenéticos que contribuyen a déficits en la función neural incluyen la inestabilidad en repeticiones de trinucleótidos o la impresión e inactivación cromosómica (caso del cromosoma X), 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 [28]).

Plasticidad neural como mecanismo común en los trastornos del neurodesarrollo

La plasticidad neuronal se puede definir como la capacidad de una neurona o red neuronal para modificarse funcional o estructuralmente en respuesta a los cambios de su actividad. Durante el período posnatal, en la infancia y la adolescencia, la plasticidad neural es un mecanismo importante en el desarrollo y el refinamiento de circuitos. Las espinas son diminutas protuberancias dendríticas donde se producen las sinapsis excitadoras. En trastornos del sistema nervioso, el mal funcionamiento de la plasticidad conduce a la morfología aberrante (caso del síndrome X frágil) o a la alteración en el número de espinas dendríticas (caso del síndrome de Down).

Sinapsis y discapacidad intelectual

Las sinapsis son las unidades básicas de la conectividad entre neuronas y del intercambio de información en el cerebro. La transmisión sináptica requiere la función coordinada de estructuras altamente especializadas a ambos lados de la hendidura sináptica. 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 [29], y que las redes neuronales regularán los resultados del comportamiento de una manera dinámica, se hace evidente que la sinaptogenia es un proceso altamente sensible a efectos positivos (plasticidad adaptativa) y negativos (toxicidad y deterioro en las conexiones). Los complejos de multiproteicos de las sinapsis median la plasticidad sináptica y los cambios dinámicos que ocurren du-

rante la maduración del cerebro, contribuyendo al establecimiento de vínculos específicos entre las células presinápticas y postsinápticas y el control de dónde y cuándo se forman o se destruyen las sinapsis [30]. Los complejos de adhesión sináptica se componen de elementos presinápticos y postsinápticos que se unen a través de la hendidura, como es el caso de la neurexina presináptica (NRXN) y las proteínas SHANKS [31]. Se han descrito variaciones génicas de *NRXN1* y *SHANKS* en trastornos mentales como el autismo, la esquizofrenia y el síndrome de Asperger [32].

Desequilibrio excitatorio/inhibitorio

En la corteza de los mamíferos, aproximadamente el 80% de las neuronas son excitatorias (células piramidales) y el 20% son interneuronas inhibidoras. Las células piramidales se especializan en la transmisión de información entre diferentes áreas corticales y entre la corteza y otras regiones del cerebro, mientras que las interneuronas contribuyen principalmente a los circuitos neuronales locales, donde generan un efecto inhibidor de las entradas excitatorias. Establecer y mantener la proporción adecuada de las sinapsis excitadoras frente a la inhibición es un factor crítico que permite la definición de umbral de función del circuito y equilibra la capacidad de respuestas de salida. Durante la adolescencia, la poda sináptica afecta sobre todo a las sinapsis excitatorias. Alrededor de los 4-6 años es cuando los hemisferios telencefálicos empiezan a desarrollar los primeros patrones de asimetría funcional, para ir distribuyendo de forma preferente funciones específicas al hemisferio izquierdo y el derecho. Es también en este período cuando comienza la poda sináptica y se van a incrementar las sinapsis inhibidoras que refinan la función de los circuitos corticales y van estableciendo el equilibrio excitatorio-inhibitorio en cada región cortical.

Especialmente relevante es la adolescencia, cuando la eliminación de sinapsis excitatorias y la formación de inhibitorias es especialmente importante en las áreas de asociación (prefrontales y frontales, principalmente), las áreas relacionadas con la personalidad y los centros ejecutivos del cerebro. Se observa un aumento de la relación de excitación/inhibición en los sistemas cerebrales implicados en funciones sensoriales, cognitivas, sociales y emocionales de los pacientes autistas y algunos casos que cursan con discapacidad intelectual. Se cree que esto contribuye a un pobre contraste en la relación señal-ruido, lo que provoca hiperexcitabilidad en los circuitos corticales. En el síndrome X frágil se exhiben déficits de sinapsis gabérgicas que conducen a hiperexcitabilidad en los circuitos corticales [33]. El desequilibrio excitación/inhibición también puede afectar a la forma de las espinas dendríticas, debido a que los cambios plásticos en el citoesqueleto neuronal se activan en neuronas en respuesta a la recepción de neurotransmisión excitatoria [34].

Conclusiones

El diseño básico del cerebro está regulado por los programas codificados en la información genética, así como por la actividad intrínseca de los circuitos neuronales. Los circuitos de conexión neuronal se refinan activamente por el medio ambiente. Esto se lleva a cabo de una manera sensible a patrones de tiempo, incluyendo cambios en el patrón temporoespacial de la expresión génica y modificaciones epigenéticas que regulan la arborización y poda sináptica. Esta es la base biológica de la capacidad de modificar el funcionamiento del cerebro mediante la aplicación de estímulos adecuados. El conocimiento de que ha sido la selección natural en proceso la que ha permitido un desarrollo cerebral, en concordancia con el mundo exterior del que provienen los estímulos relevantes para la supervivencia, nos sugiere fuertemente que los estímulos ideales para nuestro cerebro son los que reflejan de forma más precisa el ambiente normal (emocional, social y de actividad) que corresponde a cada época de nuestra vida.

