

La plasticidad cerebral en la discapacidad intelectual del síndrome de Down

Dr. Octavio García
Laboratorio de Neurobiología del Síndrome de Down.
Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México

Ponencia presentada en el Sexto Encuentro del Seminario
7 de Noviembre de 2014, Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM



Dr. Octavio García

Introducción

Cuando hablamos de discapacidad se nos viene a la mente personas con algún problema motor, visual, auditivo, etc. Sin embargo, existe otro tipo de discapacidad que se conoce poco y tiene que ver directamente con el funcionamiento del sistema nervioso central, de nuestro cerebro, y es la discapacidad intelectual. En los últimos años nuestro laboratorio ha tratado de conocer los mecanismos involucrados en la discapacidad intelectual que se presenta en las personas con síndrome de Down. Los resultados de nuestras investigaciones ayudan a tener bases científicas que permiten concientizar a la gente sobre lo que pasa en el cerebro de una persona con síndrome de Down, tener el conocimiento necesario para redefinir el concepto de la discapacidad intelectual y buscar su inclusión social, laboral, educativa en la sociedad. Por otro lado, nuestro trabajo ayuda a entender porque una persona que tiene una afectación genética, es capaz de desarrollar un trabajo mecánico, artístico, incluso intelectual después de tener una estimulación o capacitación por medio de su plasticidad cerebral.

La discapacidad intelectual en el síndrome de Down

En el año 2012 la empresa Parametría publica una serie de resultados sobre una encuesta acerca del síndrome de Down, particularmente a la pregunta ¿usted ha oído hablar o no de síndrome de Down?, demuestran que el 88% de las personas han escuchado hablar sobre el síndrome y este porcentaje se mantiene incluso después de cinco años en los que se siguió la encuesta, sugiriendo que el síndrome de Down es la alteración genética más conocida por la población en general. La mayoría de las personas que han estado en contacto de manera directa o indirecta con una persona que tiene síndrome de Down lo puede identificar muy fácilmente por su fenotipo (deformación cráneo facial, cuello corto, lengua puntiaguda, nariz aplanada, pelo lacio, etc.). Sin embargo, la característica que más se puede asociar al síndrome de Down, y que prevalece indistintamente del sexo, grupo étnico, social o condición económica, es el retraso mental o discapacidad intelectual.

En los últimos años a nivel mundial se han encontrado una serie de personas con síndrome de Down que han logrado destacar en la sociedad, por ejemplo, Pablo Pineda, que ha sido la primera persona en obtener un título universitario, Ángela Bachiller, la primera Edil electa, Nathalie Nechtshein, escritora y poetiza, Pascal Duquenne, actor de “El octavo día” quien recibió el premio a la mejor interpretación en el festival de Cannes, Kevin Grow, jugador profesional de baloncesto o Emmanuel Bishop, violinista que ha tocado con orquestas sinfónicas en diversas partes del mundo, que además tiene la capacidad de hablar tres idiomas y es un excelente jugador de golf (Ver figura 1).

Cuando vemos este tipo de casos nos podemos preguntar: si yo me pongo a jugar en este momento con Kevin Grow ¿Quién va a perder? ¿Cuántas personas pueden hablar tres idiomas como es el caso de Emmanuel Bishop? ¿Quién mejor que Pablo Pineda, puede hablar sobre los derechos de las personas con discapacidad intelectual?, al tratar de contestar estas preguntas nos damos cuenta que no se tiene un concepto claro sobre ¿Qué es la discapacidad intelectual?, ¿Qué entendemos cómo discapacidad intelectual? ¿Cómo las personas diagnosticadas con síndrome de Down, son capaces de realizar diversas actividades físicas e intelectuales? Por otro lado existe una característica muy particular que se ha observado de manera constante en los últimos años y es la alta sensibilidad artística. En México afortunadamente se ha estimulado la



Figura 1. Personalidades con síndrome de Down.

formación de escuelas que hacen que estos chicos puedan expresarse artísticamente a través de grabados, pinturas, etc. Si las personas con síndrome de Down son capaces de realizar todas estas actividades, que tan válido es basarnos en las escalas de coeficiente intelectual para clasificar, incluso estigmatizar las habilidades intelectuales que tienen las personas con síndrome de Down. Por lo tanto es necesario empezar a discutir sobre lo que es la discapacidad intelectual y replantear la forma de cómo estamos viendo este proceso. Tomando como punto central las aptitudes y habilidades que tienen o carecen las personas con síndrome de Down.

