



Genes, células y áreas de inteligencia del cerebro

Natalia A. Goriounova* y HuiBERT D. Mansvelder*

Departamento de Neurofisiología Integrativa, Centro de Neurogenómica e Investigación Cognitiva, Neurociencia Ámsterdam, Universidad VU de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos

¿Cuál es la base neurobiológica de la inteligencia humana? Los cerebros de algunas personas parecen ser más eficientes que los de otras. Comprender los fundamentos biológicos de estas diferencias es de gran interés para la neurociencia básica y aplicada. De alguna manera, el secreto debe estar en las células de nuestro cerebro con las que pensamos. Sin embargo, en la actualidad, la investigación sobre la neurobiología de la inteligencia se divide en dos estrategias principales: los estudios de imágenes cerebrales investigan la estructura y función macroscópica del cerebro para identificar áreas cerebrales involucradas en la inteligencia, mientras que los estudios de asociaciones genéticas tienen como objetivo identificar genes y loci genéticos asociados con la inteligencia. No se sabe nada sobre cómo las propiedades de las células cerebrales se relacionan con la inteligencia. Sin embargo, el surgimiento de la transcriptómica y la neurociencia celular de la inteligencia proporcionar una tercera estrategia y cerrar la brecha entre los genes identificados para la inteligencia y la función y estructura del cerebro. Aquí, discutimos los últimos avances en la búsqueda de la base biológica de la inteligencia. En particular, la reciente disponibilidad de cohortes muy grandes con cientos de miles de individuos ha impulsado desarrollos interesantes en la genética de la inteligencia. Además, discutimos los primeros estudios que muestran que poblaciones específicas de células cerebrales se asocian con la inteligencia. Finalmente, destacamos cómo genes específicos que han sido identificados generan propiedades celulares asociadas con la inteligencia y, en última instancia, pueden explicar la estructura y función de las áreas cerebrales involucradas. De este modo, el camino está pavimentado para una comprensión celular de la inteligencia,

Palabras clave: inteligencia, corteza temporal, corteza frontal, células piramidales, dendritas, GWAS de expresión génica, potenciales de acción.

OPEN ACCESS

Editado por:

Srikantan S. Nagarajan,
 Universidad de California,
 San Francisco, Estados Unidos

Revisado por:

Britt Anderson,
 Universidad de Waterloo, Canadá
 Zhen Yuan,
 Universidad de Macao, China

* Correspondencia:

Natalia A. Goriounova
 nagoriounova@vu.nl
 HuiBERT D. Mansvelder
 hdmansvelder@vu.nl

Recibió: 28 de abril de 2018

Aceptado: 25 de enero de 2019

Publicado: 15 de febrero de 2019

Citación:

Goriounova NA y Mansvelder HD
 (2019) Genes, células y áreas del cerebro
 de Inteligencia.
 Parte delantera. *Tararear. Neurosci.*
 13:44. doi: 10.3389 / fnhum.2019.00044

¿QUÉ ES INTELIGENCIA?

Intuitivamente todos sabemos lo que es ser inteligente, aunque las definiciones de inteligencia pueden ser muy diversas. Es algo que nos ayuda a planificar, razonar, resolver problemas, aprender rápidamente, pensar con rapidez, tomar decisiones y, en última instancia, sobrevivir en el mundo moderno y veloz. Para capturar este rasgo esquivo, se han diseñado pruebas cognitivas para medir el rendimiento en diferentes dominios cognitivos, como la velocidad de procesamiento y el lenguaje. Muy pronto quedó claro que los resultados de las diferentes pruebas cognitivas están altamente correlacionados y generan un factor general fuerte que subyace a las diferentes capacidades: la inteligencia general o la de Spearman (*g* Spearman, 1904). Una de las pruebas más utilizadas hoy en día para estimar Spearman *g* es la escala inteligente para adultos de Wechsler (WAIS). Esta prueba combina los resultados de múltiples pruebas cognitivas en una medición, puntaje de CI a escala completa.

¿Son las pruebas capaces de medir la inteligencia humana y tiene sentido expresarla en un solo número (puntaje de CI)? A pesar de las críticas a este enfoque reduccionista de la inteligencia, las pruebas han demostrado su validez y relevancia. Primero, los resultados de las pruebas de coeficiente intelectual se correlacionan fuertemente con los resultados de la vida, incluido el estado socioeconómico y la capacidad cognitiva, incluso cuando se miden en una etapa temprana de la vida (Foverskov y col., 2017). La creciente complejidad y la sociedad dependiente de la tecnología impone demandas cognitivas cada vez mayores a las personas en casi todos los aspectos de la vida cotidiana, como la banca, el uso de mapas y horarios de transporte, la lectura y comprensión de formularios, la interpretación de artículos de noticias. La inteligencia superior ofrece muchas ventajas aparentemente pequeñas, pero se acumulan para afectar las oportunidades generales en la vida de las personas (Gottfredson, 1997). Estos son beneficiosos para el nivel socioeconómico, la educación, la movilidad social, el desempeño laboral e incluso las opciones de estilo de vida y la longevidad (Lam et al., 2017).

En segundo lugar, la inteligencia resulta ser un rasgo muy estable desde la juventud hasta la vejez en el mismo individuo. En un gran estudio longitudinal de niños ingleses, se observó una correlación de 0,81 entre la inteligencia a los 11 años y las puntuaciones en las pruebas nacionales de rendimiento educativo 5 años después. Esta contribución de la inteligencia fue evidente en las 25 disciplinas académicas (Deary et al., 2007). Incluso a una edad mucho más avanzada, la inteligencia se mantiene estable: una sola prueba de inteligencia general realizada a los 11 años se correlacionó mucho con los resultados de la prueba a la edad de 90 (Deary et al., 2013). Finalmente, uno de los hallazgos

más notables de los estudios de gemelos es que la heredabilidad de la inteligencia es extraordinariamente grande, en el rango del 50% al 80%, llegando incluso al 86% para el coeficiente intelectual verbal (Posthuma et al., 2001). Esto hace que la inteligencia humana sea uno de los rasgos de comportamiento más heredables (Plomin y Deary, 2015). Además, con cada generación, el apareamiento selectivo infunde una variación genética aditiva en la población, lo que contribuye a esta alta heredabilidad (Plomin y Deary, 2015).

Por lo tanto, a pesar de su elusividad en la definición, la inteligencia se encuentra en el centro de las diferencias individuales entre los humanos. Puede medirse mediante pruebas cognitivas y los resultados de dichas pruebas han demostrado su validez y relevancia: las medidas de inteligencia son estables en el tiempo, muestran una alta heredabilidad y predicen los principales resultados de la vida.

BASE BIOLÓGICA DE LA INTELIGENCIA: UNA PERSPECTIVA INTEGRAL

¿Son los cerebros más grandes más inteligentes?

Una pregunta que ha desconcertado a los científicos durante siglos es la del origen de la inteligencia humana. ¿Qué hace que algunas personas sean más inteligentes que otras? La búsqueda para responder a estas preguntas comenzó ya en la década de 1830 en Europa y Rusia, donde los cerebros de científicos y artistas de élite fallecidos se recopilaron sistemáticamente y se estudiaron meticulosamente (Vein y Maat-Schieman, 2008). Sin embargo, todos los intentos de analizar la capacidad y el talento excepcionales no revelaron mucho en ese momento.

