

FUNDACIÓN SÍNDROME DE DOWN DE CANTABRIA
XXI CURSO BÁSICO SOBRE SÍNDROME DE DOWN
Santander, 11 y 12 de noviembre de 2011

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ATENCIÓN TEMPRANA

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología

Asesor Científico, Fundación Síndrome de Down de Cantabria

Director, Canal Down21 (www.down21.org)

Atención Temprana

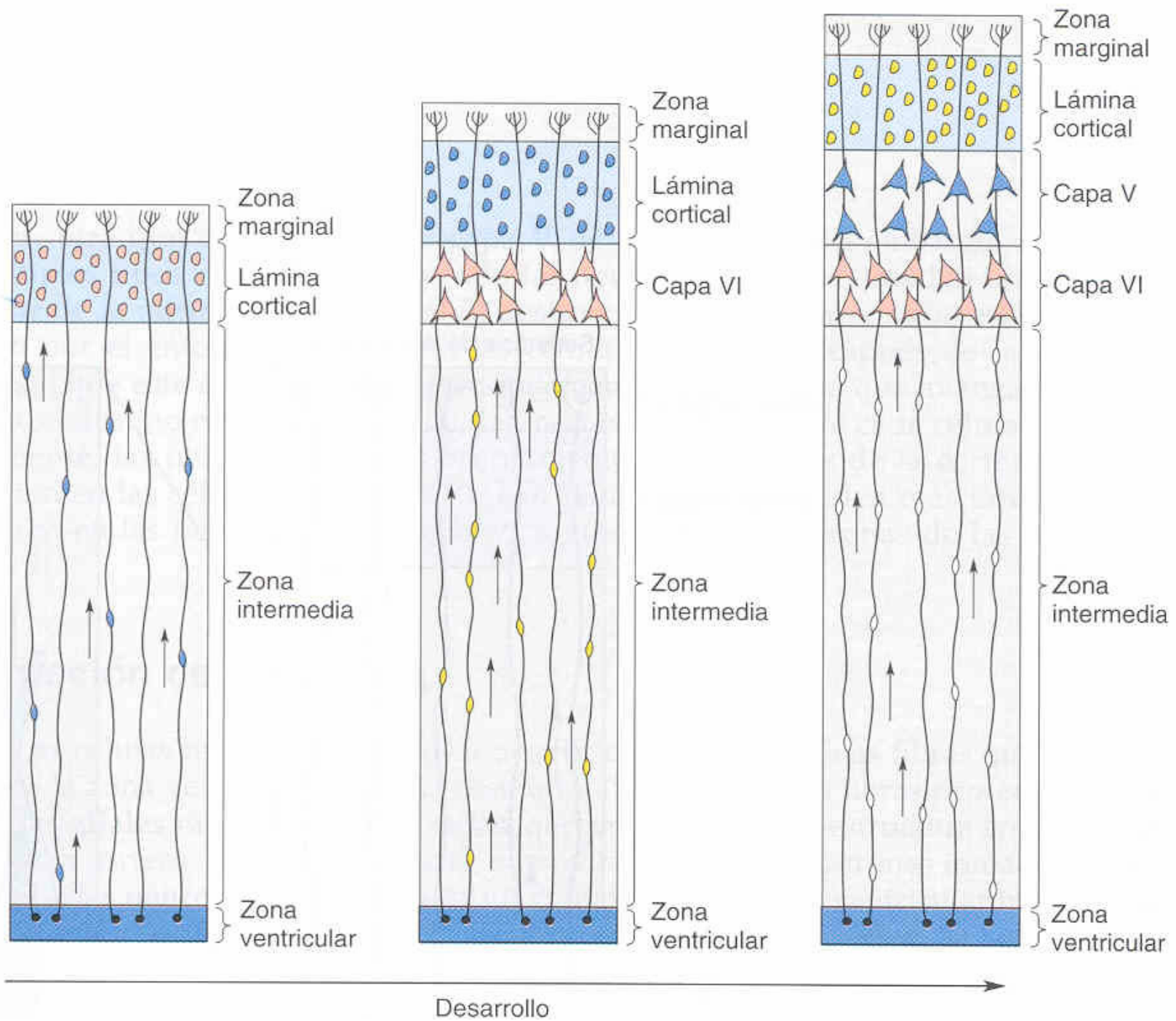
- Todo el concepto y la estrategia de la Atención Temprana se basa en una propiedad fundamental de los seres humanos: la plasticidad de su sistema nervioso o neuroplasticidad.
- **Neuroplasticidad**: la capacidad que tiene el sistema nervioso para responder y, sobre todo, para adaptarse a las modificaciones que sobrevienen en su entorno:
 - cambios intrínsecos a su propio desarrollo
 - cambios introducidos en el ambiente
 - fenómenos agresivos

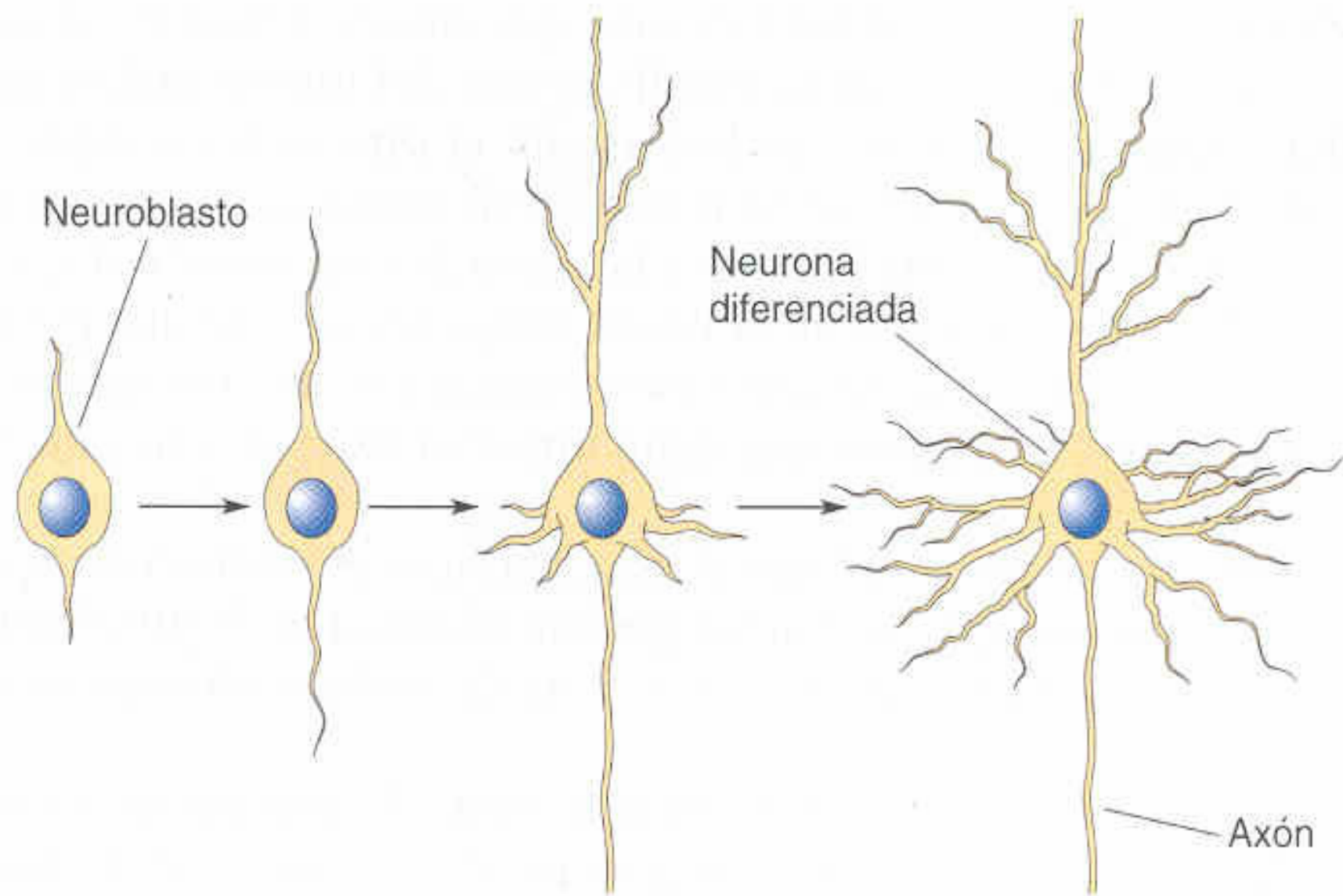
Neuroplasticidad

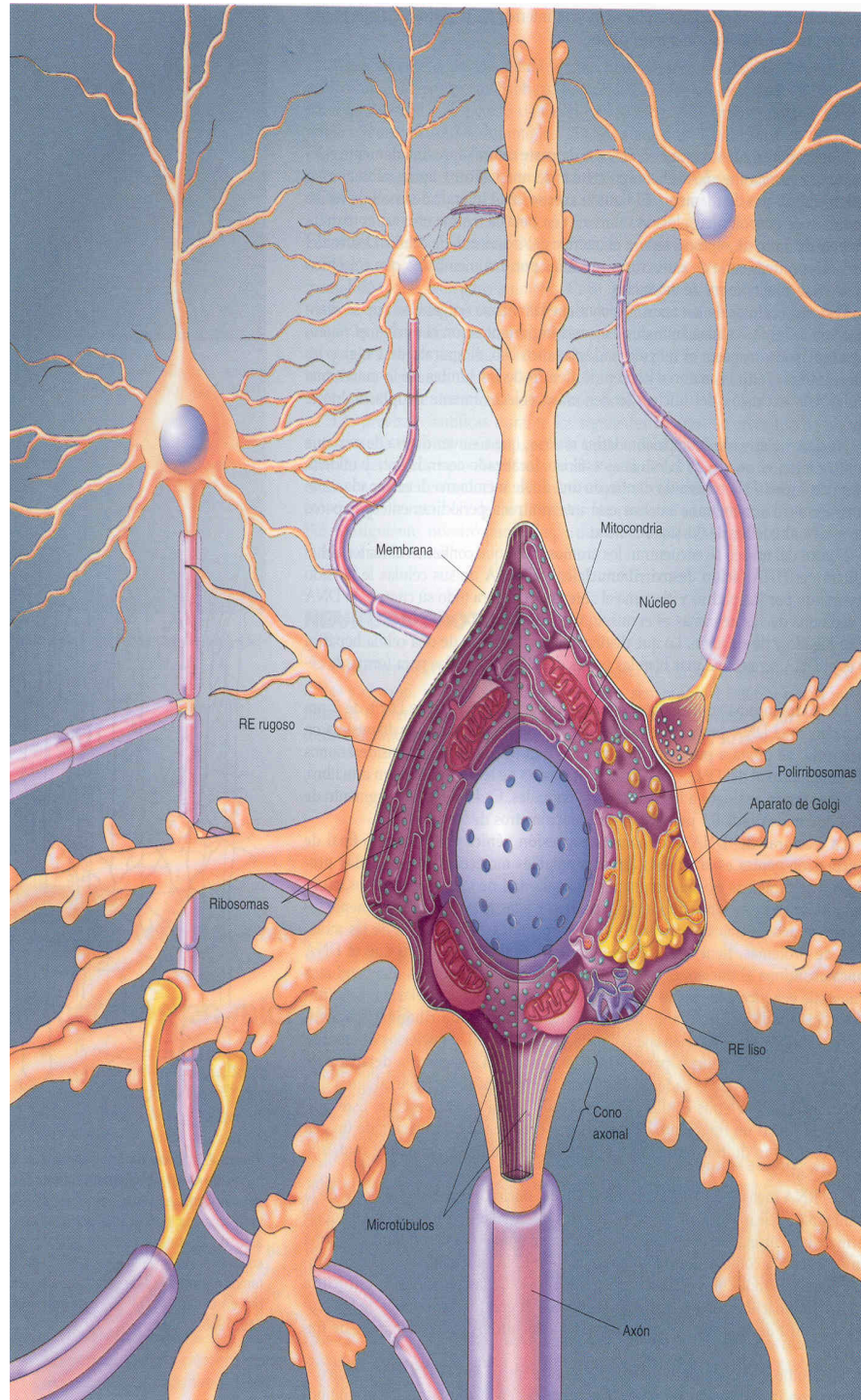
- La neuroplasticidad del cerebro se mide por su capacidad adaptativa, es decir, por su capacidad para modificar su estructura, organización y funcionamiento.
- Esta capacidad adaptativa se expresa a niveles múltiples:
 - genes y su transcripción
 - modificación de moléculas
 - sinapsis
 - neuronas
 - redes y sistemas neuronales
 - el sistema nervioso central en su conjunto
- En último término, lo que interesa es comprobar la consecuencia funcional de estos cambios adaptativos.