El cerebro en el síndrome de Down

Cuando estamos hablando de actividades intelectuales estamos hablando del órgano que rige todos estos procesos y que es el cerebro. Nuestro cerebro está compuesto por una cantidad impresionante de células llamadas neuronas y estas células tienen la capacidad de comunicarse unas con otras a través de “telarañas” celulares que van formando circuitos neuronales. Los circuitos son los responsables de codificar la información para que nosotros seamos capaces de escuchar, ver, analizar y procesar una cantidad de información de manera individual o en conjunto. Sin embargo, para que esto suceda, nuestro cerebro debe tener una serie de estructuras muy particulares por donde se permite esa comunicación y estas estructuras se encuentran en las neuronas y son llamadas espinas dendríticas. Las espinas son pequeñas protuberancias que emergen de las dendritas de las neuronas, en una analogía con un árbol, las dendritas serían las ramas gruesas que emergen del tronco (de ahí que también podamos hablar de arborización dendrítica) y a lo largo de cada rama brotarían pequeñas espinas que serían las espinas dendríticas (Ver figura 2).

Las espinas dendríticas son el componente anatómico por donde todas nuestras células nerviosas se van a comunicar a través de una estructura que conocemos como el nombre de sinapsis. Este componente anatómico que

forma la sinapsis lo tenemos desde que el cerebro se empieza a desarrollar

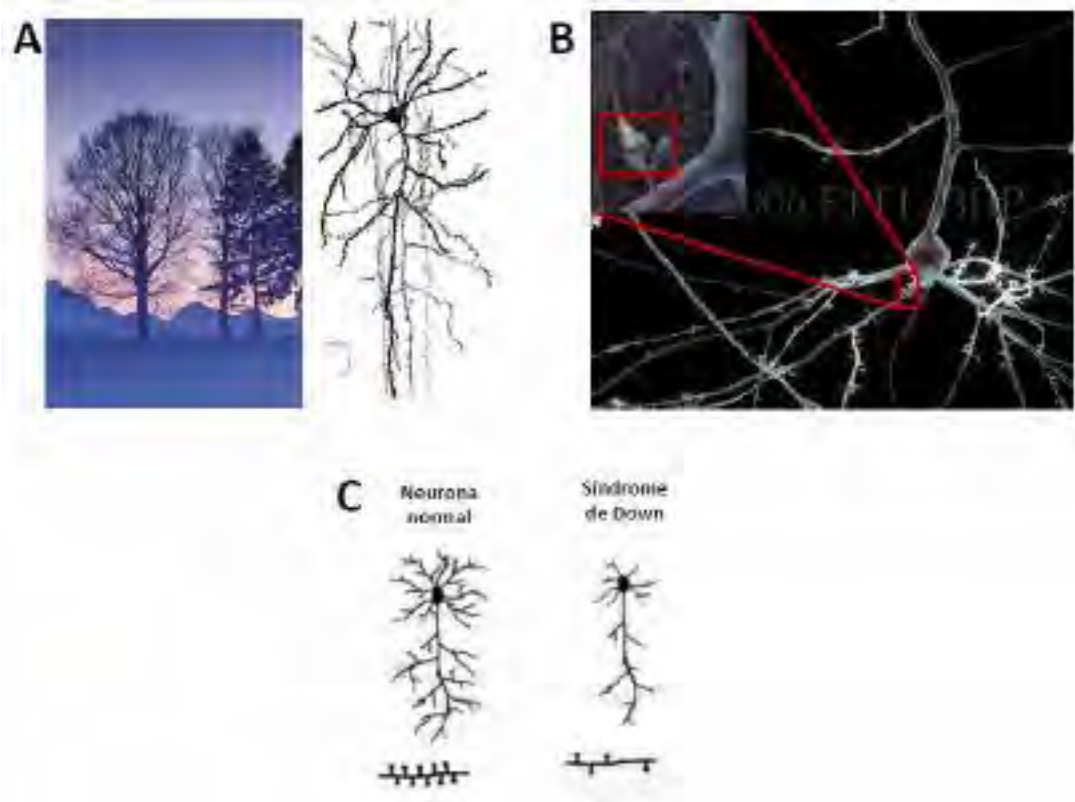


Figura 2. Las espinas dendríticas. Las dendríticas serían análogas a las ramas de un árbol (A). Las espinas dendríticas son protuberancias que emergen de las dendritas de la neurona y representan el principal sitio de comunicación nerviosa o sinapsis (B). Las neuronas con Síndrome de Down tienen menos arborizaciones y espinas dendríticas (C).

siguiendo patrones genéticos pero también en respuesta a una estimulación ambiental. La combinación de la información genética y ambiental contribuyen a formar la estructura de la espina, sinapsis y comunicación celular. Sin embargo, cuando se comparan anatómicamente la neurona de una persona que tiene un desarrollo normal con la persona que tiene síndrome de Down se pueden observar cambios notables. En el síndrome de Down las neuronas son más pequeñas, con dendritas poco ramificadas y un menor número de espinas dendríticas (Ver figura 2). Estas observaciones se han encontrado en cerebros de niños, jóvenes y adultos con síndrome de Down.