La hipótesis reinante del siglo pasado fue que las personas más inteligentes tienen cerebros más grandes. Con los avances en las técnicas de neuroimagen, esta hipótesis se puso a prueba en muchos estudios. De hecho, un metaanálisis de 37 estudios con más de 1.500 individuos de la relación entre *en vivo* volumen e inteligencia del cerebro

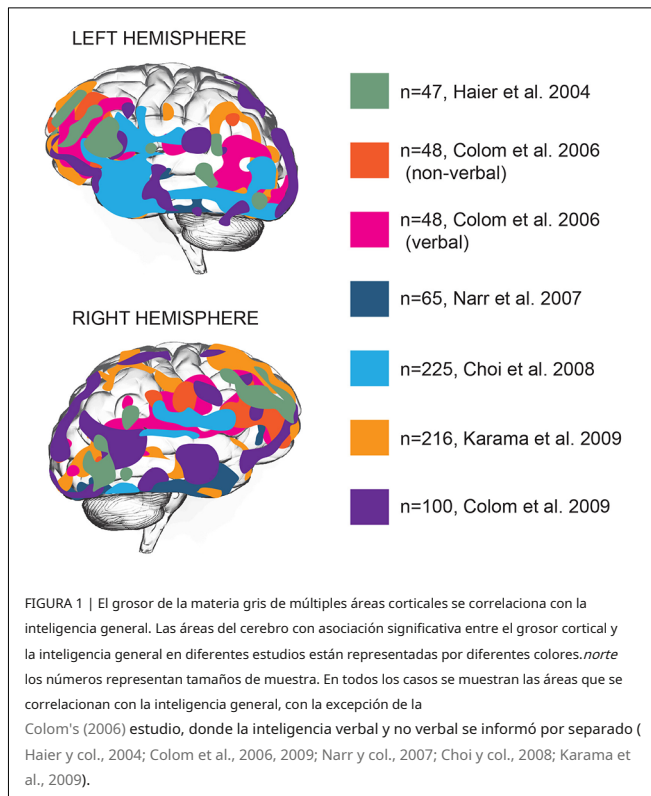
encontró una correlación positiva moderada, pero significativa de 0.33 (McDaniel, 2005). Un metaestudio más reciente de 88 estudios con más de 8.000 personas informó de nuevo un coeficiente de correlación significativo, positivo y ligeramente más pequeño de 0,24. Una de las conclusiones de este estudio fue que la fuerza de la asociación del volumen cerebral y el coeficiente intelectual parece estar sobreestimada en la literatura, pero sigue siendo sólida después de tener en cuenta el sesgo de publicación (Pietschnig et al., 2015). Por lo tanto, un mayor volumen cerebral general, cuando se analiza a través de múltiples estudios, se asocia con una mayor inteligencia.

¿Qué áreas del cerebro son importantes para la inteligencia?

La función cerebral se distribuye en varias áreas que albergan funciones específicas. ¿Se puede atribuir la inteligencia a una o varias de estas áreas? Los estudios de imágenes cerebrales estructurales y funcionales se centraron en localizar la inteligencia general dentro del cerebro y vincular tipos específicos de cognición a áreas específicas del cerebro (Deary et al., 2010). Los primeros estudios de imágenes que asociaban la inteligencia a la estructura del cerebro mostraron que las puntuaciones de CI a escala completa, una medida de la inteligencia general, mostraban un patrón ampliamente distribuido de correlaciones con las estructuras cerebrales: las puntuaciones de CI se correlacionaban con los volúmenes intracraneal, cerebral, del lóbulo temporal, hipocampo y cerebeloso (Andreasen y col., 1993), que en conjunto abarcan casi todas las áreas del cerebro. La morfometría basada en vóxeles (VBM), una técnica de análisis de neuroimagen que permite la estimación de diferencias focales en la estructura del cerebro, permite probar si dichas áreas están agrupadas o distribuidas por todo el cerebro. La aplicación de VBM a los datos de imágenes cerebrales reveló que las correlaciones positivas entre la inteligencia y el grosor cortical se encuentran principalmente en múltiples áreas de asociación de los lóbulos frontales y temporales (Hulshoff Pol y col., 2006; Narr y col., 2007; Choi y col., 2008; Karama et al., 2009). Basado en 37 estudios de neuroimagen, Jung y Haier (2007) planteó que, en particular, la estructura de las áreas frontales de Brodmann 10, 45-47, las áreas parietales 39 y 40 y el área temporal 21 contribuyen positivamente a las puntuaciones de CI (Jung y Haier, 2007). Este modelo se extendió por estudios posteriores al campo ocular frontal, el área orbitofrontal, así como a un gran número de áreas en el lóbulo temporal: circunvolución temporal inferior y media, corteza parahipocampal y corteza de asociación auditiva (Narr y col., 2007; Choi y col., 2008; Colom et al., 2009; **Figura 1**).

Cambios en la estructura del cerebro

La estructura del cerebro no se fija en un momento de desarrollo en particular y luego permanece inalterada por el resto de nuestras vidas. El volumen de materia gris cambia durante la niñez y la edad adulta (Gogtay et al., 2004) y está influenciado por el aprendizaje, las diferencias hormonales, la experiencia y la edad. Los cambios en la materia gris pueden reflejar reordenamientos de dendritas y sinapsis entre neuronas (Gogtay et al., 2004). Cuando las personas adquieren una nueva habilidad, por ejemplo, hacer malabares, se observan cambios estructurales transitorios y selectivos en áreas del cerebro que están asociadas con el procesamiento y almacenamiento de movimientos visuales complejos (Draganski y col., 2004). Del mismo modo, las diferencias de sexo y edad son factores importantes que influyen



estructura del cerebro y puede afectar qué áreas corticales se asocian con la inteligencia.

Se informaron diferencias sustanciales por sexo en el patrón de correlaciones entre la inteligencia y los volúmenes regionales de materia gris y blanca (Haier y col., 2005; Narr y col., 2007; Yang y col., 2014; Ryman y col., 2016), pero los informes no coinciden completamente en las áreas del cerebro que muestran diferencias sexuales o su asociación con el rendimiento cognitivo. Haier y col. (2005) informaron correlaciones del CI con las regiones parietal y frontal en los hombres, mientras que las mujeres mostraron correlaciones principalmente dentro del lóbulo frontal (Haier y col., 2005). Se obtuvieron resultados similares por Ryman y col. (2016) en los hombres, la materia gris frontoparietal se relacionó de manera más significativa con la capacidad cognitiva general. Sin embargo, en las mujeres los resultados indicaron asociaciones con la inteligencia en la eficiencia de la materia blanca y el volumen total de materia gris (Ryman et al., 2016). Sin embargo, extrajeron conclusiones diferentes por Narr y col. (2007), donde las mujeres mostraron asociaciones significativas en el grosor de la materia gris en las cortezas de asociación prefrontal y temporal, mientras que los hombres muestran asociaciones principalmente en las cortezas de asociación temporal-occipital (Narr y col., 2007). Finalmente, en un estudio reciente en el que se aplicó morfometría basada en la superficie (SBM) en lugar de VBM, se encontraron diferencias de grupo sustanciales en la estructura cerebral entre sexos, pero el rendimiento cognitivo no estaba relacionado con la variación estructural del cerebro dentro y entre sexos (Escorial et al., 2015).