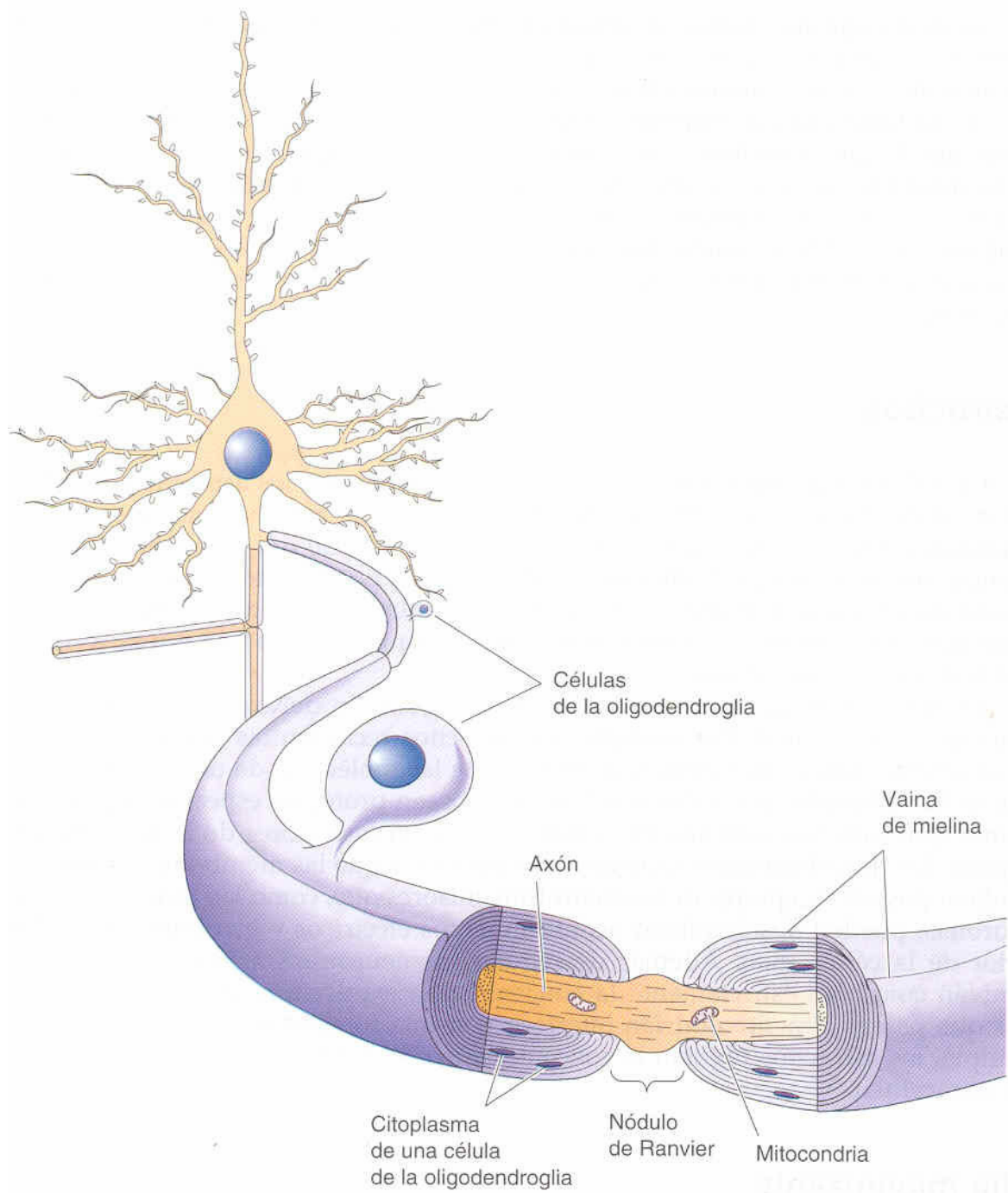
Neuroplasticidad

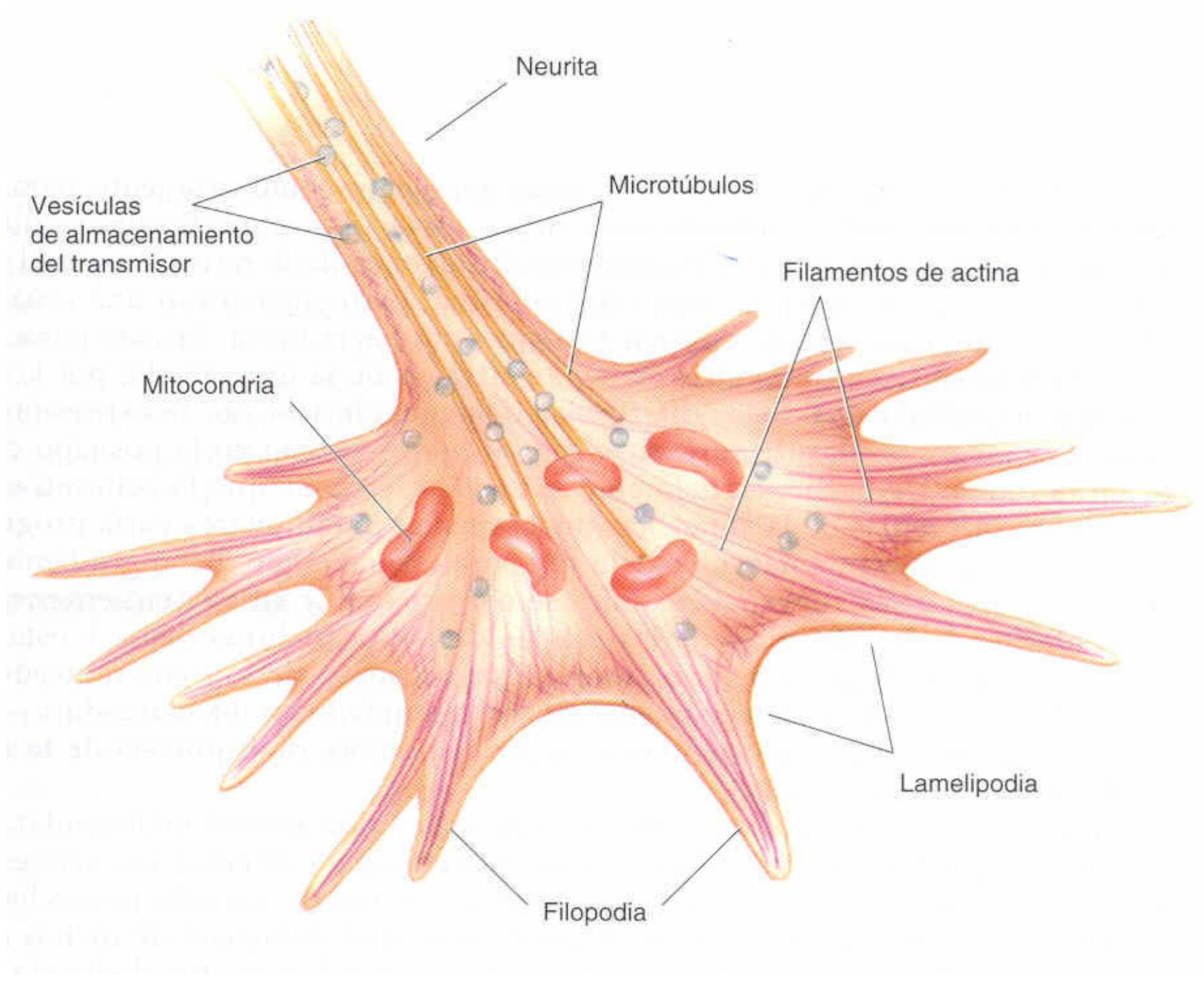
- Plasticidad fisiológica: cambios ocasionados en las propiedades de las respuestas de las neuronas y sus conexiones.
- Plasticidad anatómica: cambios en la estructura de la neurona y su neuropilo; p. ej., número de neuronas, tamaño de sus arborizaciones, número de espinas y sinapsis, etc.
- Ambos tipos de neuroplasticidad no son contrapuestos: pueden aparecer conjuntamente o hacerlo de forma separada.
- Neuroplasticidad es cambio:
 - como parte del desarrollo del cerebro
 - como respuesta a una influencia que invita a la neurona a sufrir una modificación: aprendizaje











Neurita

Vesículas de almacenamiento del transmisor

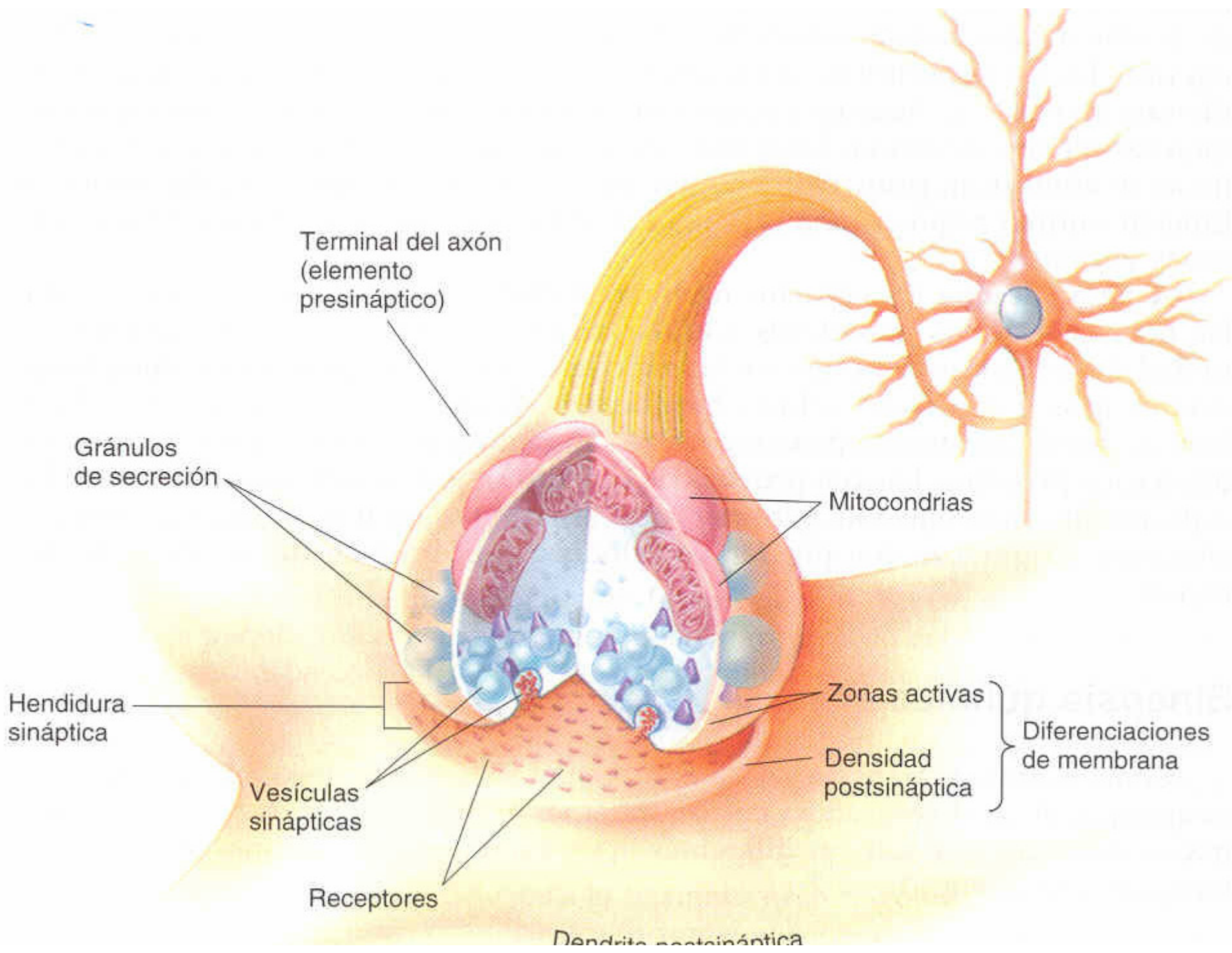
Microtúbulos

Filamentos de actina

Mitochondria

Lamelipodia

Filopodia



Terminal del axón
(elemento
presináptico)