A través de técnicas genéticas se puede modificar organismos y generar modelos animales para tratar de estudiar el síndrome de Down, particularmente ratones. En “los ratones Down” también se ha observado una disminución en el número de espinas dendríticas, sugiriendo que las modificaciones en la anatomía de la neurona es un evento común en el síndrome de Down. En otros estudios se ha observado que personas que tuvieron discapacidad intelectual de origen no genético, también se presenta una disminución en el número de espinas, por ejemplo, cuando analizaba el cerebro de un chico de 12 años con discapacidad intelectual severa y lo comparan con el cerebro de una persona que tenía 7 años de edad con un desarrollo normal que murió por un accidente, se observa una ausencia total de espinas dendríticas. La ausencia o alteración en la morfología y densidad de las espinas dendríticas como las que se observan en el síndrome de Down, puede traer como consecuencia una modificación en la estructuras sináptica. Si hay alteración en la estructuras sináptica, se afecta la sinapsis y por lo tanto la comunicación nerviosa. Al dejar de funcionar la sinapsis los circuitos involucrados en nuestras funciones intelectuales superiores podrían estar alterados y esto ser la causa de la discapacidad intelectual observada en el síndrome de Down, síndrome

de Rett, síndrome del X frágil, así como en la discapacidad intelectual que no tiene un origen genético y en alteraciones del neurodesarrollo como el autismo.

En nuestro laboratorio a través de estudios *in vitro*, hemos mimetizado lo que sucede en el cerebro de una persona con síndrome de Down. Usando cultivos de células nerviosas hacemos que las neuronas tengan una morfología similar a la que se observa en los cerebros con síndrome de Down, como la disminución del número de espinas dendríticas y la presencia de unas prolongaciones llamadas filopodios (Ver figura 3).