En lo que los estudios están de acuerdo es en que existen diferencias de sexo sustanciales en la estructura del cerebro, pero que estas diferencias no siempre son la base de la variación en el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, una de las diferencias sexuales bien establecidas en la estructura del cerebro es

el aumento del grosor cortical de los machos en comparación con las hembras (Lüders et al., 2002), pero las relaciones entre la puntuación de CI a escala completa y los volúmenes de tejido cerebral no difieren entre hombres y mujeres (Narr y col., 2007; Escorial et al., 2015).

La edad importa

Además de las diferencias de sexo, el volumen de materia gris muestra cambios dramáticos durante la vida que son parte del desarrollo normal (Gogtay et al., 2004). El aumento inicial en edades más tempranas es seguido por un adelgazamiento sostenido alrededor de la pubertad. Se cree que este cambio en el desarrollo es el resultado de la sobreproducción de sinapsis en la primera infancia y el aumento de la poda sináptica en la adolescencia y la edad adulta joven (Bourgeois et al., 1994). Además, las diferentes áreas tienen su propia línea de tiempo de maduración: las cortezas de asociación de orden superior maduran solo después de las cortezas somatosensoriales y visuales de orden inferior (Gogtay et al., 2004). Las correlaciones con la inteligencia siguen una curva de desarrollo similar. Las correlaciones más fuertes entre el volumen de materia gris y la inteligencia se han encontrado en niños de alrededor de 10 años (Shaw y col., 2006; Jung y Haier, 2007). Sin embargo, a los 12 años, alrededor del inicio del adelgazamiento cortical, surge una relación negativa (Brouwer y col., 2014). Además, parece que todo el patrón de maduración cortical se desarrolla de manera diferente en los niños más inteligentes. Los niños con un coeficiente intelectual más alto muestran una corteza particularmente plástica, con una fase inicial acelerada y prolongada de aumento cortical y un adelgazamiento cortical igualmente vigoroso en la adolescencia temprana (Shaw y col., 2006).

Especialización cerebral para diferentes tipos de inteligencia

Además de las asociaciones de la estructura cortical con la inteligencia, los estudios de imágenes han revelado correlaciones de la activación funcional de las áreas corticales con la inteligencia. La psicología distingue entre dos tipos de inteligencia que juntos componen Spearman *g*: Inteligencia cristalizada y fluida. La inteligencia cristalizada se basa en el conocimiento y la experiencia previos y refleja la cognición verbal, mientras que la inteligencia fluida requiere un razonamiento adaptativo en situaciones nuevas (Carroll, 1993; Engle y col., 1999).

Múltiples estudios implican que la inteligencia fluida se basa en una función más eficiente de las áreas corticales distribuidas (Duncan y col., 2000; Jung y Haier, 2007; Choi y col., 2008). En particular, la corteza frontal lateral, con su papel bien establecido en el razonamiento, la atención y la memoria de trabajo, parece apoyar la inteligencia fluida, pero también está implicado el lóbulo parietal. Uno de los estudios anteriores de inteligencia fluida usando Matrices Progresivas Avanzadas de Raven por Haier y col. (1988) demostró la activación de varias áreas en el hemisferio izquierdo, en particular la corteza posterior. El rendimiento cognitivo mostró correlaciones negativas significativas con las tasas metabólicas corticales, lo que sugiere circuitos neuronales más eficientes (Haier y col., 1988). En estudios posteriores, la inteligencia fluida estuvo fuertemente relacionada tanto con la función como con la estructura de las regiones del lóbulo frontal (Choi y col., 2008). Cuando los participantes realizan versiones verbales y no verbales de una tarea desafiante de la memoria de trabajo, mientras que su actividad cerebral se mide mediante imágenes de resonancia magnética funcional.

(fMRI), los individuos con mayor inteligencia fluida son más precisos y tienen una mayor actividad neuronal relacionada con eventos en las regiones laterales prefrontal y parietal (Gray et al., 2003). También en un estudio de PET-scan, los participantes mostraron un reclutamiento selectivo de la corteza frontal lateral durante tareas cognitivas más complicadas en comparación con tareas más fáciles (Duncan y col., 2000). En un informe más reciente, las mediciones del volumen de materia gris de dos áreas frontales, la corteza orbito-frontal (OFC) y la corteza cingulada anterior rostral (rACC), se complementaron con la conectividad de la materia blanca entre estas regiones. Juntos, el volumen de materia gris izquierda y la conectividad de la materia blanca entre la OFC posterior izquierda y la rACC representaron hasta el 50% de la varianza en la inteligencia general. Por lo tanto, especialmente en la corteza prefrontal, la estructura, la función y la conectividad se relacionan con la inteligencia general, específicamente con la capacidad de razonamiento y la memoria de trabajo (Ohtani et al., 2014).

La inteligencia cristalizada que se basa en gran medida en la capacidad verbal, por otro lado, depende más de la estructura cortical y el grosor cortical en las áreas laterales de los lóbulos temporales y el polo temporal (Choi y col., 2008; Colom et al., 2009). Mientras que las áreas parietales (área 40 de Brodman) muestran una superposición en su participación en la inteligencia cristalizada y otros tipos de inteligencia, el área 38 de Brodman temporal está involucrada exclusivamente en la inteligencia cristalizada. Estos hallazgos armonizan bien con la función del lóbulo temporal: se cree que es responsable de integrar información semántica diversa de distintas regiones del cerebro. Los estudios de pacientes con demencia semántica apoyan el papel del lóbulo temporal en la memoria de trabajo semántica, así como en el almacenamiento de la memoria (Gainotti, 2006).

Por lo tanto, subdividiendo Spearman *g* revela distintas distribuciones corticales involucradas en subdominios de la inteligencia. Es probable que subdividir aún más la inteligencia fluida y cristalizada, por ejemplo en comprensión verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y organización perceptiva, pueda dar como resultado un mapa más definido de regiones corticales en los hemisferios izquierdo y derecho que se relacionan con estos subdominios de la inteligencia (Jung y Haier, 2007).

Materia Blanca e Inteligencia

No solo la materia gris, sino también los volúmenes de materia blanca muestran una asociación con la inteligencia que puede explicarse por un origen genético común (Posthuma et al., 2002). La materia blanca consiste en axones mielinizados que transfieren información de una región del cerebro a otra y la integridad de los tractos de materia blanca es esencial para la función cognitiva normal. Por lo tanto, los patrones específicos de desconexión de la materia blanca se asocian con factores psicopatológicos y cognitivos generales hereditarios (Alnæs et al., 2018). Por ejemplo, Yu y col. (2008) encontraron que los pacientes con retraso mental muestran un daño extenso en la integridad de los tractos de materia blanca que fue evaluado por anisotropía fraccionada. Los puntajes de CI se correlacionaron significativamente con la integridad de múltiples tractos de materia blanca tanto en controles sanos como en pacientes con retraso mental (Yu y col., 2008). Esta correlación fue especialmente prominente en el fascículo uncinado derecho que conecta partes del lóbulo temporal con las áreas del lóbulo frontal (Yu y col., 2008). Estos resultados apoyan hallazgos previos sobre la asociación de volumen de materia gris de lóbulos particularmente temporal y frontal y

inteligencia (Hulshoff Pol y col., 2006; Narr y col., 2007; Choi y col., 2008; Karama et al., 2009) y enfatizar que la conectividad intacta entre estas áreas es importante para la inteligencia.