Gránulos
de secreción

Mitocondrias

Hendidura
sináptica

Zonas activas

Diferenciaciones
de membrana

Vesículas
sinápticas

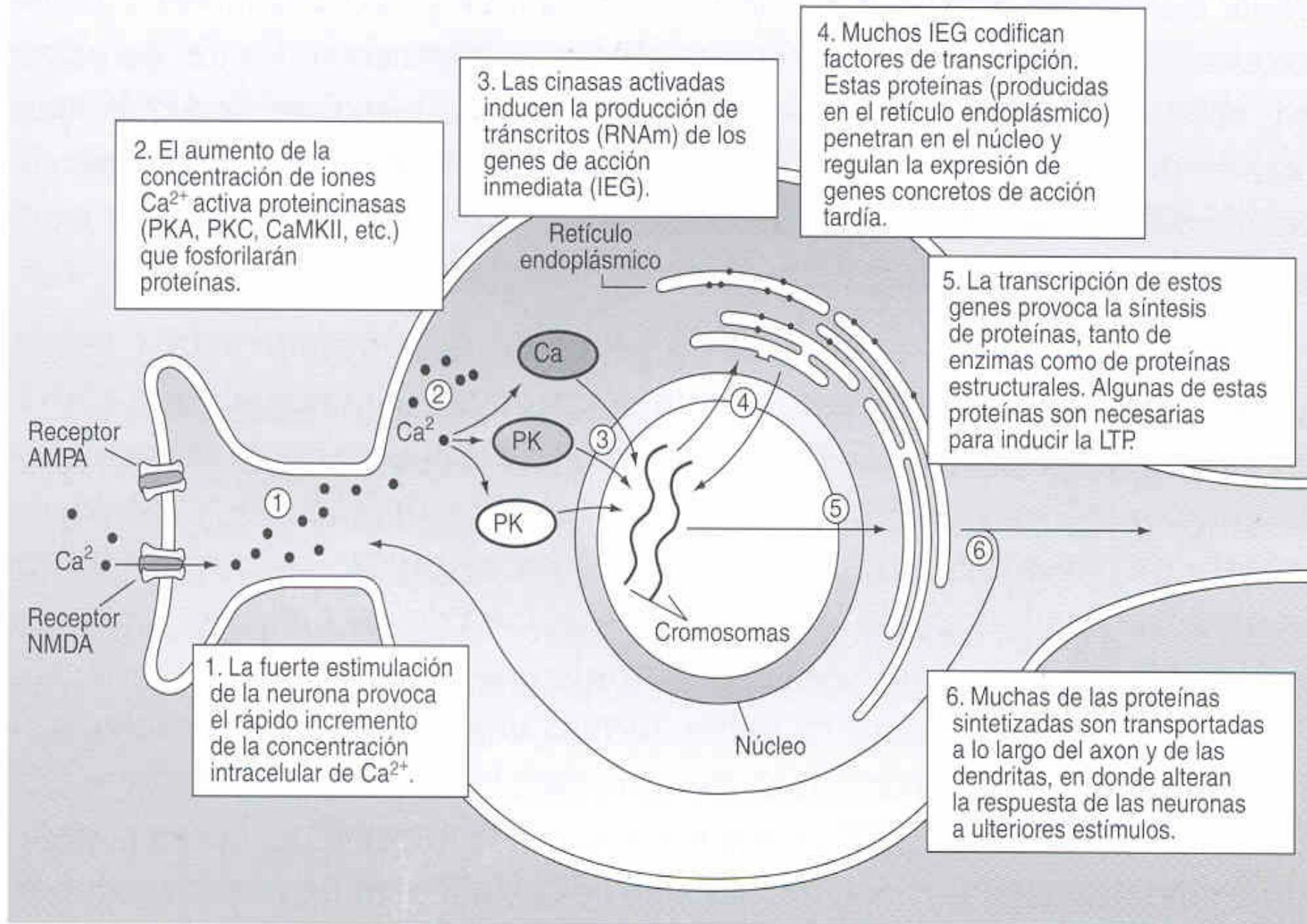
Densidad
postsináptica

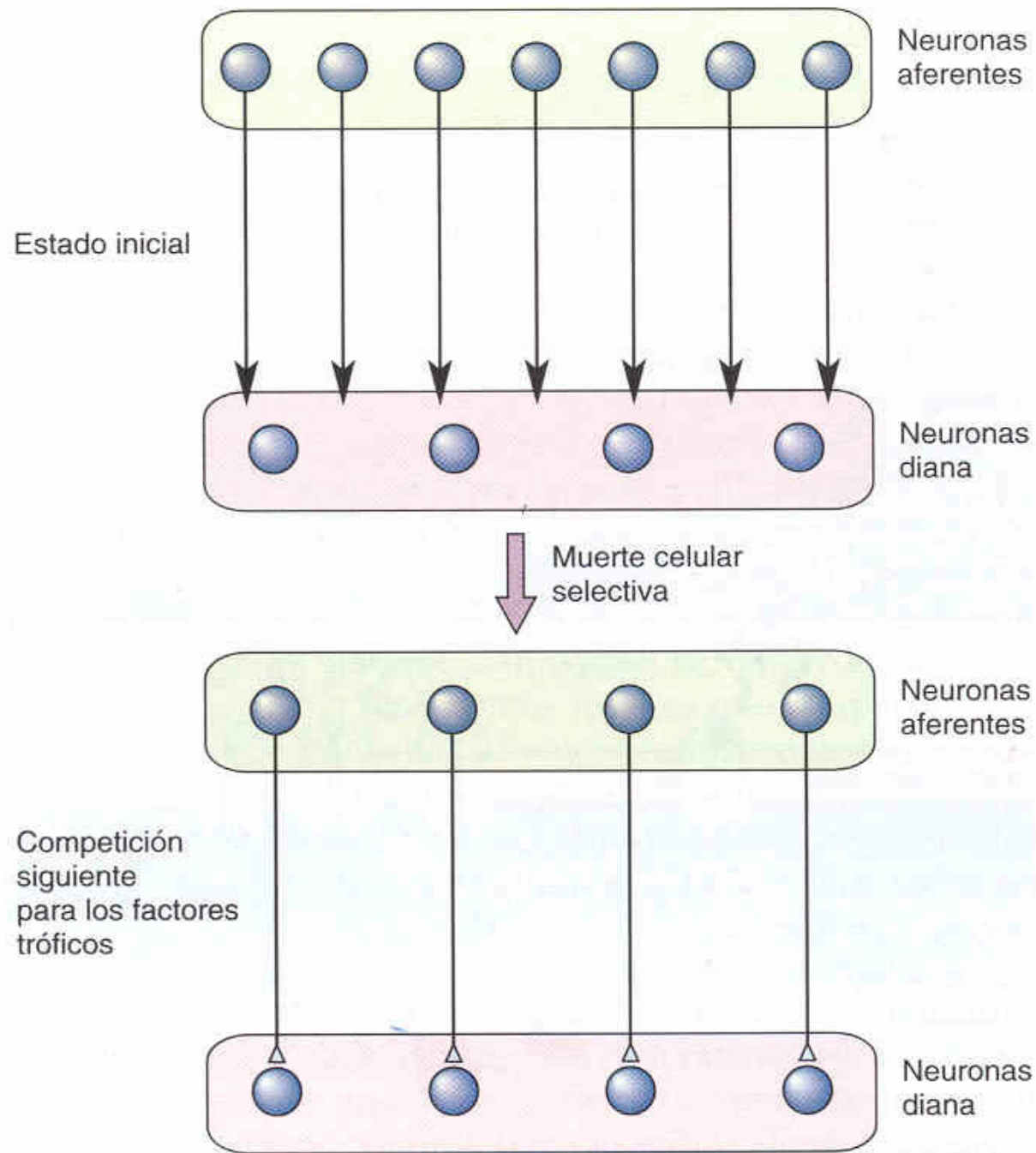
Receptores

Dendrito postsináptico

¿Cómo se hace posible que un estímulo externo que incide sobre una neurona, desencadene en ésta la potencialidad para para modificar su estructura y su función?

- Mediante la liberación de:
 - neurotransmisores
 - factores neurotróficos
- Interacción con sus receptores, y en consecuencia:
 - cambios inmediatos e instantáneos
 - cambios bioquímicos a largo plazo, acciones sobre los genes, y consiguientemente cambios en la síntesis de proteínas, por ej.:
 - estructurales
 - canales iónicos
 - enzimas (p. ej., sintetizadoras de neurotransmisores)
 - receptores
 - factores de transcripción
 - factores neurotróficos

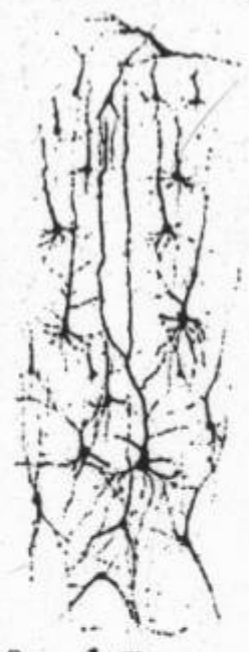




AREA DE BROCA



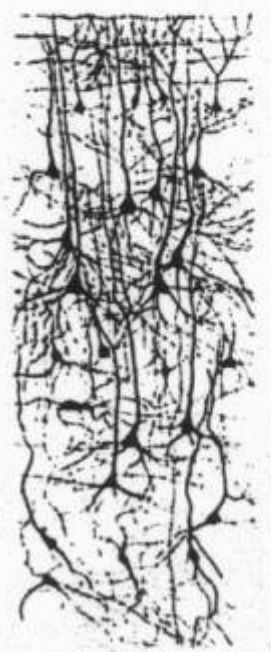
A rec. nac.