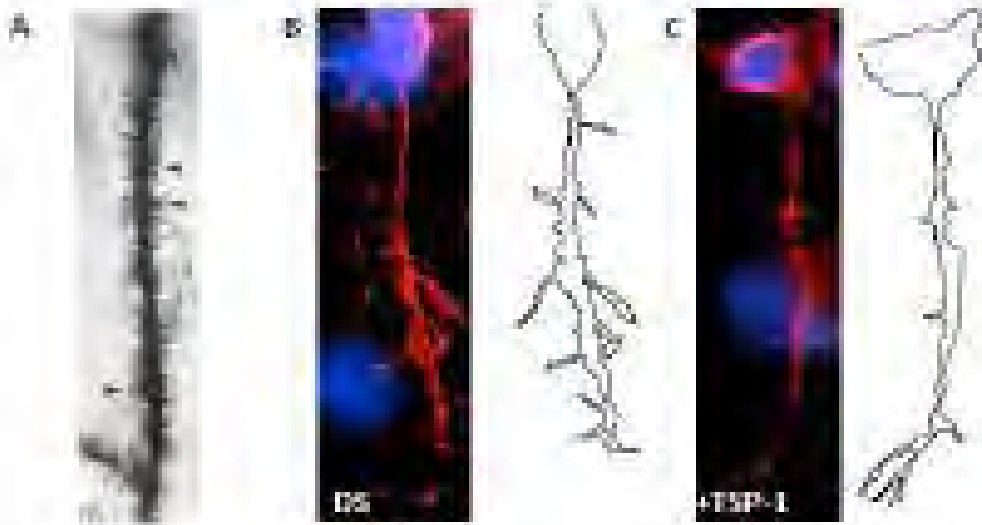


Figura 3. Las espinas dendríticas son alteradas en el síndrome de Down. La presencia de filopodios en dendritas de neuronas con síndrome de Down (A). En cultivos celulares se puede reproducir las características de las neuronas con síndrome de Down (B). Proteínas como la trombospondina-1 revierten las alteraciones morfológicas en neuronas con síndrome de Down.

Nosotros y otros laboratorios en el mundo hemos encontrado, que el cerebro necesita una serie de moléculas que son necesarias para que se puedan producir espinas dendríticas. Una de esas moléculas tiene el nombre de trombospondina-1. La trombospondina-1 es una proteína que se encuentra en la sangre y entre sus funciones están los procesos de cicatrización, cuando nos cortamos la sangre se empieza a coagular y posteriormente se genera una costra o cicatriz, este proceso lo desarrolla esta proteína y por eso tienen el nombre de trombospondina.

En el año 2005 se encontró que la trombospondina-1 era sintetizada en el cerebro pero ¿Cuál era la función de esta proteína en el cerebro? Nuestro laboratorio y otros laboratorios demostramos que esta proteína era capaz de producir espinas dendríticas y sinapsis, entonces con estos resultados nos preguntamos si el cerebro sintetiza una proteína que es capaz de producir espinas dendríticas y en el síndrome de Down existe una alteración de las espinas dendríticas entonces ¿La alteración de espinas dendríticas que se observa en el síndrome de Down se debe a que hay una alteración en la síntesis de esta proteína? Para responder a esta pregunta analizamos la concentración de esta proteína en cerebros de personas que habían tenido un desarrollo normal y personas que habían sido diagnosticadas con síndrome de Down, y lo que encontramos es que la concentración de esta proteína en el cerebro con síndrome de Down se encontraba disminuida un 50% con respecto a las personas que habían tenido un desarrollo normal.

Posteriormente hicimos una serie de experimentos en donde nos preguntábamos: ¿si hay una alteración de espinas dendríticas en el síndrome de Down y estamos viendo que su cerebro tiene bajos niveles de trombospondina-1, entonces qué pasaría si agregamos la trombospondina-1 que les falta? Cuando realizamos los experimentos observamos que todas estas alteraciones que se encontraban en las espinas dendríticas como era este caso de los filipodios disminuían y comenzaban a formarse espinas dendríticas maduras, esto nos entusiasmó mucho porque estábamos demostrando que la alteración de las espinas dendríticas que se observa en el síndrome de Down era modulada por la trombospondina-1 y que si nosotros éramos capaces de suministrar la proteína faltante podríamos generar espinas (Ver figura 3). Esto abría la posibilidad desde el punto de vista terapéutico para que en algún momento se puedan desarrollar estrategias dirigidas a incrementar las deficiencias de trombospondina-1 que se encuentran en el cerebro con síndrome de Down y estimular la espinogénesis. Posteriormente hicimos una serie de estudios donde observamos que la trombospondina-1 no solo era capaz de hacer las espinas dendríticas, también era capaz de estimular la sinapsis sugiriendo que la proteína no solo podía construir la estructura anatómica además hacer que funcione. Concluimos que si en los modelos en los que mimetizábamos lo que sucedía en el cerebro con síndrome de Down poníamos la trombospondina-1 faltante, éramos capaces de revertir las alteraciones de las espinas dendríticas y estimular el desarrollo anatómico y funcional de la sinapsis. El resultado tuvo tanto impacto después de ser publicado que recibió un cita comentada en *Nature Review Neuroscience*, una de las revistas más importantes en el área de las neurociencias, contribuyendo a entender los mecanismos involucrados en enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y del neurodesarrollo, donde se observan alteraciones en la morfología y densidad de las espinas dendríticas.