Los estudios longitudinales que rastrean los cambios en la materia blanca a lo largo del desarrollo y durante el envejecimiento también muestran que los cambios en la materia blanca van acompañados de cambios en la inteligencia. Durante la maduración del cerebro en los niños, la estructura de la materia blanca muestra asociaciones con la inteligencia. En una muestra grande ($n = 778$) de niños de 6 a 10 años, la microestructura de la sustancia blanca se relacionó con la inteligencia no verbal y con la capacidad visuoespacial, independientemente de la edad (Muetzel et al., 2015). En otro estudio, donde se estudió la materia blanca en niños con un desarrollo típico frente a estudiantes con dificultades, la eficiencia del conectoma de la materia blanca se asoció fuertemente con la inteligencia y el nivel educativo en ambos grupos (Bathelt et al., 2018).

También en etapas posteriores de la vida, los cambios en la microestructura de la materia blanca se combinan con cambios en la inteligencia (Ritchie et al., 2015). Se encontraron correlaciones sustanciales de los 12 principales tractos de materia blanca con la inteligencia general en individuos mayores (Penke y col., 2012). El análisis posterior mostró que la integridad del tracto de materia blanca inferior ejerce un efecto negativo sustancial sobre la inteligencia general a través de la velocidad de procesamiento de la información reducida (Penke y col., 2012). Por lo tanto, las fibras axonales estructuralmente intactas en todo el cerebro proporcionan la infraestructura neuroanatómica para el procesamiento rápido de la información dentro de las redes cerebrales generalizadas, lo que respalda la inteligencia general (Penke y col., 2012).

Conclusiones sobre la distribución cerebral bruta de la inteligencia

Por lo tanto, los estudios de neuroimagen funcional y estructural muestran que la inteligencia general no se puede atribuir a una región específica. Más bien, la inteligencia está respaldada por una red distribuida de regiones cerebrales en muchas, si no todas, cortezas de asociación de orden superior, también conocida como red parietal-frontal (Jung y Haier, 2007; **Figura 1**). Esta red incluye un gran número de regiones: la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo parietal y el cíngulo anterior, múltiples regiones dentro de los lóbulos temporal y occipital y, finalmente, los principales tractos de sustancia blanca. Se puede observar alguna división limitada de funciones, lo que implica áreas frontales y parietales en la inteligencia fluida, lóbulos temporales en la inteligencia cristalizada e integridad de la materia blanca en la velocidad de procesamiento.

Aunque los estudios de imágenes cerebrales han identificado correlatos anatómicos y funcionales de la inteligencia humana, los coeficientes de correlación reales han sido consistentemente modestos, alrededor de 0,15–0,35 (Hulshoff Pol y col., 2006; Narr y col., 2007; Choi y col., 2008; Karama et al., 2009). Lo más probable es que existan varias razones para esto, pero una conclusión importante es que la inteligencia humana solo puede explicarse en parte por la estructura del cerebro y la activación funcional de las áreas corticales observadas en la resonancia magnética. Hay otros factores que contribuyen a la inteligencia que deben tenerse en cuenta. Para ponerlo en una perspectiva evolutiva, el cerebro humano tiene capacidades cognitivas sobresalientes en comparación con otras especies, que incluyen muchas habilidades humanas específicas: pensamiento abstracto, lenguaje y creatividad. Sin embargo, la anatomía del cerebro humano no es tan distinta de otras especies de mamíferos y no puede

explican un marcado salto evolutivo en la inteligencia. Tanto en su tamaño como en el recuento neuronal, el cerebro humano no se destaca evolutivamente: los elefantes y las ballenas tienen cerebros más grandes (Manger et al., 2013) y la corteza del calderón de aleta larga contiene más neuronas (37 mil millones) que la de los humanos (19-23 mil millones; Pakkenberg y Gundersen, 1997; Herculano-Houzel, 2012; Mortensen et al., 2014). Especialmente los cerebros de nuestros vecinos más cercanos en la escala evolutiva, los primates no humanos, muestran un parecido notable. De hecho, el cerebro humano es anatómicamente en todos los sentidos un cerebro de primates ampliado linealmente (Herculano-Houzel, 2012), y parece tener pocas características excepcionales o extraordinarias a las que se puedan atribuir habilidades cognitivas sobresalientes. Por lo tanto, las respuestas a los orígenes de la inteligencia humana y su variación entre individuos probablemente no se encuentran solo en la anatomía general del cerebro, sino que deben buscarse en el nivel de sus bloques de construcción y unidades computacionales: neuronas, sinapsis y su genética. maquillaje.

UN ENFOQUE GENÉTICO DE LA INTELIGENCIA

Dado que la inteligencia es uno de los rasgos más heredables, se deduce que también sus correlatos neurobiológicos deberían estar bajo una fuerte influencia genética. De hecho, tanto la materia gris como la blanca cortical muestran un gradiente de similitud en sujetos con una afinidad genética creciente (Thompson y col., 2001; Posthuma et al., 2002). Esta similitud cerebral estructural es especialmente fuerte en las regiones temporales frontales y laterales, que muestran una heredabilidad más significativa (Thompson y col., 2001). Por lo tanto, el volumen cerebral general se vincula con la inteligencia y, en gran medida, comparte un origen genético común. ¿Cómo y cuándo durante el desarrollo los genes individuales ejercen la influencia genética y cuáles son los genes que determinan la inteligencia humana?

Genes de inteligencia

Durante la última década, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) evolucionaron hasta convertirse en una poderosa herramienta para investigar los genes que subyacen a la variación en muchos rasgos y enfermedades humanas (Bush y Moore, 2012). Los estudios de GWAS evalúan asociaciones entre fenotipos y variantes genéticas (polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)) en grandes grupos de individuos no relacionados. Aunque la gran mayoría de los SNP tienen un impacto mínimo en las vías biológicas, algunos SNP también pueden tener consecuencias funcionales, provocando cambios en los aminoácidos y, por lo tanto, conducen a la identificación de los fundamentos genéticos de una enfermedad o un rasgo (Bush y Moore, 2012).

Después de la primera ola de GWAS de estudios de inteligencia, se obtuvieron resultados en su mayoría no replicables (Butcher et al., 2008; Davies y col., 2011, 2015, 2016; Trampush et al., 2017) se hizo evidente que la inteligencia es un rasgo altamente poligénico y se necesitan tamaños de muestra mucho más grandes para identificar de manera confiable los genes contribuyentes (Plomin y von Stumm, 2018). Metaanálisis de las primeras 31 cohortes ($N = 53,949$) solo pudo predecir ~1.2% de la varianza en la función cognitiva general en una muestra independiente y el análisis de la vía biológica no produjo hallazgos significativos (Davies et al., 2015). Utilizando el nivel educativo como fenotipo sustituto

de inteligencia impulsó tanto el tamaño de la muestra como el número de genes asociados encontrados. El nivel educativo es el número de años dedicados a la educación a tiempo completo. Ambos fenotípicamente (Deary et al., 2010) y genéticamente (Trampush et al., 2017) se correlaciona fuertemente con el coeficiente intelectual. Debido a que el número de años escolares es uno de los parámetros comunes que se recopilan de manera rutinaria, este enfoque aumentó el tamaño de la muestra para ~400.000 personas en los últimos estudios de GWAS (Okbay et al., 2016). Se obtuvieron tamaños de muestra incluso más grandes combinando el GWAS para la capacidad cognitiva con el logro educativo (Lam y col., 2017; Trampush et al., 2017) y centrándose en GWAS de inteligencia en múltiples cohortes (Savage et al., 2018; Zabaneh et al., 2018). ¿Cuáles son los genes de la inteligencia identificados por estos estudios?