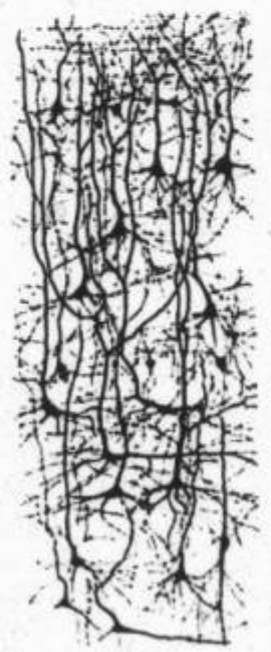
B 1 m



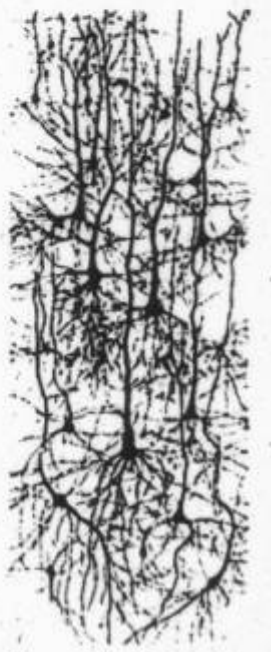
C 3 m



D 6 m



E 15 m



F 24 m

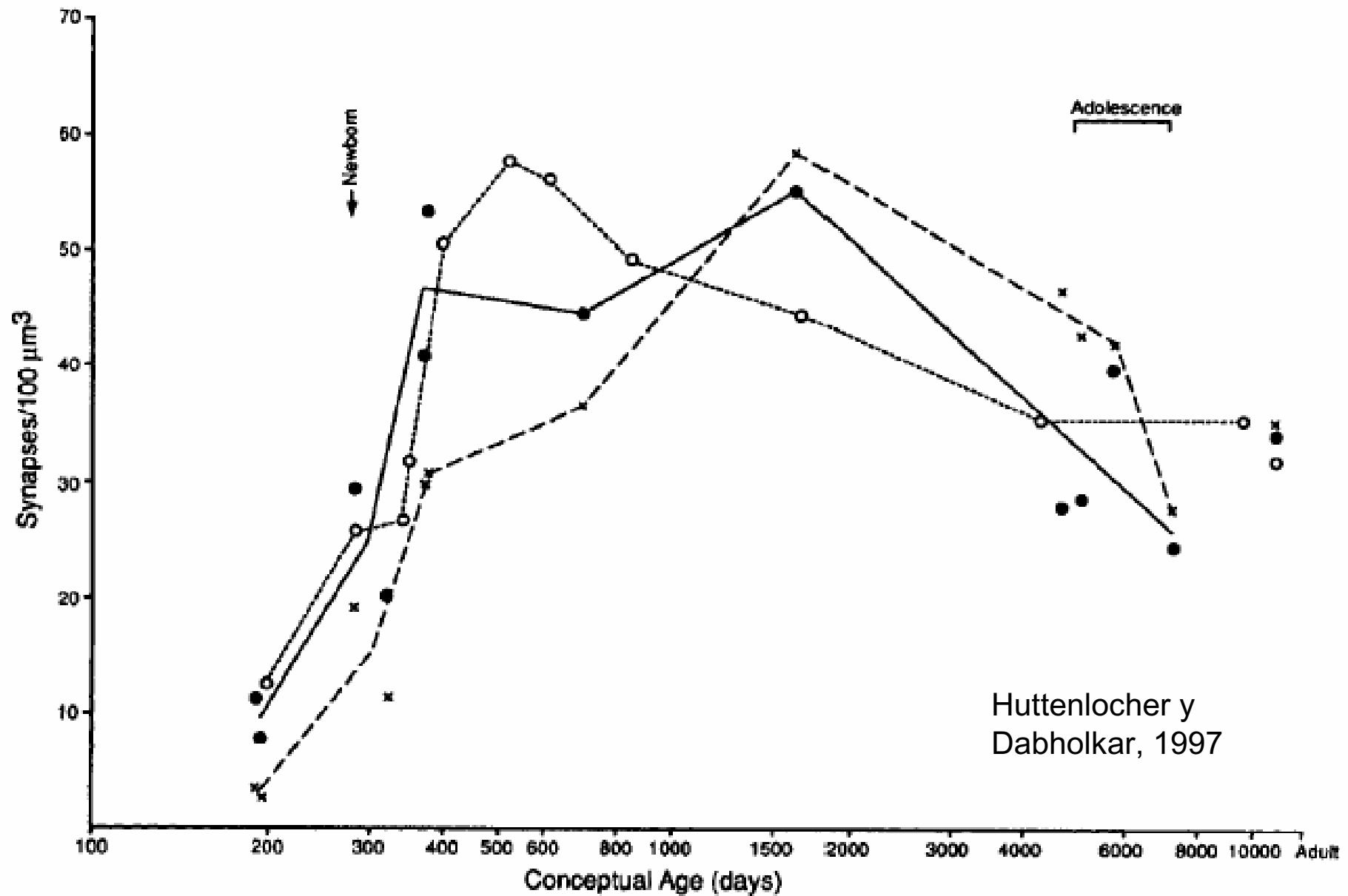
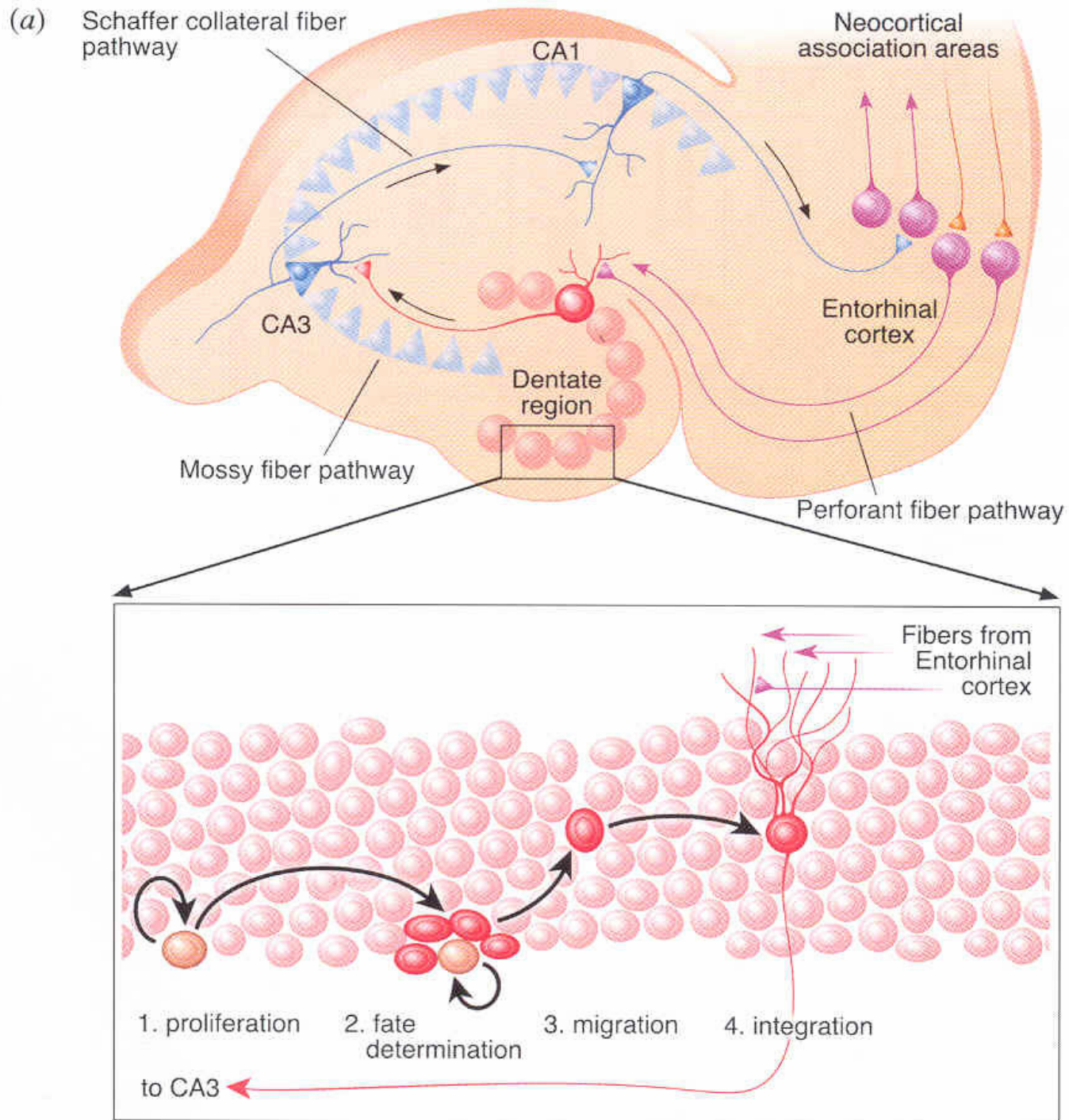
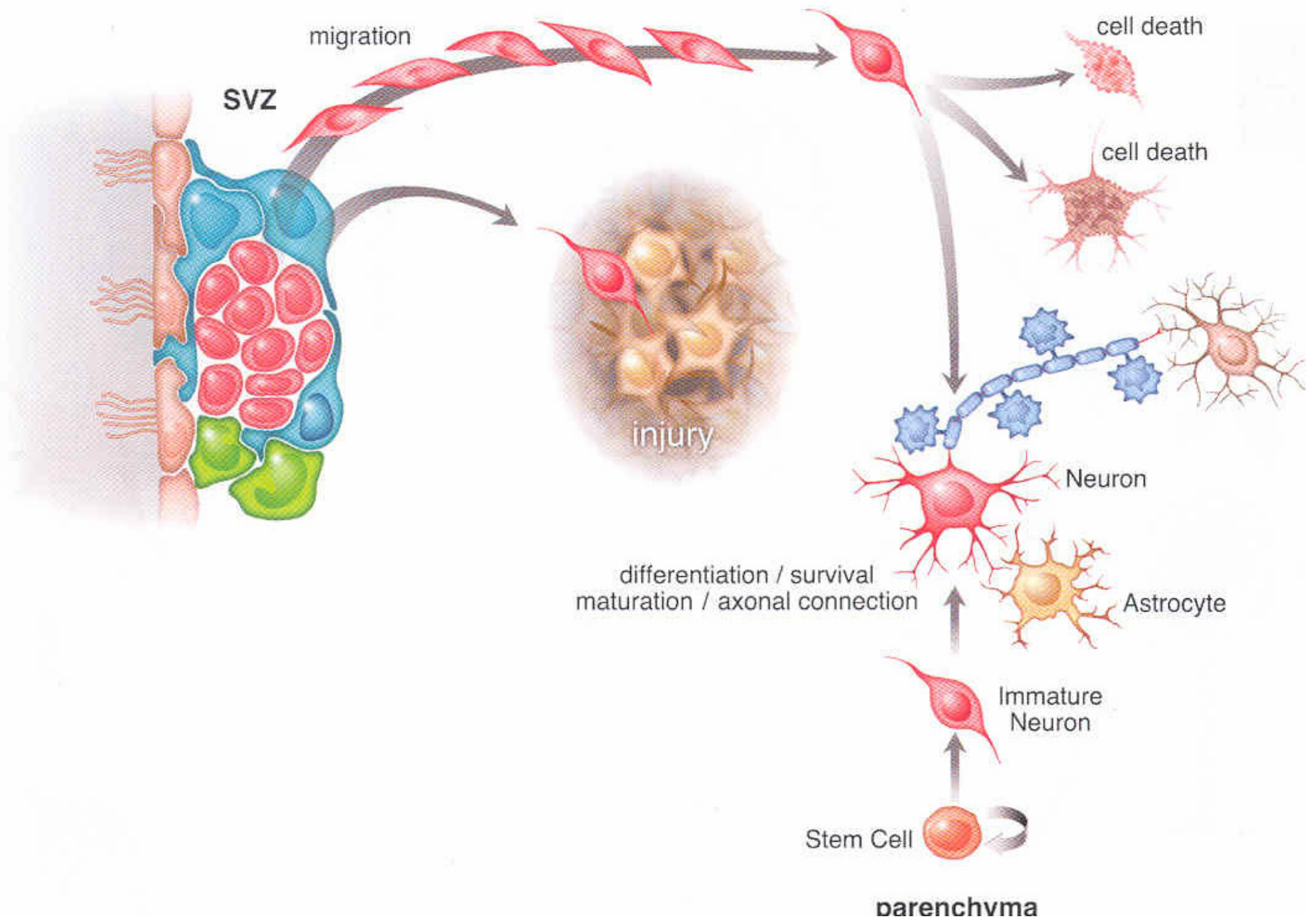
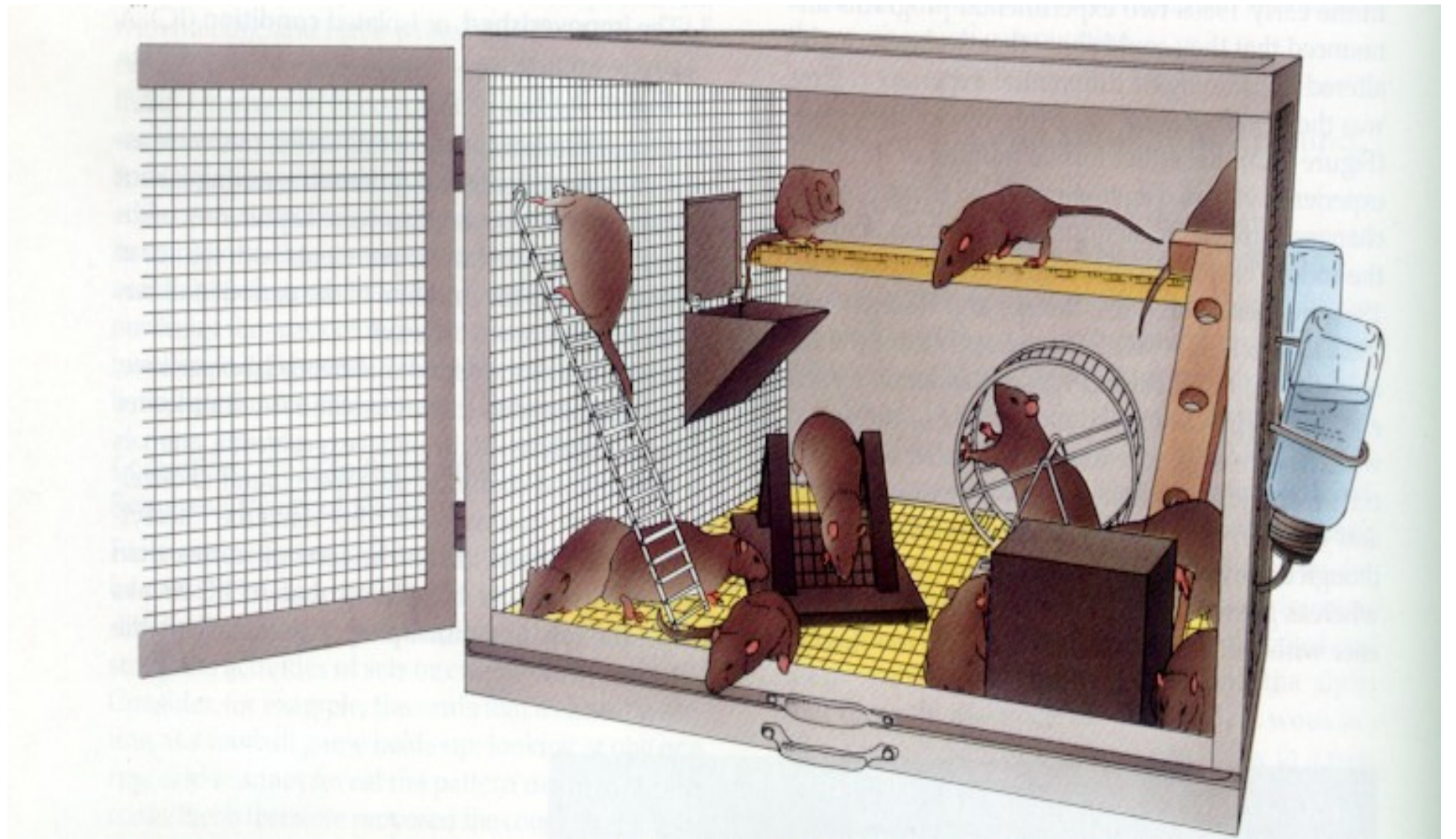


Fig. 2. Mean synaptic density in synapses/100 μm^3 in auditory, calcarine, and prefrontal cortex at various ages. Open circles, visual cortex (area 17); filled circles, auditory cortex; x, prefrontal cortex (middle frontal gyrus).







Cambios producidos por el enriquecimiento ambiental en animales

- **Morfológicos**: número de neuronas, longitud dendritas, ramificaciones dendríticas, espinas, sinapsis/neurona.
- **Neuroquímicos**: sistemas de neurotransmisión, factores neurotróficos, sinapsis excitadoras.
- **Expresión de genes relacionados con la estructura/crecimiento, plasticidad y transmisión neural**
- **Conductuales**: funciones sensoriales y motoras, actividad exploratoria, emotividad y reactividad agresividad, aprendizaje y memoria.

La intervención temprana en el síndrome de Down: ¿de qué realidad partimos?