Sin embargo, hay una brecha muy grande entre la información que se genera cuando se trabaja a nivel celular y la trasladamos al organismo completo. Precisamente nosotros seguimos realizando una serie de experimentos con ratones que no tienen trombospondina-1, trabajar con ratones nos permite tener una analogía de lo que pudiera estar pasando en el ser humano, además los ratones son capaces de hacer cosas similares a las que nosotros hacemos. Si los ratones carecen de trombospondina-1, entonces su cerebro debería de tener alteraciones neuronales y conductuales como sucede en el síndrome de Down. Nosotros observamos que *in vitro* las neuronas de los ratones que carecen de trombospondina-1 tienen características similares a las neuronas del síndrome de Down como son un alto número de filipodios y pocas espinas dendríticas, confirmando que la ausencia de esta proteína, afecta el desarrollo y mantenimiento de las espinas; además corroboramos que si le ponemos la trombospondina-1 que falta, somos capaces de revertir las alteraciones de las espinas dendríticas.

Estudios conductuales demostraron si ponemos a los ratones en pruebas que nos permiten conocer que tanto es capaz el animal de recordar, los ratones que carecen de trombospondina-1 tardan más tiempo en realizar la tarea. Por ejemplo, si ponemos a los ratones en una alberca llena de agua y en uno de los brazos ponemos una plataforma para que el ratón no se moje (recordemos que a estos animales no les gusta el agua), el ratón normal va a descubrir muy rápido la plataforma pero el ratón que no tiene trombospondina-1 le va a costar más tiempo descubrir dónde está la plataforma y esto es un parámetro de lo que podría ser memoria de aprendizaje, es decir, los ratones que no tienen esta proteína les cuesta más trabajo aprender. Nosotros corroboramos

este resultado con otra tarea llamada Reconocimiento de Objetos Novedosos, la tarea se basa en una característica natural de los ratones y es su actividad exploratoria. La tarea consiste en poner a los ratones en una caja donde les ponemos dos objetos iguales, al principio los ratones van a ver los objetos de manera similar en el mismo tiempo, pero si le cambiamos uno de los objetos entonces el ratón, como es muy curioso, va a pasar más tiempo explorando el objeto nuevo, considerándose un modelo de aprendizaje y memoria. Nosotros encontramos que los ratones que no tienen la trombospondina-1 les cuesta más trabajo encontrar o visualizar el objeto novedoso, sugiriendo un problema en los procesos de memoria y aprendizaje. Resumiendo, los ratones que carecen de trombospondina-1 tienen alteraciones en la morfología neuronal particularmente en las espinas dendríticas y esto correlaciona con deficiencias en la conducta, especialmente en procesos de memoria y aprendizaje. Por lo tanto este ratón podría servir para estudiar algunas características asociadas al síndrome de Down.