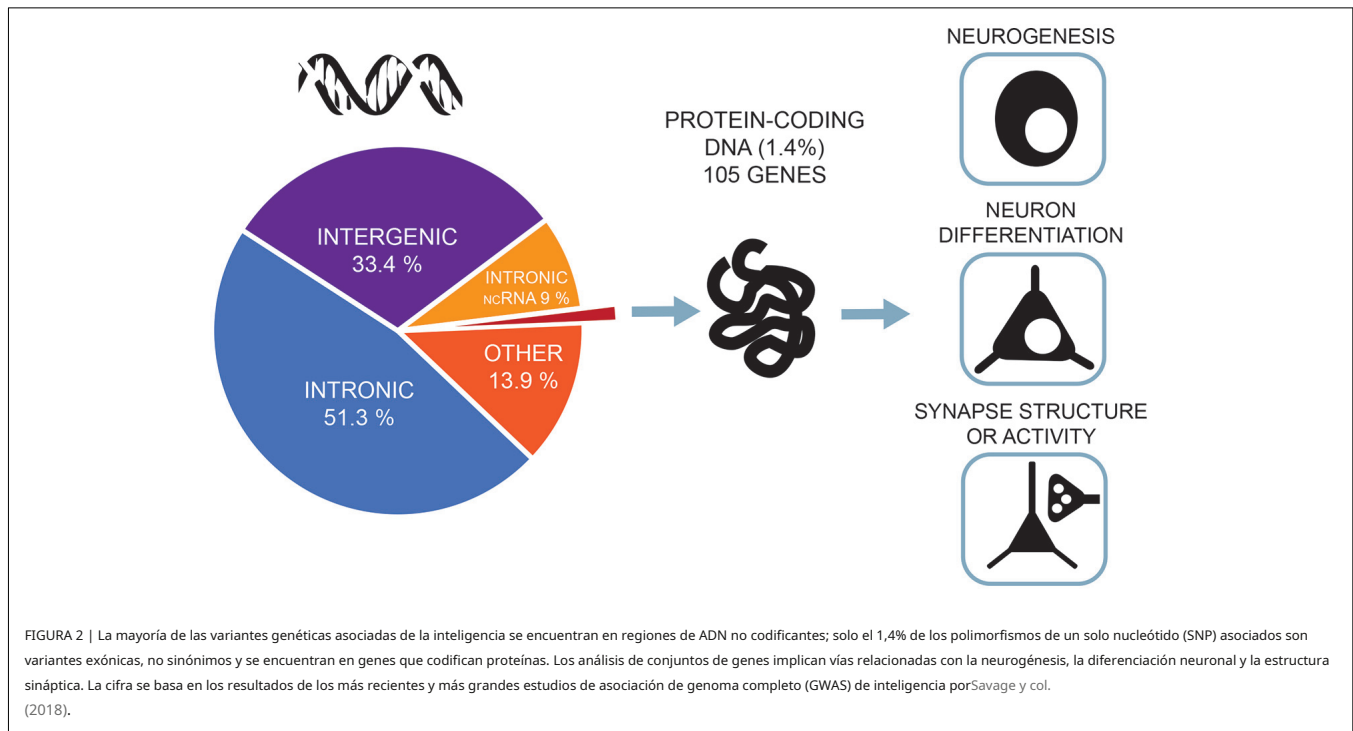
La inteligencia es un rasgo poligénico

El último y más grande estudio de asociación genética de la inteligencia hasta la fecha identificó 206 loci genómicos e implicó 1,041 genes, agregando 191 loci nuevos y 963 genes nuevos a los previamente asociados con la capacidad cognitiva (Savage et al., 2018). Estos hallazgos muestran que la inteligencia es un rasgo altamente poligénico en el que muchos genes diferentes ejercerían una influencia extremadamente pequeña, si es que la hubieran, muy probablemente en diferentes etapas de desarrollo. De hecho, los tamaños del efecto reportados para cada alelo son extremadamente pequeños (generalmente menos del 0.1% incluso para los efectos más fuertes), y los efectos combinados en todo el genoma explican solo una pequeña proporción de la varianza total (Lam et al., 2017). Por ejemplo, el efecto más fuerte de los alelos identificados sobre el logro educativo explica solo el 0.022% de la varianza fenotípica en la muestra de replicación (Okbay et al., 2016), y los efectos combinados en todo el genoma predicen solo una pequeña proporción de la varianza total en las muestras reservadas (Lam et al., 2017). Al mismo tiempo, la heredabilidad general de SNP informada en GWAS reciente es de alrededor del 20% al 21%, (Lam y col., 2017; Trampush et al., 2017; Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019), menos de la mitad de las estimaciones de heredabilidad en estudios de gemelos (> 50%; Plomin y von Stumm, 2018). Sin embargo, pequeños efectos genéticos en etapas críticas de desarrollo pueden tener grandes consecuencias en la función y el desarrollo del cerebro y, junto con ello, en la capacidad cognitiva. Por tanto, es importante saber cuáles son estos genes identificados, pero también cuándo y dónde se expresan en el tejido nervioso.

La mayoría de los SNP se encuentran en regiones no codificantes

Las regiones no codificantes comprenden la mayor parte del genoma humano y albergan una fracción significativa de alelos de riesgo de enfermedad neuropsiquiátrica y rasgos de comportamiento. Durante la última década, más de 1.200 estudios de GWAS han identificado casi 6.500 SNP que predisponen a enfermedades o rasgos, pero solo el 7% de estos se encuentran en regiones codificantes de proteínas (Pennisi, 2011). El 93% restante se encuentra dentro de regiones no codificantes, lo que sugiere que los SNP asociados a GWAS regulan los niveles de transcripción génica en lugar de alterar la secuencia o estructura de la proteína que codifica la proteína.

Una imagen muy similar surge para GWAS de estudios de inteligencia. Los SNP significativamente asociados con la inteligencia se ubican principalmente en áreas intrónicas (51,3%) e intergénicas (33,4%), mientras que solo el 1,4% son exónicas (Savage et al., 2018; **Figura 2**). También se encontraron distribuciones similares en estudios de asociación anteriores.



(Sniekers y col., 2017; Coleman et al., 2019). Sin embargo, son exactamente estas regiones reguladoras de genes no codificantes las que hacen que el genoma responda a los cambios en la actividad sináptica y constituyen una fuerza importante detrás de la evolución de la capacidad cognitiva humana (Hardingham y col., 2018). Si bien la función de la mayoría de las regiones intergénicas en el ADN humano sigue estando mal definida, surgen nuevos conocimientos de los estudios que combinan el mapeo de alta resolución de elementos no codificantes, la accesibilidad de la cromatina y los perfiles de expresión génica. Estos estudios relacionan los elementos reguladores con sus genes diana. Por lo tanto, se cree que la neurogénesis y la expansión cortical en humanos están controladas por elementos reguladores genéticos específicos: potenciadores adquiridos en humanos (HGE), que muestran una mayor actividad en el linaje humano (de la Torre-Ubieta et al., 2018). Además, se demostró que las variantes genéticas asociadas con el logro educativo se enriquecen dentro de los elementos reguladores involucrados en la neurogénesis cortical (de la Torre-Ubieta et al., 2018).