La alteración en el desarrollo y la maduración de las conexiones neuronales es la hipótesis explicativa que está predominando en la patogenia de las alteraciones en el neurodesarrollo, puesto que propone un nexo causal a un espectro de enfermedades como la esquizofrenia, el autismo y la discapacidad intelectual.

Bibliografía

1. Peter IS, Davidson EH. Evolution of gene regulatory networks controlling body plan development. Cell 2011; 144: 970-85.
2. Kessler GP, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustün TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. Curr Opin Psychiatry 2007; 4: 359-64.
3. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature 2010; 468: 187-93.
4. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. Cell 2012; 148: 1223-41.
5. Dierssen M, Martinez S. Neuropathology and synaptic alterations in neurodevelopmental disorders. In Caheney DS, Sklar P, Buxbaum JD, Nestler EJ, eds. Neurobiology of mental illness. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 980.
6. Puelles L, Rubenstein JL. Forebrain gene expression domains and the evolving prosomeric model. Trends Neurosci 2003; 26: 469-76.
7. Crossley PH, Martinez S, Martin GR. Midbrain development induced by FGF8 in the chick embryo. Nature 1996; 380: 66-8.

8. Terauchi A, Johnson-Venkatesh EM, Toth AB, Javed D, Sutton MA, Umemori H. Distinct FGFs promote differentiation of excitatory and inhibitory synapses. Nature 2010; 465: 783-7.
9. Chi CL, Martínez S, Wurst W, Martin G. The isthmic organizer signal FGF8 is required for cell survival in the prospective midbrain and cerebellum. Development 2003; 130: 2633-44.
10. Rice DP. Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. Curr Mol Med 2005; 5: 699-722.
11. Storm EE, Garel S, Borello U, Hebert JM, Martínez S, McConnell SK, et al. Dose-dependent functions of Fgf8 in regulating telencephalic patterning centers. Development 2006; 133: 1831-44.
12. Rash BG, Lim HD, Breunig JJ, Vaccarino FM. FGF signaling expands embryonic cortical surface area by regulating Notch-dependent neurogenesis. J Neurosci 2010; 31: 15604-17.
13. Guerrini R, Marini C. Genetic malformations of cortical development. Exp Brain Res 2006; 173: 322-33.
14. Hippenmeyer S, Youn YH, Moon HM, Miyamichi K, Zong H, Wynshaw-Boris A, et al. Genetic mosaic dissection of Lis1 and Ndel1 in neuronal migration. Neuron 2010; 68: 695-709.
15. Aronica E, Becker AJ, Spreafico R, Malformations of cortical development. Brain Pathol 2012; 22: 380-401.
16. Molnar Z, Clowry G. Cerebral cortical development in rodents and primates. Prog Brain Res 2012; 195: 45-70.
17. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 110-22.
18. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jacson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005; 65: 1873-87.
19. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry 2005; 10: 40-68.
20. 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.
21. D'Arcangelo G. Reelin mouse mutants as models of cortical development disorders. Epilepsy Behav 2006; 8: 81-90.
22. 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.
23. Martinez S. ¿Qué sabemos de? El síndrome de Down. Madrid: Catarata; 2012.
24. Michel GF. Using knowledge of development to promote recovery of function after brain damage. Dev Psychobiol 2012; 54: 350-6.
25. Graff J, Mansuy, IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. Behav Brain Res 2008; 192: 70-87.
26. Day JJ, Sweatt JD. Epigenetic modifications in neurons are essential for formation and storage of behavioral memory. Neuropsychopharmacology 2011; 36: 357-8.
27. McEwen BS, Eiland L, Eliand L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. Neuropharmacology 2012; 62: 3-12.
28. Urdinguio RG, Sánchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. Lancet Neurol 2009; 8: 1056-72.
29. 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.
30. Siddiqui TJ, Craig AM. Synaptic organizing complexes. Curr Opin Neurobiol 2011; 21: 132-43.
31. 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.
32. Buxbaum JD. Multiple rare variants in the etiology of autism spectrum disorders. Dialogues Clin Neurosci 2009; 11: 35-43.
33. Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. Neurosci Biobehav Rev 2012; 36: 2044-55.
34. Bosch M, Hayashi Y. Structural plasticity of dendritic spines. Curr Opin Neurobiol 2012; 22: 383-8.

Brain development and plasticity

Summary. Neurodevelopmental disorders are associated to functional anomalies of the brain that become manifest early on in life. Traditionally, they have been related almost exclusively to the appearance of intellectual disability and delayed psychomotor development. The causes of these disorders have been partially described, and include anomalies due to genetic causes (Down syndrome, fragile X syndrome, etc.), exposure to toxic factors during pregnancy (foetal alcohol syndrome), infections (cytomegalovirus, toxoplasmosis, etc.) or other alterations, including a status of great immaturity at birth (very preterm). Epidemiological data based on a better knowledge of the diseases affecting the central nervous system suggest that some mental disorders, which appear in adolescence or early adulthood, also have their origin in anomalies in brain development. This review aims to offer an overview of brain development. Some of the cellular and molecular processes that may account for the similarities and differences in the phenotypes that generate alterations affecting normal development are also analysed. The study is conducted with a view to clearly identifying processes that are susceptible to modification by means of therapeutic intervention consisting in an early care programme.

Key words. Brain development. Cerebral cortex. Forebrain. Neural migration. Neural regionalisation. Synaptogenesis.