La plasticidad cerebral en el síndrome de Down

Una de las terapias o técnicas que se utilizan comúnmente en las personas que tienen síndrome de Down es la estimulación temprana, y de acuerdo a lo que se ha observado entre más temprana es la estimulación es mejor, debido a que nuestro cerebro se encuentra en un estado extremadamente moldeable. La estimulación temprana consiste en tener una serie de salones con muchos colores, objetos y juguetes con diversas texturas, formas, etc., donde el niño puede explorar, jugar, ejercitarse y aprender al mismo tiempo. En el laboratorio podemos generar analogía de la estimulación temprana a través de un sistema que se conocen como ambientes enriquecidos. Los ambientes enriquecidos son casas donde viven los ratones, y están llenas de juguetes que también tienen diversas formas, colores, estructuras, tienen ruedas para correr (Ver figura 4).

Diversos estudios han demostrado que los ratones sometidos en ambien-

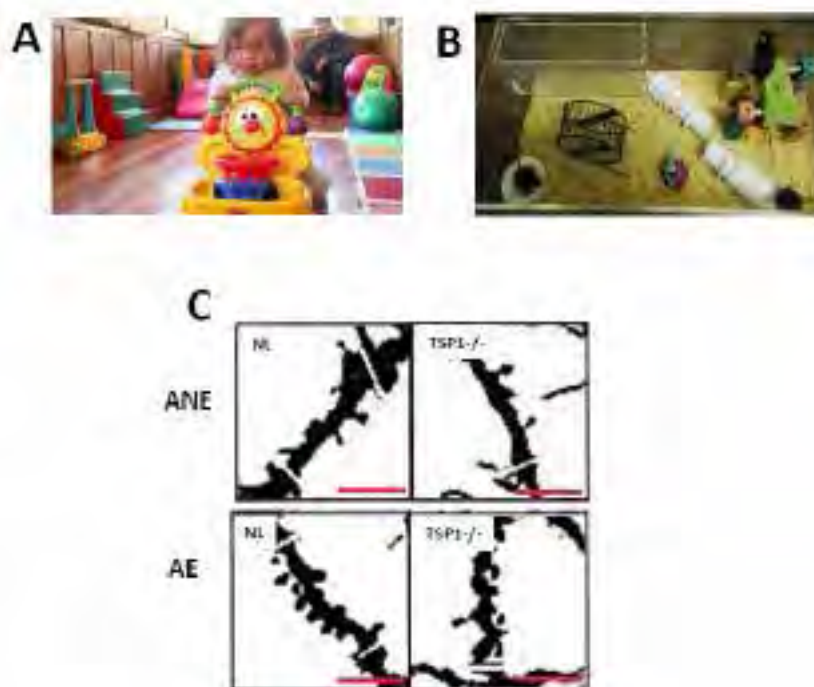


Figura 4. La estimulación temprana. Las personas con síndrome de Down responden positivamente a la estimulación temprana (A). En el laboratorio se pueden reproducir las condiciones de la estimulación temprana en modelos llamados Ambientes Enriquecidos. Ratones que carecen de trombospondina-1 (TSP1^{-/-}) tienen menos espinas que los ratones normales (NL) cuando viven en ambientes sin estimulación (Ambientes No Enriquecidos, ANE). Los Ambientes Enriquecidos (AE), estimulan la formación de espinas en ratones normales y ratones sin trombospondina (C).

tes enriquecidos, incrementan el número de espinas dendríticas, esto sugiere que si se estimula a las personas desde los primeros momentos de su vida, su cerebro podría mejorar su comunicación sináptica y sus conexiones neuronales.

Los cerebros de ratones normales expresan la trombospondina-1 en el cerebro al igual que el humano. Nosotros observamos que si los ratones son expuestos a ambientes enriquecidos incrementan la expresión de esta proteína en el cerebro y esto correlaciona con un aumento de espinas dendríticas. Si la formación de las espinas dendríticas producida por los ambientes enriquecidos depende de trombospondina-1, nos preguntamos ¿Qué es lo que pasa un ratón que no tiene la proteína y lo ponemos en los ambientes enriquecidos? Esto sería la analogía de lo que pasaría con los chicos que tienen síndrome de Down y que son expuestos a un proceso de estimulación temprana (Ver figura 4). Nosotros realizamos estos experimentos y demostramos que el ratón que no tiene trombospondina-1 tiene pocas espinas si lo comparamos con un ratón normal, pero cuando lo ponemos en un ambiente enriquecido el ratoncito que no tiene trombospondina-1 es capaz de generar algunas espinas dendríticas (Ver figura 4) ¿Qué quiere decir esto? que la ausencia total de trombospondina-1 no es una limitante para que el cerebro sea capaz de volver a generar espinas dendríticas y esto precisamente es lo que nos ayuda a explicar la plasticidad cerebral que se observa en las personas que tienen síndrome de Down, por eso es que las personas con síndrome de Down son capaces de desarrollar tareas a través de procesos miméticos como ya había descrito John Langdon Down en 1866.