Por lo tanto, los efectos genéticos sobre la capacidad cognitiva probablemente no operan independientemente de los factores ambientales, sino que se revelan a través de la transcripción regulada por señales impulsada por la experiencia. Esta interacción entre los efectos epigenéticos a través de elementos reguladores y la estructura genética también explicaría la creciente heredabilidad de la inteligencia con la edad (Bergen y col., 2007; Davis y col., 2008; Plomin y Deary, 2015). Los mismos genes reguladores requieren interacciones genéticas y ambientales adecuadas para revelar su papel en la capacidad cognitiva. En otras palabras, durante el desarrollo, el mismo conjunto de genes adquiere un impacto cada vez mayor en la inteligencia a medida que los primeros niveles de capacidad cognitiva se refuerzan mediante la selección de entornos y una educación coherente con esos niveles de capacidad (Briley y Tucker-Drob, 2013; Plomin y von Stumm, 2018).

La mayoría de los genes están activos durante el neurodesarrollo

Muchos resultados de GWAS identifican genes y vías biológicas que están principalmente activas durante distintas etapas del desarrollo cerebral prenatal (Bergen y col., 2007; Okbay et al., 2016; Lam y col., 2017; Sniekers y col., 2017; Trampush et al., 2017). Varios de estos genes estaban previamente implicados en la discapacidad intelectual o el retraso del desarrollo (Coleman et al., 2019). Específicamente, algunos genes con mutaciones conocidas de gran efecto en la enfermedad mental muestran efectos reguladores más pequeños sobre la cognición, lo que indica curvas de respuesta a la dosis que ocurren naturalmente con respecto a la función del gen (Trampush et al., 2017; Coleman et al., 2019).

La combinación de los datos de SNP con los datos del transcriptoma mostró que los genes candidatos exhiben una expresión por encima de la línea de base en el cerebro durante toda la vida, pero muestran niveles de expresión particularmente más altos en el cerebro durante el desarrollo prenatal (Okbay et al., 2016). Cuando los genes se agruparon en grupos funcionales, muchos de estos grupos asociados con el logro educativo están involucrados principalmente en diferentes etapas del desarrollo neural: la proliferación de células progenitoras neurales y su especialización, la migración de nuevas neuronas a las diferentes capas de la corteza, la proyección de los axones de las neuronas a su objetivo de señalización y brotes dendríticos (Okbay et al., 2016). También para la inteligencia, el análisis de conjuntos de genes identifica la neurogénesis, la diferenciación neuronal y la regulación del desarrollo del sistema nervioso como funciones principales de los SNP identificados (Savage et al., 2018; **Figura 2**).

Algunos ejemplos del último GWAS de inteligencia involucran genes con funciones conocidas en la proliferación celular y la mitosis: el gen *GNL3* está involucrado en la proliferación de células madre, *NCAPG*

estabiliza los cromosomas durante la mitosis, y DDX27 altera la estructura secundaria del ARN y participa en la embriogénesis, el crecimiento celular y la división (Coordinadores de recursos del NCBI, 2017; Savage et al., 2018). Finalmente, el grupo de genes más grande y significativamente enriquecido asociado con el logro educativo contiene genes con actividad de cofactor de transcripción (Okbay et al., 2016), apoyando el papel de los genes candidatos en el desarrollo neurológico y la regulación de la expresión génica. De hecho, muchos genes codificadores de proteínas, identificados en el último GWAS de inteligencia, producen productos que contienen dominios de interacción de ADN y ARN, como los dedos de Zink y los dominios de los dedos de RING (ZNF446, MZF1, ZNF1, ZNF638, RNF123) o unión de ARN conocida. socios (RBFOX y CELF4; Coordinadores de recursos del NCBI, 2017; Savage et al., 2018).

Genes involucrados en interacciones célula-célula

Muchos de los genes identificados que desempeñan un papel en el neurodesarrollo podrían contribuir a la sináptica y la plasticidad. La función cerebral depende en gran medida de procesos dependientes de la actividad que activan y desactivan genes. Estos pueden conducir a profundos cambios estructurales y funcionales e implican la formación de nuevas y la eliminación de sinapsis no utilizadas, cambios en el citoesqueleto, la movilidad de los receptores y el metabolismo energético. La capacidad cognitiva puede depender de la eficacia con la que las neuronas puedan regular estos procesos. Las interacciones de las células con su entorno directo es una función fundamental tanto en el neurodesarrollo como en la función sináptica. Muchos de los principales genes codificadores de proteínas asociados con la capacidad cognitiva son proteínas ancladas a la membrana responsables de la comunicación de célula a célula y de célula a matriz. Por ejemplo, el gen ITIH3 que codifica una proteína que estabiliza la matriz extracelular. Otro ejemplo es el gen LAMB2 que codifica la laminina, una glicoproteína de la matriz extracelular, un componente principal de las membranas basales. (Coordinadores de recursos del NCBI, 2017; Savage et al., 2018). Además, en una cohorte de coeficiente intelectual extremadamente alto, el gen más significativamente enriquecido para la asociación es ADAM12, una proteína anclada a la membrana que participa en las interacciones célula-célula y célula-matriz (Zabaneh et al., 2018). Finalmente, algunos genes candidatos que codifican moléculas de adhesión celular (DCC y SEMA3F; Savage et al., 2018) están específicamente involucrados en la guía de axones durante el desarrollo neuronal.

Algunos genes candidatos están involucrados en la regulación de diferentes vías de señalización a través de receptores de superficie. Tales ejemplos involucran DMXL2 que regula la vía de señalización Notch; Péptido señal de SPPL2C peptidasa como 2C, proteína 43 del dedo anular RNF43 que regula negativamente las vías de señalización de Wnt (Savage et al., 2018) y el gen WNT4 que codifica proteínas de señalización secretadas (Sniekers y col., 2017; Coleman et al., 2019). Estas vías de señalización juegan un papel esencial en la embriogénesis, la proliferación celular, la migración, pero también la comunicación sináptica durante todo el desarrollo.

Sorprendentemente, la reciente elaboración de perfiles de genes de resolución celular a gran escala ha identificado diferencias específicas de especies exactamente en las mismas categorías funcionales de genes implicados en la comunicación intercelular (Zeng y col., 2012). Al contrastar el mouse

y perfiles de expresión génica humana en la neocorteza, las diferencias entre especies en la expresión génica incluyeron genes de proteína secretada (48%), matriz extracelular (50%), adhesión celular (36%) y ligando peptídico (31%). Estos resultados pueden resaltar la importancia de las interacciones entre la célula y el medio ambiente no solo para la inteligencia humana, sino también para la evolución humana en general.

Genes de función sináptica y plasticidad

Algunos hallazgos de GWAS de inteligencia apuntan directamente a genes con funciones conocidas en comunicación sináptica, plasticidad y excitabilidad neuronal. Algunos genes identificados están involucrados principalmente en la organización presináptica y la liberación de vesículas. Uno de ellos es TSNARE1 que codifica el dominio t-SNARE que contiene 1 (Savage et al., 2018). La función principal de las proteínas SNARE es mediar el acoplamiento de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica en las neuronas y la fusión de vesículas (Coordinadores de recursos del NCBI, 2017). Además, al menos otros dos genes identificados también están implicados en el tráfico de vesículas: GBF1 media el tráfico vesicular en el aparato de Golgi y ARHGAP27 juega un papel en la endocitosis mediada por clatrina. Finalmente, el gen BSN codifica una proteína de andamiaje involucrada en la organización del citoesqueleto presináptico.