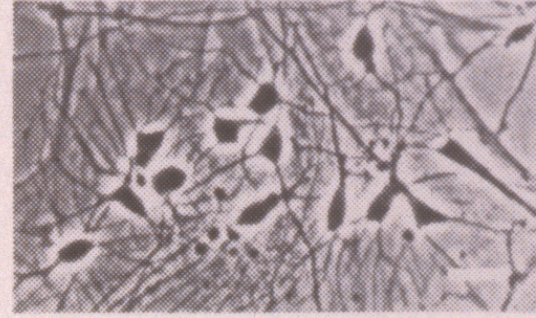
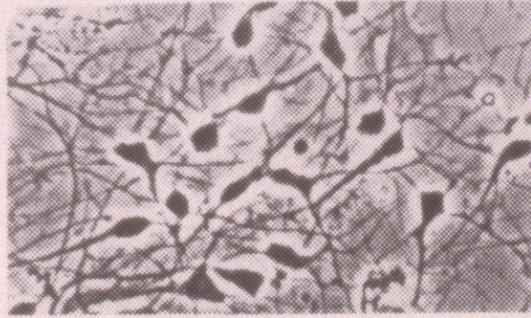
- La lesión o perturbación cerebral no queda circunscrita a un territorio sino que es difusa, aunque predomina más en unas regiones que en otras.
- Muchas de las cascadas de reacciones que provocan los estímulos están comprometidas por el desequilibrio génico. Se han observado alteraciones en tejido fetal:
 - la síntesis de factores de transcripción
 - proteínas que intervienen en el intercambio de señales
 - proteínas que conforman el esqueleto de la neurona
 - proteínas que regulan los procesos de oxidación
 - proteínas que guían el cono sináptico de un axon
- La trisomía persiste a lo largo de la vida

a

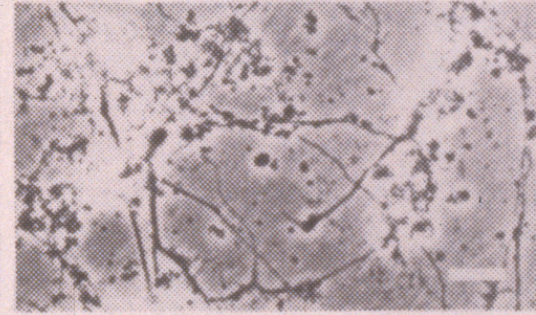
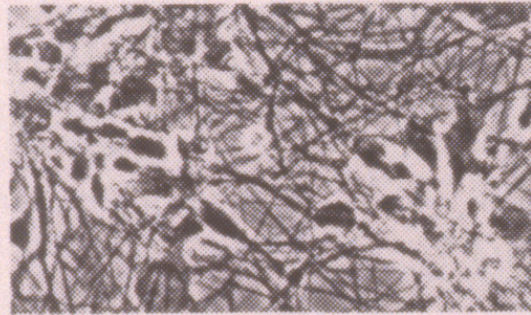
Normal

Down's syndrome

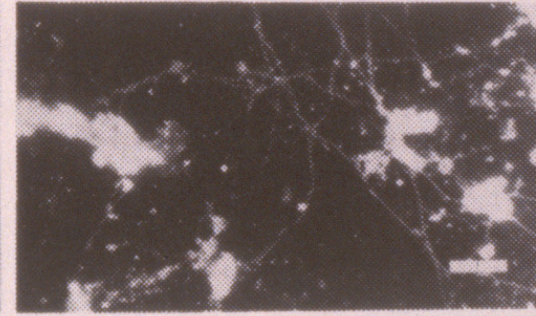
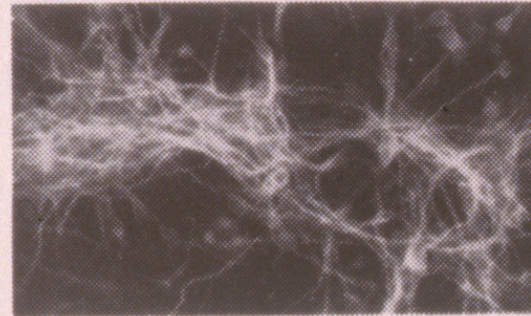
7D



14D

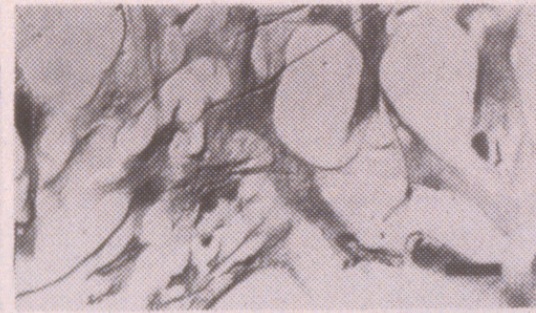
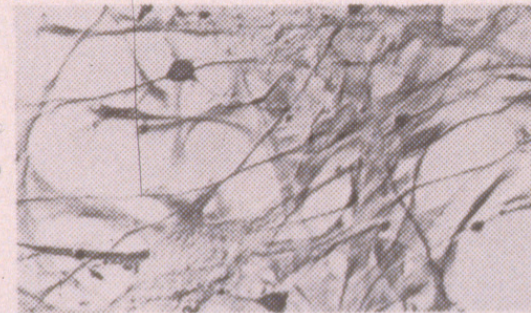


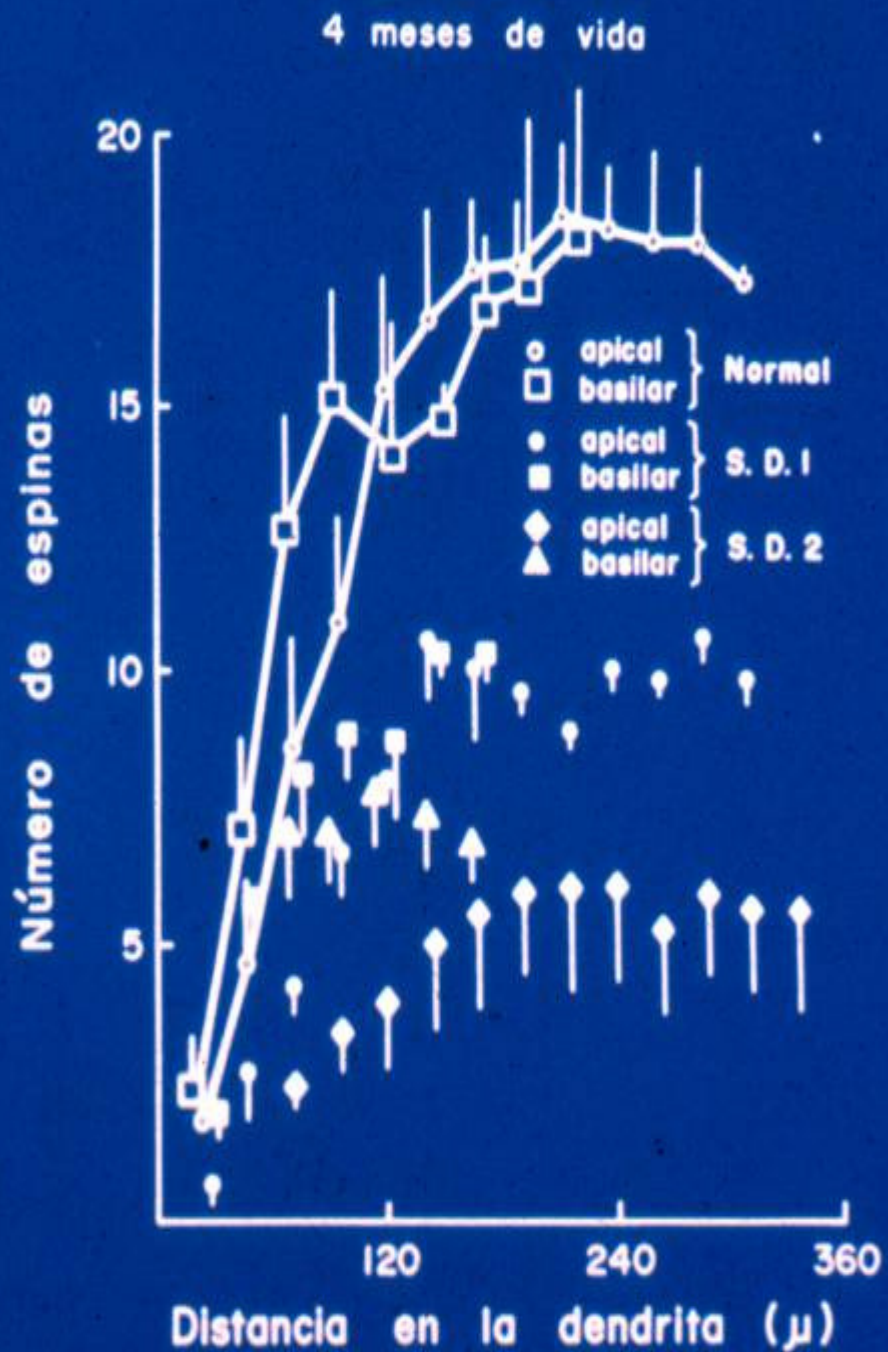
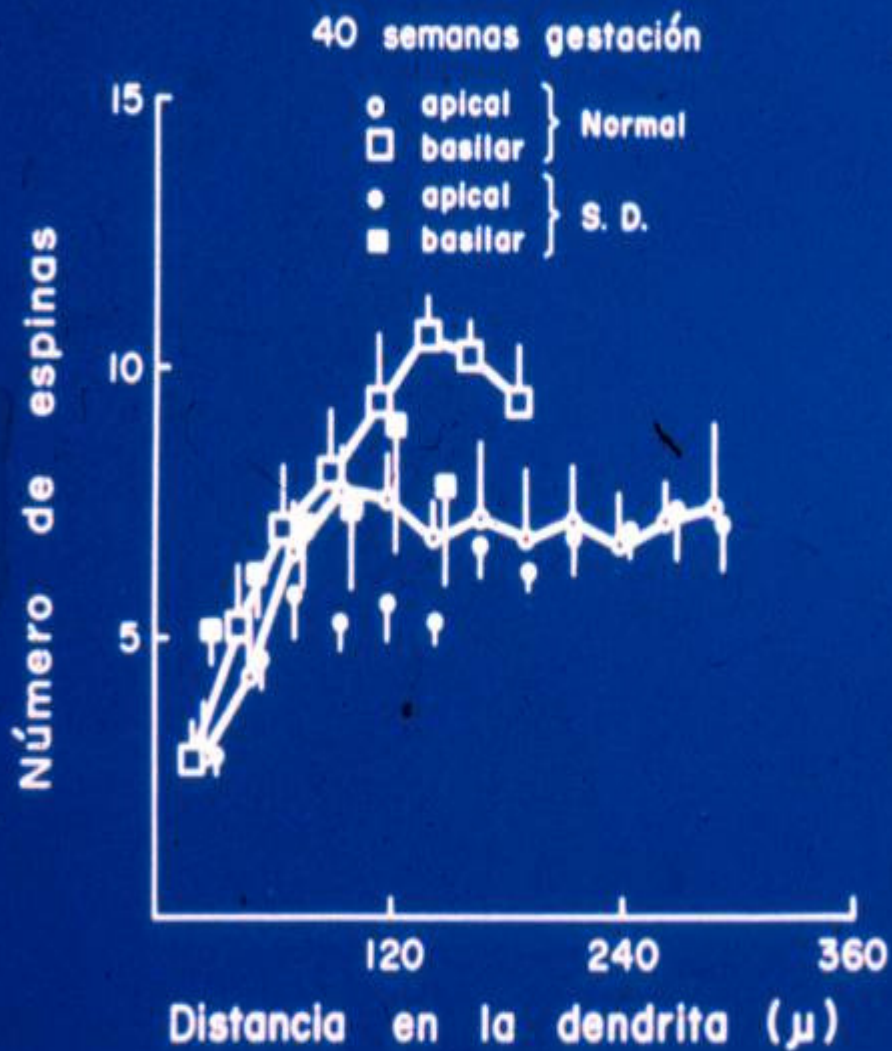
14D
MAP-2

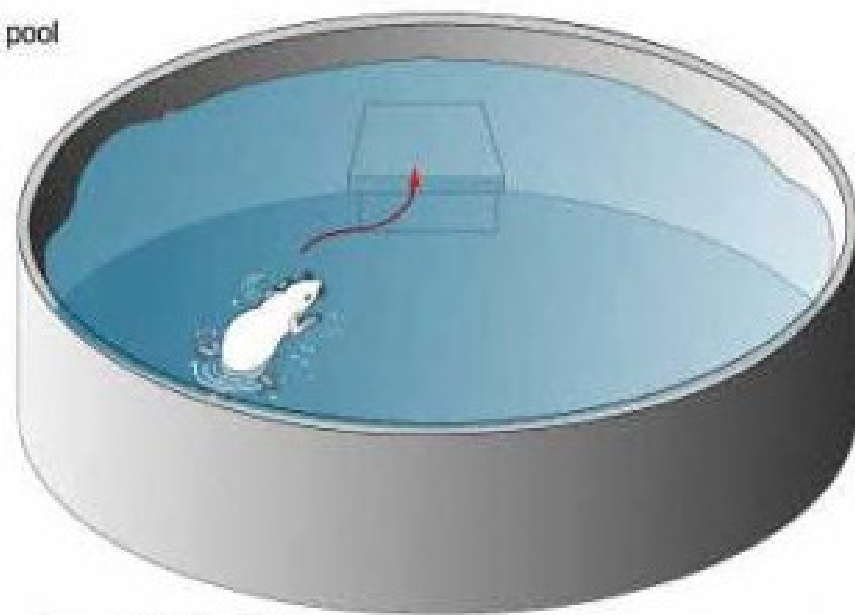
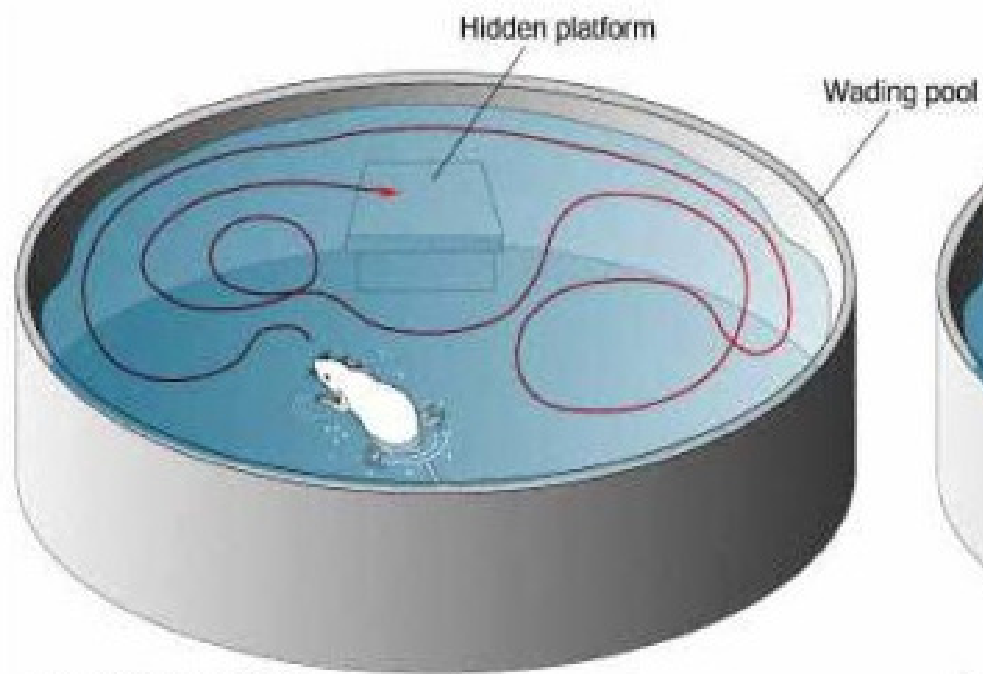