El cerebro de las personas con síndrome de Down a pesar de tener una alteración genética y que conlleva a alteraciones neuroanatómicas, es capaz de adaptarse, moldearse y buscar la manera de volverse funcional, por lo tanto la estimulación temprana es importante porque favorece la plasticidad cerebral.

Anteriormente mencionamos que el cerebro es una fuente rica de síntesis de trombospondina-1 y que esta proteína que también se encuentra en la sangre. Con esto en mente nosotros empezamos a estudiar si podíamos correlacionar los niveles de trombospondina-1 en sangre con el grado de discapacidad intelectual que tenían las personas con síndrome de Down. Encontramos que los niveles de esta proteína en la sangre de personas con síndrome de Down es extremadamente alto. En una condición normal los niveles de la trombospondina-1 en sangre se encuentran entre los 40 y los 250 nanogramos por mililitro mientras que en las personas con síndrome de Down presentan un rango de 500 a 1200 nanogramos por mililitro.

Cuando nosotros empezamos a aplicar una serie de evaluaciones neuropsicológicas en los participantes con síndrome de Down observábamos que aquellos que tenían un mejor desempeño en las pruebas neuropsicológicas, mostraban una disminución de los niveles de trombospondina-1 en sangre. Estos resultados los pudimos encontrar en una prueba de fluidez no verbal (donde se le pide al participante que haga una serie de figuras geométricas usando solo puntos y por cada figura como un triángulo o cuadro se le da una puntuación, si no lo logra hacer se le pone como un cero), en pruebas de fluidez verbal fonológica (donde se le pide al participante decir diversas palabras que empiecen con una letra por ejemplo con la “p”: pan, panadería, todas las que sean similares y se va anotando la cantidad de palabras que vuelva a recordar el participante), así como en la prueba de fluidez verbal se-

mántica (donde se pide a los participantes que digan nombres de animales), y memoria verbal de reconocimiento (donde se le pide al chico que memorice una serie de palabras), ¿Cómo nosotros explicamos la contradicción entre las concentraciones que se observan en los niveles de trombospondina-1 en el cerebro y los niveles de trombospondina-1 en sangre? Nosotros hipotetizamos que de alguna manera los participantes que responden mejor a este tipo de evaluaciones son aquellos chicos que su cerebro le está diciendo; tengo poca proteína en el cerebro y la necesito para que tu empieces a tener un buen circuito neuronal, entonces no me conviene mandarla a la sangre por que la necesito en el cerebro. Por eso aquellos participantes que no salen bien en estas evaluaciones tienen altos niveles de trombospondina-1 posiblemente porque el cerebro no es capaz de retener esta proteína.

Otra línea de investigación que estamos desarrollando en el laboratorio tiene que ver con el envejecimiento de las personas con síndrome de Down. Las personas con síndrome de Down tienen un envejecimiento acelerado y lamentablemente una alta predisposición para desarrollar la enfermedad de Alzheimer, ya que en el cromosoma 21 se encuentra uno de los marcadores neuropatológicos de la enfermedad, la proteína beta amiloide. En diversos laboratorios en el mundo se considera que los procesos de envejecimiento natural, se pueden estudiar en personas con síndrome de Down. Nosotros estamos buscando marcadores neuropsicológicos que nos ayuden a tratar de detectar en periodos tempranos la predisposición a desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Resultados preliminares sugieren que conforme las personas con síndrome de Down empiezan a llegar a la edad adulta superan eficientemente pruebas neuropsicológicas como el trazo de una figura compleja (una prueba donde se le pide a las personas que observen un dibujo con muchas figuras geométricas e inmediatamente lo empiecen a dibujar sin volverlo a mirar) (Ver figura 5). Hemos observado que conforme avanza la edad cronológica se vuelve mejor el trazo particularmente entre los 24 y 26 años hay un buen resultado, sin embargo, conforme incrementa la edad empiezan a perder la habilidad para desarrollar la figura, particularmente después de los 28 años. Consideramos que existe una ventana temporal entre los 24 y los 26 años, donde el cerebro empieza a fallar y probable empezar a desarrollar la enfermedad Alzheimer.