Uno de los activadores de la transcripción asociados con la inteligencia es 3L4 (CREB3L4) que se une al elemento sensible al AMPc. Este gen codifica una CREB, una proteína nuclear que modula la transcripción de genes. Es un componente importante de los eventos de señalización intracelular y tiene funciones biológicas generalizadas. Sin embargo, en las neuronas su función más documentada y mejor estudiada es la regulación de la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la formación de la memoria (Silva et al., 1998).

Aprovechar las bases de datos de fármacos objetivos y sus anotaciones genéticas puede arrojar nueva luz sobre las asociaciones de conjuntos de genes de fármacos con un fenotipo (Gaspar y Breen, 2017). Dicho análisis de la vía de los fármacos, combinado con los resultados de inteligencia de GWAS, reveló que los objetivos genéticos de dos fármacos implicados en la regulación sináptica y la excitabilidad neuronal se enriquecieron significativamente: un bloqueador de los canales de calcio tipo T y un inhibidor de los canales de potasio (Lam et al., 2017). En un análisis relacionado de clases de fármacos, también se observó un enriquecimiento significativo para las subunidades de los canales de calcio dependientes de voltaje (Lam et al., 2017). En otro estudio, los genes involucrados en la regulación del complejo del canal de calcio dependiente de voltaje también se relacionaron significativamente con el logro educativo en un estudio anterior (Okbay et al., 2016). Ambos tipos de canales de iones juegan un papel fundamental en la comunicación sináptica y la activación del potencial de acción. Los canales de calcio de tipo T están involucrados en el inicio del potencial de acción y el cambio entre distintos modos de disparo (Caín y Snutch, 2010). Los canales de potasio son cruciales para la repolarización rápida durante la generación de AP y el mantenimiento de un potencial de membrana en reposo (Hodgkin y Huxley, 1952).

Genes con funciones de apoyo

El cerebro humano utiliza al menos el 20% del consumo de energía de todo el cuerpo. La mayor parte de esta demanda de energía se destina a la generación de potenciales postsinápticos (Attwell y Laughlin, 2001; Magistretti y Allaman, 2015). En particular, la aparición de funciones cognitivas superiores en los seres humanos durante la evolución también se asocia con la

aumento de la expresión de genes del metabolismo energético (Magistretti y Allaman, 2015). Los genes involucrados en el suministro de energía y el metabolismo podrían tener un impacto en el mantenimiento de la activación de alta frecuencia durante las tareas cognitivas. De hecho, la capacidad cognitiva se asocia con la variación genética en varios genes que codifican reguladores de la función mitocondrial: GPD2, NDUFS3, MTCH2 (Coordinadores de recursos del NCBI, 2017; Savage et al., 2018).

Las mitocondrias son fundamentales para varios procesos celulares que incluyen el metabolismo energético, la señalización del calcio intracelular y la generación de especies reactivas de oxígeno. Al adaptar su función a las demandas de la actividad neuronal, juegan un papel esencial en el comportamiento complejo de las neuronas (Kann y Kovács, 2007). Además, los genes implicados en el metabolismo de los lípidos (BTN2A1 y BTN1A1) y el metabolismo de la glucosa y los aminoácidos (GPT) se encuentran entre los genes candidatos de la inteligencia.

Otro grupo notable de genes codificadores de proteínas implicados en la inteligencia son los genes que codifican proteínas asociadas a microtúbulos. Los microtúbulos son una parte esencial del citoesqueleto y participan en el mantenimiento de la estructura celular durante todo el desarrollo. Al mismo tiempo, los microtúbulos son vías importantes de transporte intracelular y, por lo tanto, afectan el reciclaje de los receptores sinápticos y la liberación de neurotransmisores en las neuronas (Hernández y Ávila, 2017). Varios estudios relacionaron el gen MAPT que codifica la proteína asociada a los microtúbulos con la inteligencia (Sniekers y col., 2017; Trampush et al., 2017; Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019). El MAPT también está alterado en muchas enfermedades cerebrales: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington (Hernández y Ávila, 2017). Además de MAPT, se encontró que algunos otros genes que codifican proteínas asociadas a microtúbulos están significativamente asociados con la inteligencia: serina / treonina quinasa 3 asociada a microtúbulos (MAST3), ALMS1 funciona en la organización de microtúbulos y SAXO2 (FAM154B) una proteína estabilizadora de microtúbulos (Coordinadores de recursos del NCBI, 2017; Savage et al., 2018).

Conclusiones de los estudios genéticos

En conclusión, los estudios sobre gemelos muestran que las diferencias individuales en la inteligencia humana pueden explicarse en gran medida (50% -80%) por influencias genéticas que hacen de la inteligencia uno de los rasgos más heredables. Sin embargo, los estudios actuales de GWAS pueden capturar menos de la mitad de esta heredabilidad (21% -22%; Lam y col., 2017; Trampush et al., 2017; Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019). Además, las influencias genéticas se atribuyen a efectos minúsculos por un gran número de genes. El noventa y cinco por ciento de estas variantes genéticas se encuentran en regiones intrónicas e intergénicas y podrían tener una función reguladora de genes. Solo una proporción muy pequeña de SNP asociados (1,4%) se encuentran en fragmentos de ADN que se traducen en proteínas.

La mayoría de los genes asociados están implicados en el desarrollo temprano, probablemente prenatal, con algunos genes esenciales para la función sináptica y la plasticidad a lo largo de la vida. El hecho de que rasgos como la longitud / peso al nacer y la longevidad muestren sólidas correlaciones poligénicas con el rendimiento cognitivo (Lam y col., 2017; Trampush et al., 2017) implica que el desarrollo saludable general es un requisito previo para una función cognitiva óptima.

GWAS prueba posibles asociaciones entre genes y fenotipo. Sin embargo, la disponibilidad de datos de transcriptomas específicos de tejido y de tipo celular de cerebros humanos post-mortem (Ardlie et al., 2015) ha abierto un nuevo horizonte para los estudios de GWAS. La vinculación de los resultados de los datos GWAS con los perfiles transcriptómicos específicos de tejido y tipo celular (GTEx) puede indicar en qué región del cerebro e incluso qué tipos de células se expresan potencialmente los genes de inteligencia. Este enfoque tiene salvedades obvias, ya que los genes asociados con la inteligencia no tienen que expresarse al mismo tiempo de desarrollo, y dado que los loci cerebrales involucrados en la inteligencia están ampliamente distribuidos, no todos los genes necesitan expresarse en la misma área cerebral o tipo celular. Sin embargo, utilizando este enfoque, se encontró que los genes asociados con el logro educativo y la inteligencia se expresan preferentemente juntos en el tejido nervioso (Okbay et al., 2016; Lam y col., 2017; Trampush et al., 2017; Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019). Específicamente, las regiones hipocámpal, mesencéfalo y generalmente cortical y cortical frontal muestran el mayor enriquecimiento de expresión de estos genes (Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019). Con la excepción del mesencéfalo, estas son regiones del cerebro previamente implicadas en la inteligencia por estudios de imágenes cerebrales.