b

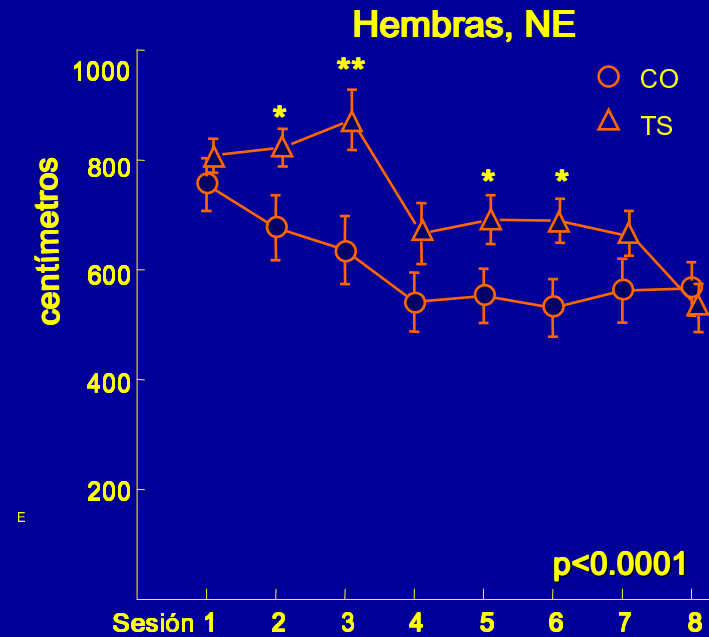
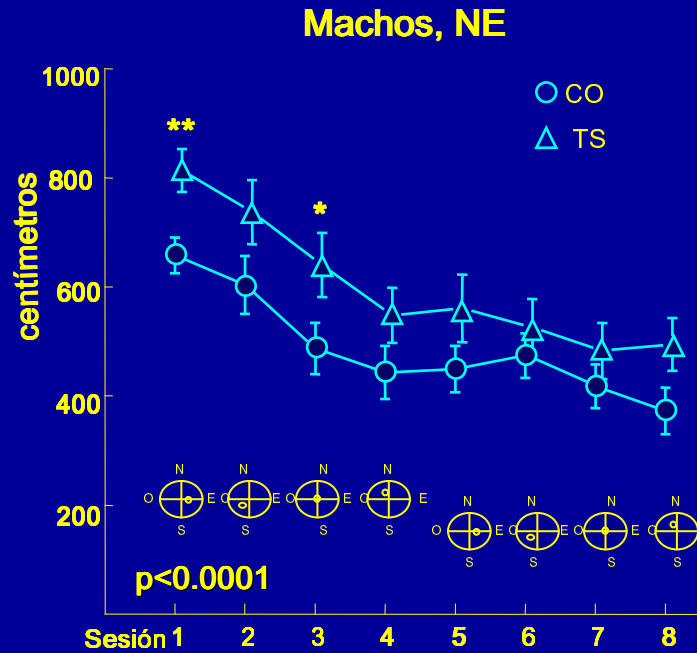
21D
GFAP







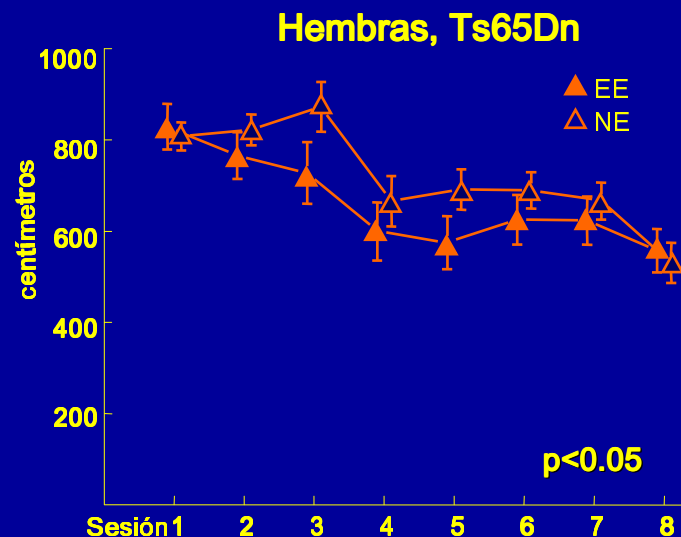
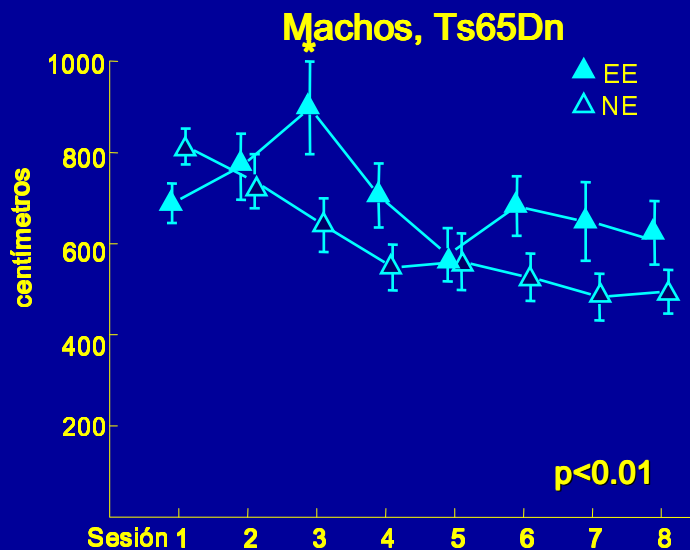
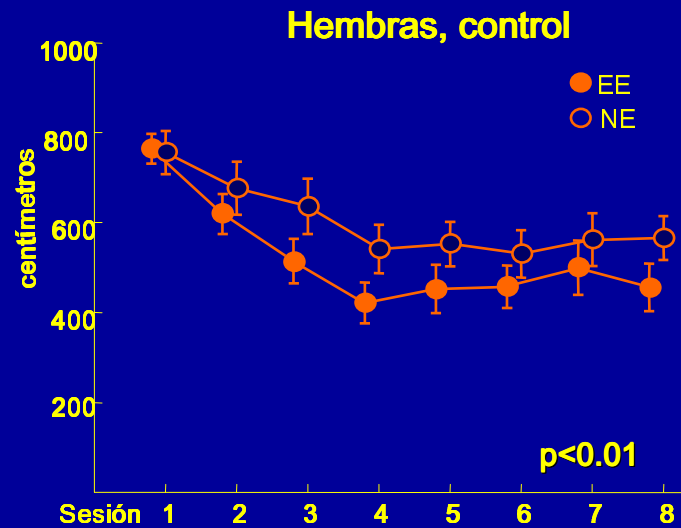
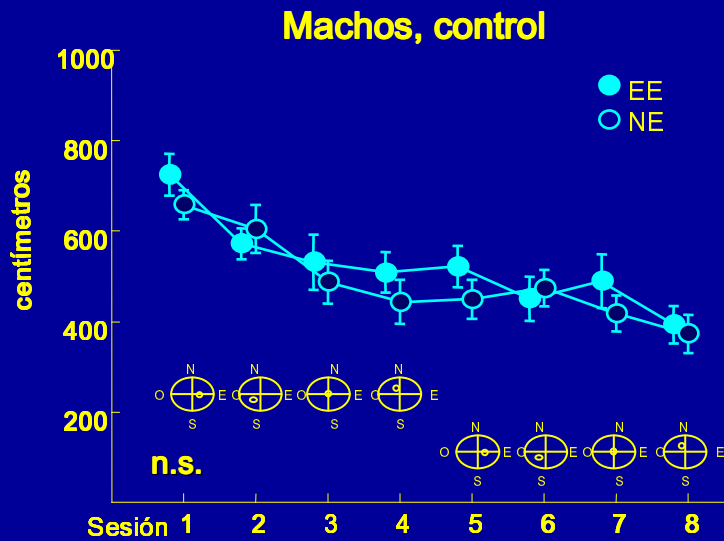
Los ratones Ts65Dn machos y hembras mostraron mayores dificultades de aprendizaje que los controles

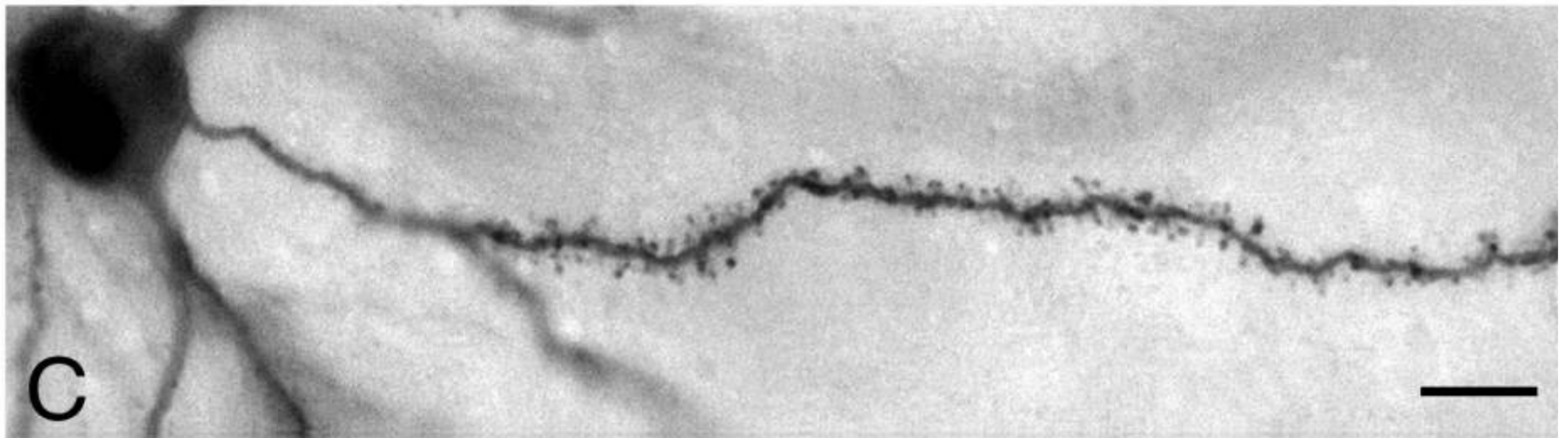
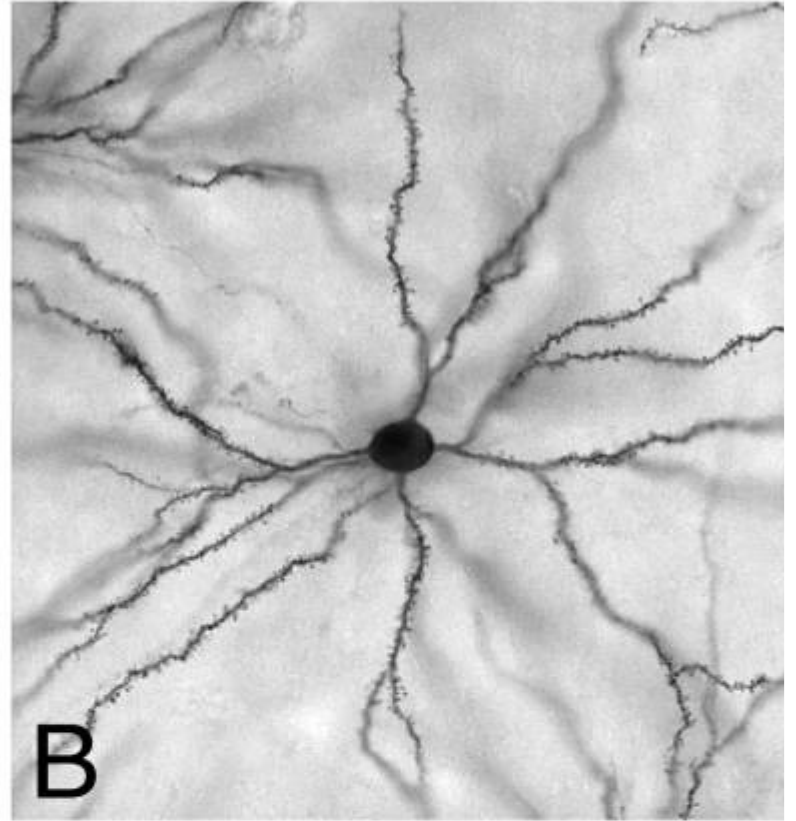
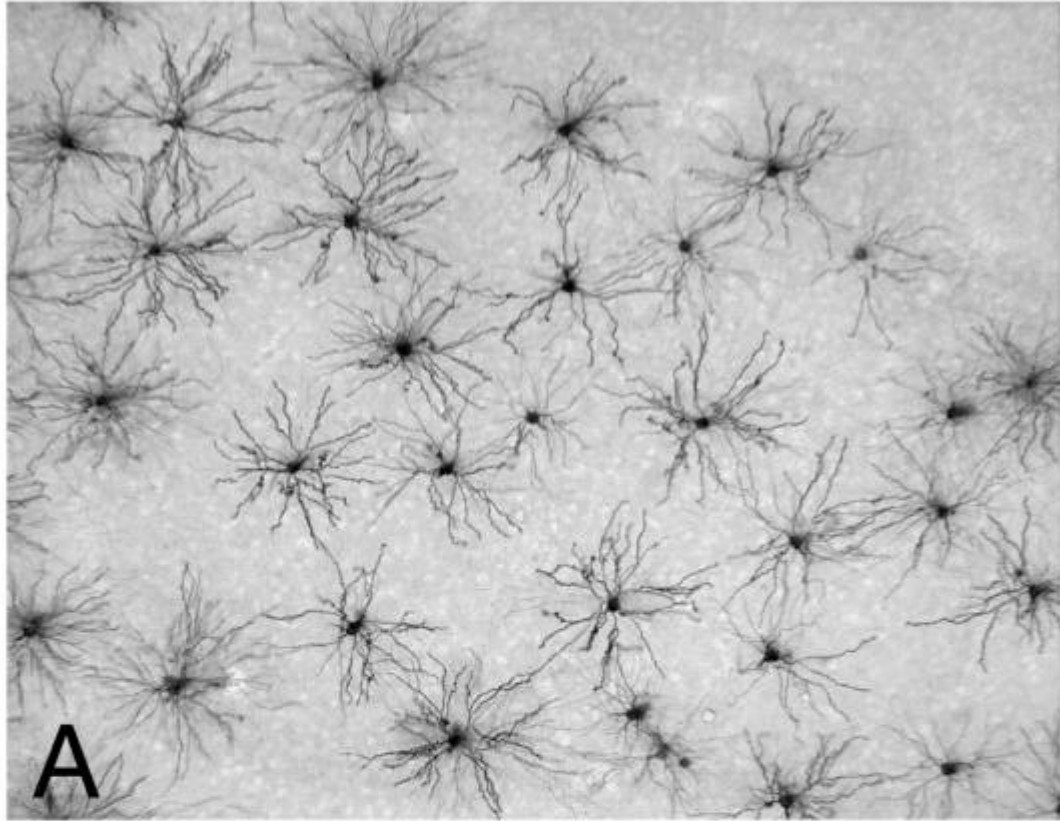