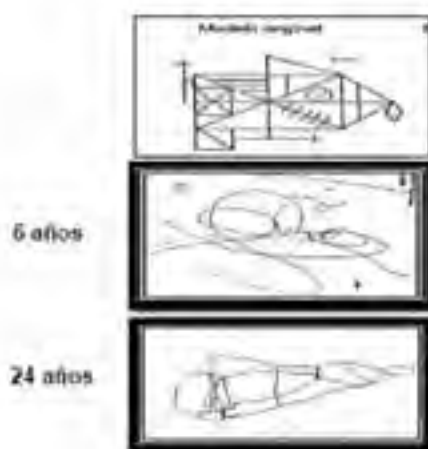


Figura 5. Trazo de la figura compleja en personas con síndrome de Down. Conforme incrementa su edad cronológica mejoran el trazo de la figura compleja.

Los problemas de la vida real

Finalmente, les presento una serie de investigaciones que iniciamos en el laboratorio que tienen que ver sobre la capacidad de las personas con síndrome de Down de desarrollar ciertas habilidades como aprender a ir a la escuela y obtener un trabajo y que les permitan tener una vida independiente. Pero si los capacitamos para estas actividades ¿Qué tan preparada está la sociedad para aceptarlos como compañeros de trabajo? ¿Como compañeros de pupitre?, ¿Hasta qué grado pueden estudiar y desarrollar una actividad intelectual en lugar de una actividad manual?

De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) existen casi seis millones de personas con algún tipo de discapacidad y esta incluye desde problemas motores, auditivos, visuales, etc. Cuando hablamos de discapacidad mental, el INEGI no tiene ningún criterio sobre el tipo de discapacidad mental que maneja. Aunque si saben que 16% de esta población tiene discapacidad por nacimiento ¿Cuál es el número de personas que hay en México con Síndrome de Down? No lo sabemos, se calcula que hay entre 160,000 y 250,000 personas con Síndrome de Down.

De acuerdo a las estadísticas de Parametría, un 91 por ciento de la población no tiene inconveniente en convivir diariamente en su casa o trabajo con personas con síndrome de Down. Cuando nosotros empezamos a ver estas estadísticas nos preguntamos ¿Cuántas escuelas están involucradas en la capacitación laboral de personas con discapacidad? En la Ciudad de México encontramos que existen escuelas oficiales con CAM (Centro de Atención Múltiple) y algunas instituciones privadas ofrecen capacitación laboral para personas con discapacidad, la mayoría de estas ofrecen talleres de repostería, serigrafía, panadería, etc. Sin embargo, cuando analizamos cuántas de estas escuelas capacitaban específicamente a personas con síndrome de Down, la lista se reduce notablemente y todas son privadas.

Hay un punto que llaman la atención, ya que de acuerdo a las encuestas de Parametría un 90% de la población estaría dispuesto a apoyar a personas con síndrome de Down, entonces si las personas están dispuestas a aceptar a la persona con discapacidad intelectual nosotros como sociedad los limitamos a una actividad manual, ¿Por qué no estimular la actividad intelectual y artística en personas con síndrome de Down? de acuerdo a los resultados de nuestro laboratorio después de una estimulación podrían establecer nuevos circuitos sinápticos y no encasillarlos como una persona que solamente va a hacer un trabajo manual y monótono.