Martínez-Cué, Baamonde, Lumbreras, Paz, Davisson, Schmidt, Dierssen, Flórez.

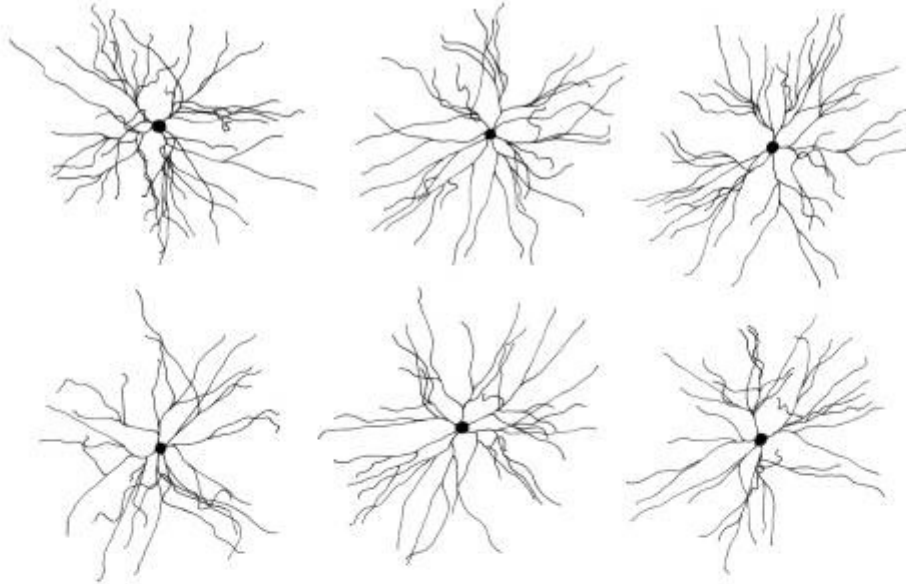
Behav Brain Research 134: 185-200, 2002

El enriquecimiento mejoró la capacidad de aprendizaje de las hembras controles y Ts65Dn, no modificó la de los machos controles y empeoró la de los Ts65Dn

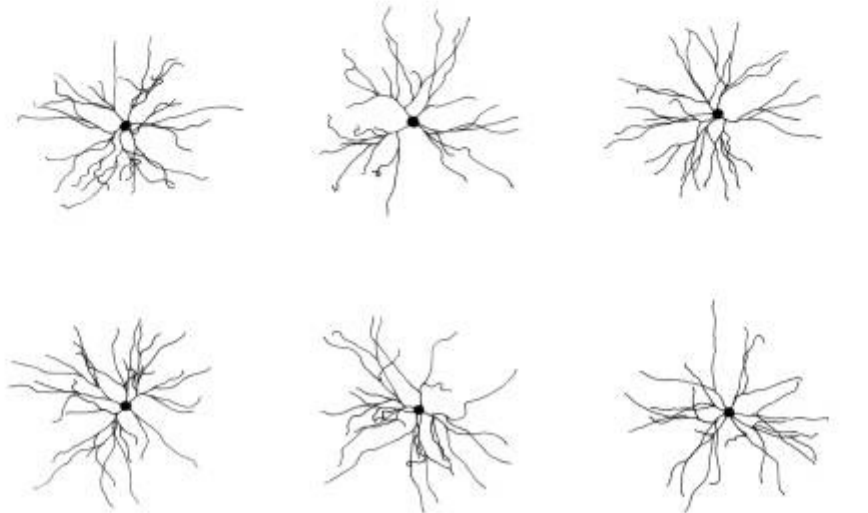




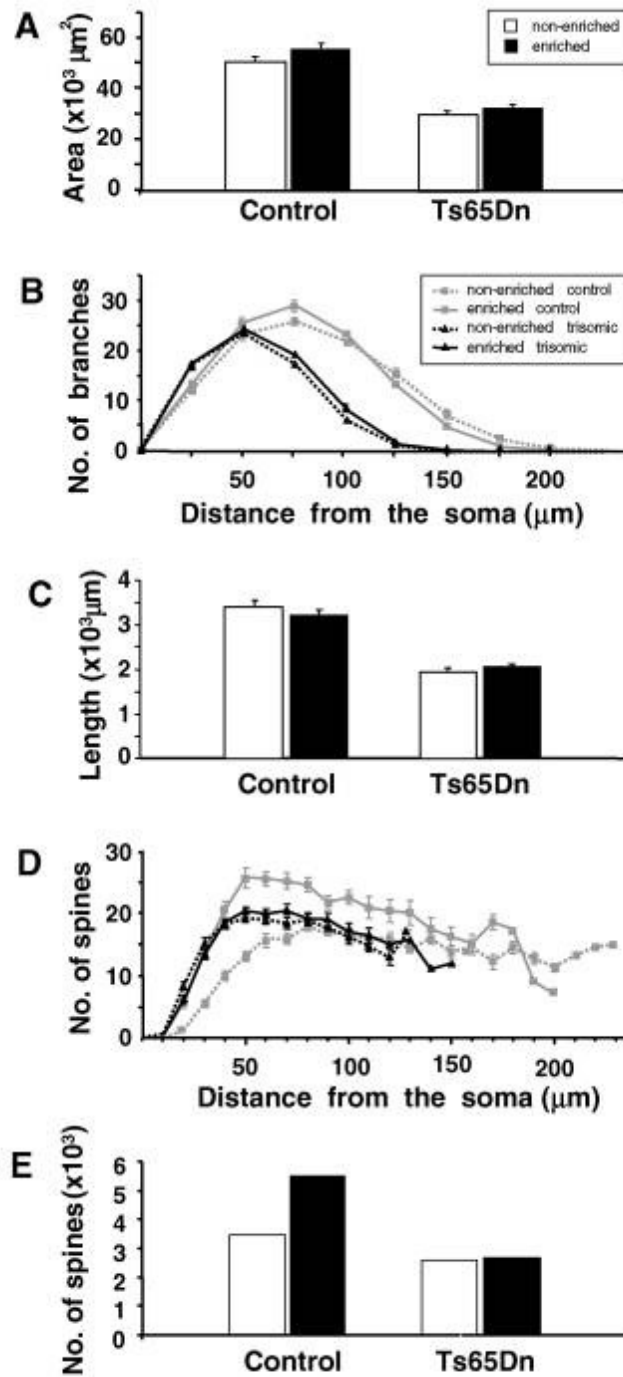
Control



Ts65Dn



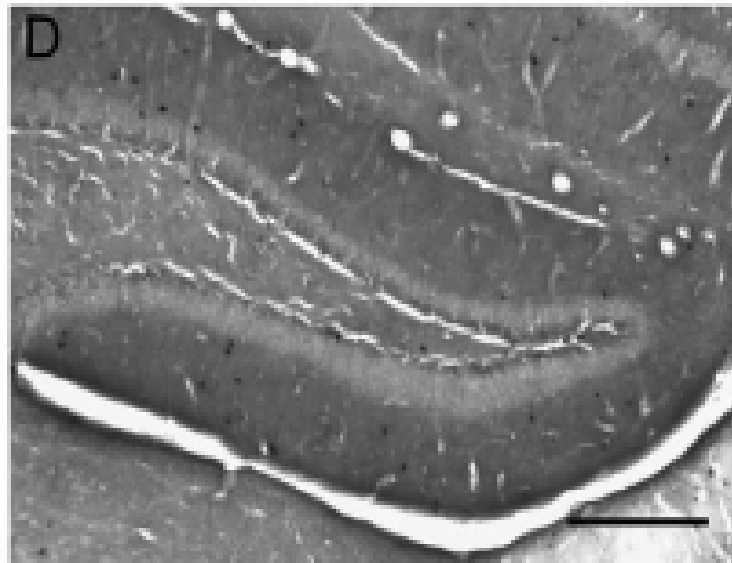
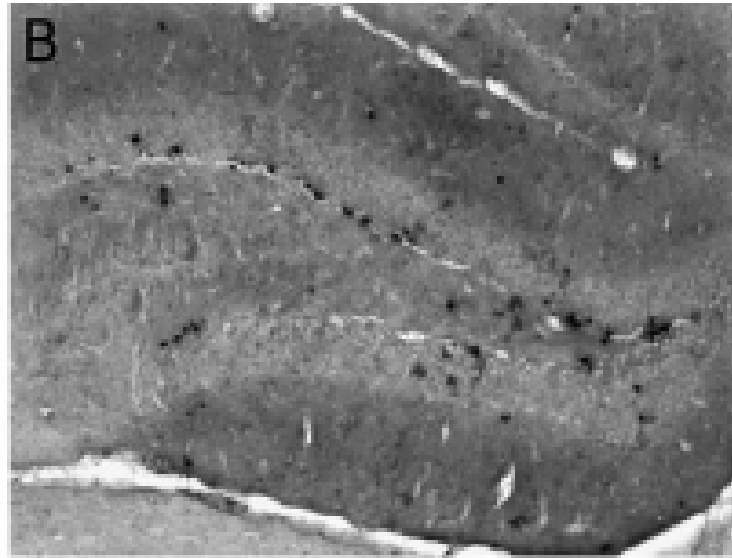
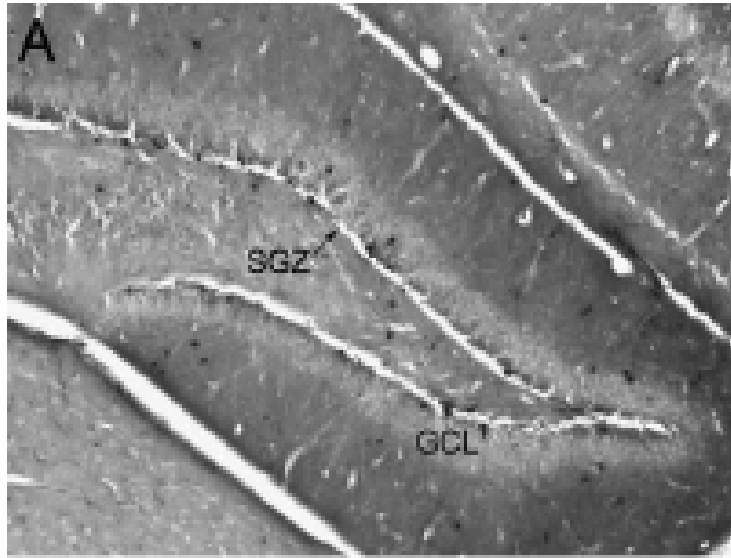
Dierssen, Benavides, Martínez-Cué,
Estivill, Flórez, Elston, DeFelipe
Cerebral Cortex 13: 758-764, 2003



Dierssen, Benavides, Martínez-Cué,
 Estivill, Flórez, Elston, DeFelipe.
Cerebral Cortex 13: 758-764, 2003

¿Qué nos sugiere la experimentación?

- Una intervención indiscriminada puede ser beneficiosa para un grupo y perjudicial para otro
- La trisomía introdujo un factor de debilidad e inestabilidad en la respuesta a la estimulación:
 - La respuesta fue parcialmente positiva en hembras y perjudicial en los machos
- El enriquecimiento ambiental puso en marcha la neuroplasticidad fisiológica y morfológica en los ratones control. En las trisómicas, sólo la funcional. Se puede estimular la primera sin llegar a activar la segunda.



Rueda, Martínez-Cué, Mostany, Pazos, Flórez 2005

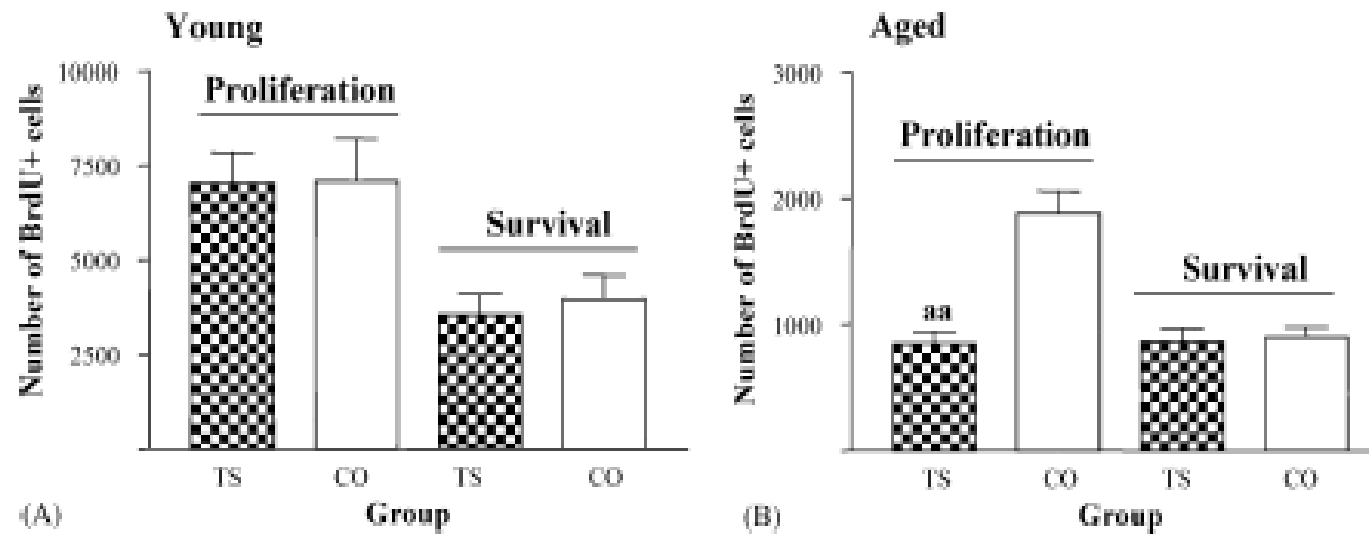


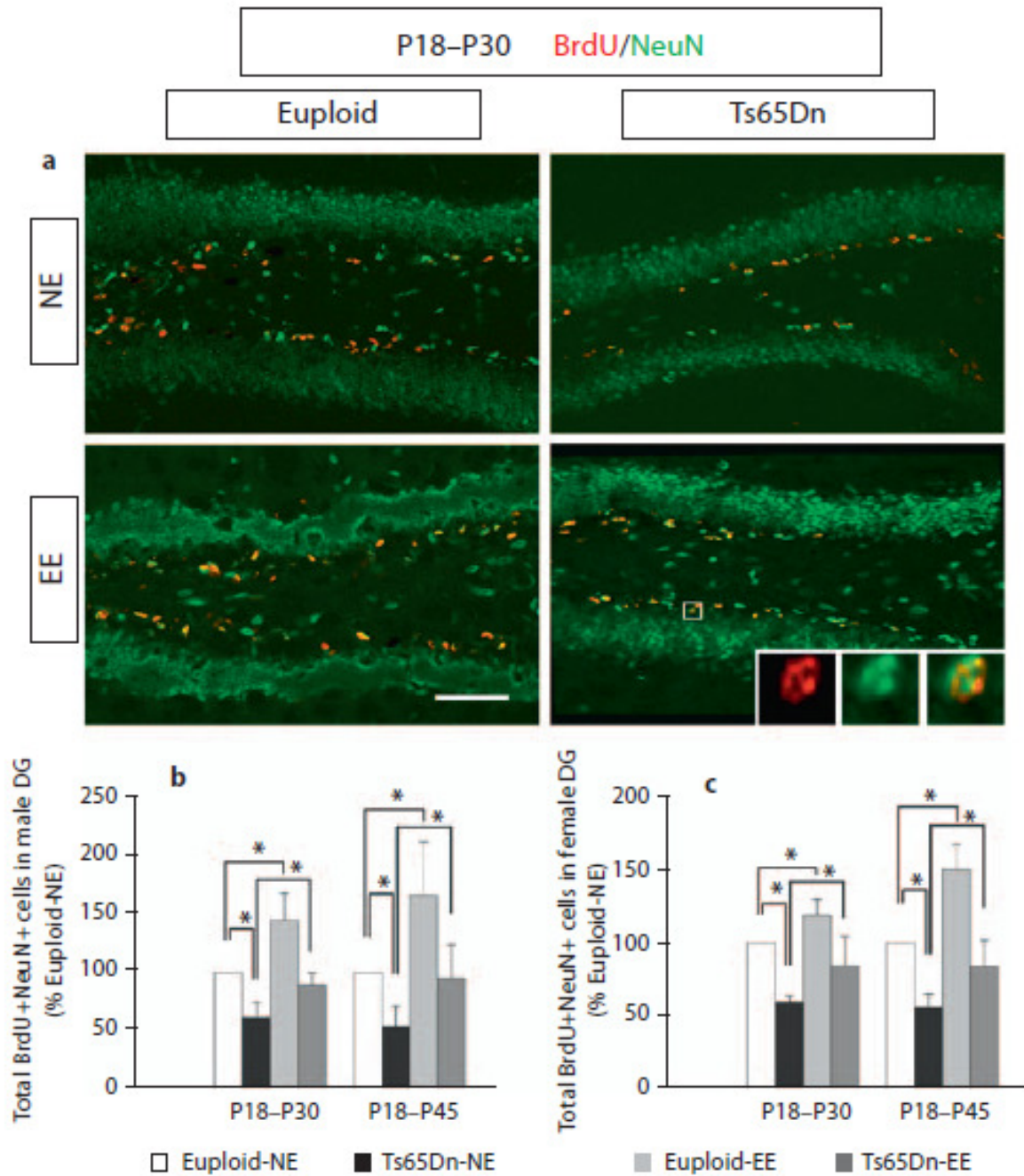
Fig. 1. Mean \pm S.E.M. of the number of newborn and surviving BrdU-positive cells in the hippocampal dentate gyrus of young (A) and aged (B) TS and control mice. ** $p < 0.01$ TS vs. CO, Bonferroni tests after significant ANOVA.

Rueda, Martínez-Cué, Mostany, Pazos, Flórez, 2005

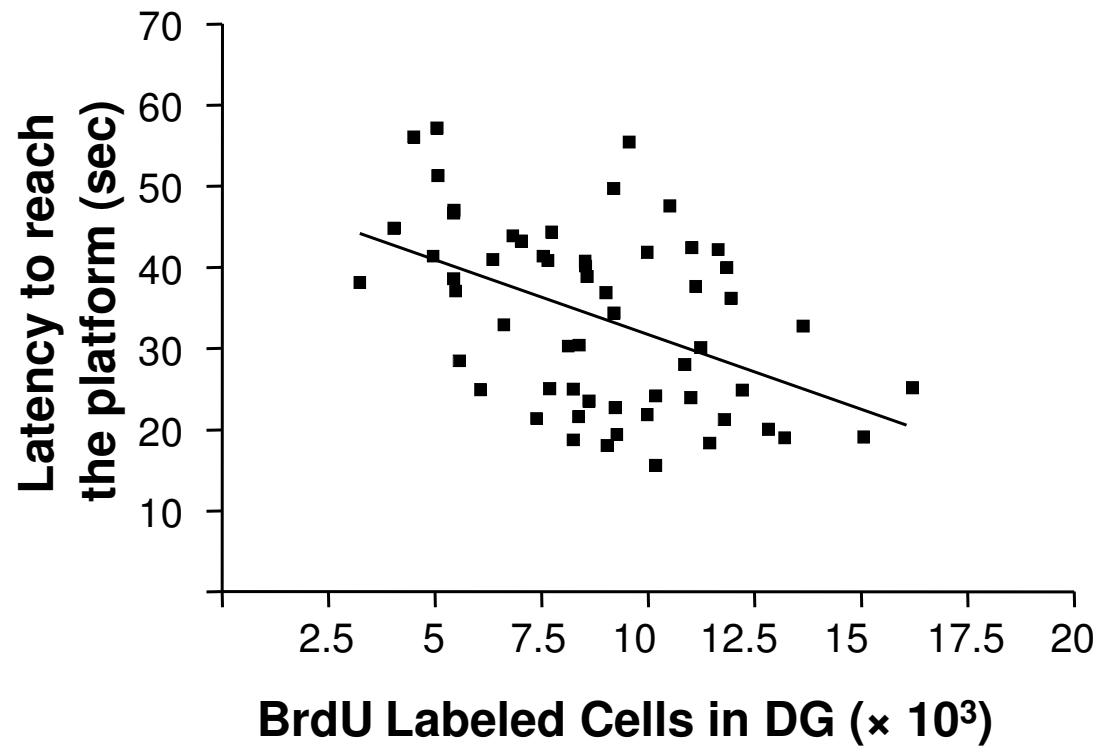
Environmental Enrichment Rescues Postnatal Neurogenesis Defect in the Male and Female Ts65Dn Mouse Model of Down Syndrome

Lina Chakrabarti^a Joseph Scafidi^{a, b} Vittorio Gallo^a Tarik F. Haydar^{a, c}

^aCenter for Neuroscience Research and ^bDepartment of Neurology, Children's National Medical Center, Washington, D.C., and ^cDepartment of Anatomy and Neurobiology, Boston University School of Medicine, Boston, Mass., USA



Chakrabarti et al.,
 Develop Neurosci,
 Agosto 2011



Rueda et al., J Alzheimer's Disease 20(2010) 1-14

Conclusiones

- La atención temprana aplicada a los niños con síndrome de Down tiene el objetivo claro de aprovechar la neuroplasticidad para activar y promover las estructuras que han nacido o que se han de desarrollar de un modo deficiente. Tratamos de ejercer una fuerza impulsora contra algo que se resiste, por su propia limitación génica, a ser activado y reparado. Algo que, además, se encuentra disperso y que nos obliga a actuar desde distintos frentes.

Conclusiones

- Esa es una de las dificultades: el experto en atención temprana ha de atender al individuo en su conjunto, tratando de conseguir el desarrollo más equilibrado posible. Debe saber que la plasticidad funciona pero que tiene un límite, y que es contraproducente tratar de superarlo a costa de un desequilibrio en el desarrollo de toda la propia persona en su conjunto, y de la unidad en la que esa persona se encuentra: la familia. Debe saber que el exceso de estímulos, o el desorden en su aplicación, provocan confusión en los sistemas.

Conclusiones

- La atención temprana ha demostrado ser eficaz. Pero no tengamos una visión simplista de su eficacia. Pedimos rigor en los conocimientos, pericia en su aplicación, capacidad de previsión sobre la ruta que ese niño va a seguir y sobre el proyecto de vida que deseamos que alcance.
- Por último, no olvidemos que en el síndrome de Down no sólo hay problemas biológicos en las etapas de formación y desarrollo del SNC. Los sigue habiendo a lo largo de la vida. Por eso, ya no hablamos tanto de atención temprana como de **atención permanente**.

Reflexiones finales

La necesidad y exigencia de una atención permanente

- Hoy prevalece un nuevo cliché: el aprendizaje no termina en la adolescencia sino que se mantiene a lo largo de la vida. Deja de ser una carga localizada en la infancia y la adolescencia, para convertirse en el privilegio —pero también en la obligación— de toda una vida.
- El sistema nervioso adulto sigue siendo plástico, flexible, capaz de efectuar nuevas conexiones cerebrales.

(Howard Gardner: *Verdad, belleza y bondad reformuladas. La enseñanza de las virtudes en el siglo XXI*, p. 195. Paidós, 2011)

Reflexiones finales

- Un aprendizaje bien orientado no se ve clausurado por el prejuicio *piagetiano* de que la cima cognitiva se alcanza a edad relativamente temprana. Por el contrario, ha de ser capaz de disponer a los individuos a un amplio desarrollo del pensamiento posformal, en cuyas últimas fases:
 - pueden establecerse con mayor firmeza las **verdades**,
 - individualizarse de manera más efectiva las experiencias de la **belleza**,
 - desempeñarse las tareas con mayor sentido **ético**.

(Howard Gardner, 2011)

Reflexiones finales

- El buen trabajo no es, sin más, aquél que resulta técnicamente excelente sino el que tiene sentido para quienes lo realizan y se lleva a cabo con un componente ético de responsabilidad social.
- Sólo cabe realizar un buen trabajo educativo si no perdemos de vista que lo esencial es enseñar esas virtudes —verdad, belleza y bondad— a lo largo de la vida: en el aula y fuera de ella.
- Es bueno ser inteligente, desarrollar múltiples inteligencias. Pero es más importante utilizar nuestras capacidades para servir a la sociedad.

(Howard Gardner, 2011)

Muchas gracias

florezj@unican.es

www.down21.org