Los perfiles de expresión específicos del tipo celular de los genes de la inteligencia destacan el papel de los tipos de células neuronales. Aunque las células de la glía son el tipo de célula más abundante en el cerebro humano (Vasile et al., 2017), no se encontró evidencia de enriquecimiento de genes candidatos en oligodendrocitos o astrocitos (Lam y col., 2017; Trampush et al., 2017) dejando a las neuronas como el principal portador de variación genética. Un análisis más profundo de los tipos neuronales reveló un enriquecimiento significativo de genes asociados dentro de las neuronas piramidales en el área CA1 del hipocampo y las regiones somatosensoriales corticales. Además, se encontraron asociaciones significativas en el tipo de célula principal en el cuerpo estriado: las neuronas espinosas medianas (Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019). Las neuronas piramidales son los tipos neuronales más abundantes en la neocorteza y el hipocampo, estructuras asociadas con funciones ejecutivas superiores, toma de decisiones, resolución de problemas y memoria. Las neuronas espinosas del medio estriado constituyen el 95% de todos los tipos neuronales dentro del cuerpo estriado, una estructura responsable de la motivación, la recompensa, el aprendizaje de hábitos y la producción de comportamiento (Volkow et al., 2017). Los resultados de los estudios GWAS plantean la hipótesis de que estos tipos de neuronas juegan un papel en el apoyo de la inteligencia (Coleman et al., 2019). ¿Existe evidencia de que las propiedades particulares de las células cerebrales contribuyan a la inteligencia?

CÉLULAS DE INTELIGENCIA

Desde que Ramón y Cajal postuló su doctrina neuronal del procesamiento de la información llamando a las neuronas " mariposas del alma " (Cajal, 1893), la neurociencia ha acordado que la base de la inteligencia humana debe estar en las neuronas o redes de neuronas. Sin embargo, la búsqueda neurocientífica de la base biológica de la inteligencia se ha centrado hasta ahora casi exclusivamente en el nivel macroscópico del cerebro y la genética de la inteligencia, dejando un gran vacío de conocimiento a nivel celular.

Suponemos que nuestra mente funciona a través de la actividad de 86 mil millones de neuronas (Herculano-Houzel, 2012) y sus conexiones, que forman los bloques de construcción principales para la codificación,

procesamiento y almacenamiento de información en el cerebro y, en última instancia, dan lugar a la cognición (Salinas y Sejnowski, 2001). Dado el número astronómico de conexiones neuronales (Drachman, 2005), incluso el más mínimo cambio en la eficiencia del procesamiento de la información por parte de las neuronas puede traducirse en grandes diferencias en la capacidad cognitiva. De hecho, una de las asociaciones más sólidas y replicables en la psicología del comportamiento es la de la inteligencia con la velocidad de procesamiento mental, medida por los tiempos de reacción de los sujetos de prueba humanos (Vernon, 1983; Barrett y col., 1986). Sin embargo, muy pocos estudios intentaron responder a la pregunta de si la actividad y la estructura de las neuronas humanas individuales respaldan la inteligencia humana y cómo las propiedades de las células de nuestro cerebro pueden producir un procesamiento mental más rápido.

Esta brecha de conocimiento no es sorprendente: el acceso a las neuronas en el cerebro humano vivo es muy limitado y la mayor parte de lo que se sabe sobre la función de las neuronas proviene de la investigación con animales de laboratorio. Durante las últimas décadas, el uso de tejido cerebral resecado durante el tratamiento neuroquirúrgico de la epilepsia o los tumores ha abierto nuevas vías para estudiar el cerebro humano a nivel celular (Molnár et al., 2008; Testa-Silva et al., 2010, 2014; Verhoog y col., 2013, 2016). Para obtener acceso a las estructuras cerebrales profundas afectadas, los neurocirujanos resecan el neocórtex no patológico superpuesto que se puede transportar al laboratorio para una mayor investigación. En combinación con las pruebas cognitivas antes de la cirugía, este enfoque ofrece una gran oportunidad para estudiar la función neuronal en relación con la inteligencia humana. Tal uso de tejido cerebral humano vivo procedente de neurocirugía no puede ser sustituido por otras técnicas: el tejido post-mortem generalmente no es adecuado para estudios fisiológicos (pero ver Kramvis et al., 2018), mientras que los estudios de imágenes cerebrales carecen de la precisión celular necesaria.

El papel clave de las neuronas piramidales

Los estudios genéticos indican que la expresión de genes asociados con la inteligencia se acumula en neuronas piramidales corticales (Savage et al., 2018; Coleman et al., 2019). Las comparaciones de las propiedades celulares clave de las neuronas piramidales entre especies pueden ofrecer información sobre la importancia funcional de tales diferencias para la cognición humana. De hecho, el tejido humano utilizado en la investigación siempre proviene de áreas de asociación de orden superior, por lo general la corteza temporal, para preservar las funciones sensoriales y del lenguaje primarias del paciente. Estas son exactamente las áreas implicadas por las imágenes cerebrales en la inteligencia humana. ¿Qué propiedades de las neuronas piramidales de la corteza temporal se destacan cuando se comparan entre especies?

Primero, la estructura de las células piramidales es diferente (Elston y Fujita, 2014): en comparación con los roedores y los macacos, las células piramidales de capa 2/3 humanas tienen dendritas tres veces más grandes y más complejas (Mohan et al., 2015). Además, estas grandes dendritas también reciben dos veces más sinapsis que las neuronas piramidales de roedores (DeFelipe et al., 2002).

Aparte de las diferencias estructurales, las neuronas piramidales humanas muestran una serie de propiedades funcionales únicas. Las sinapsis excitadoras humanas se recuperan de la depresión de 3 a 4 veces más rápido que las sinapsis en la corteza de los roedores, tienen potenciales de acción más rápidos y transfieren información a una velocidad hasta nueve veces mayor que la sinapsis del ratón (Testa-Silva et al., 2014). Además, las neuronas humanas adultas pueden asociar eventos sinápticos en una ventana temporal mucho más amplia para la plasticidad (Testa-Silva et al., 2010; Verhoog

et al., 2013). Estas diferencias entre especies pueden sugerir una presión evolutiva sobre la estructura dendrítica y la función neuronal en el lóbulo temporal y enfatizar las adaptaciones específicas de las células piramidales humanas en las funciones cognitivas que realizan estas áreas del cerebro.

Recientemente, estas diferencias en la función y estructura de las neuronas piramidales humanas se vincularon a las puntuaciones de inteligencia y la estructura anatómica de los lóbulos temporales de los mismos sujetos (Goriounova et al., 2018; **Figura 3**). Los resultados mostraron que los puntajes de CI altos se asociaron con un mayor grosor cortical temporal en pacientes de neurocirugía, como en sujetos sanos (Choi y col., 2008). Además, la corteza temporal más gruesa está vinculada a dendritas más grandes y complejas de neuronas piramidales humanas. La incorporación de estas morfologías dendríticas realistas en el modelo computacional mostró que las neuronas de modelos más grandes eran capaces de procesar entradas sinápticas con mayor precisión temporal. La transferencia de información mejorada por neuronas modelo se debió a potenciales de acción más rápidos en células más grandes. Finalmente, como lo predijo el modelo, las grabaciones experimentales del aumento del potencial de acción en las neuronas piramidales humanas demostraron que los individuos con puntajes de CI más altos eran capaces de mantener potenciales de acción rápidos durante la actividad neuronal. Estos hallazgos proporcionan la primera evidencia de que la inteligencia humana está asociada con neuronas más grandes y complejas y potenciales de acción más rápidos y una transferencia de información sináptica más eficiente (Goriounova et al., 2018).

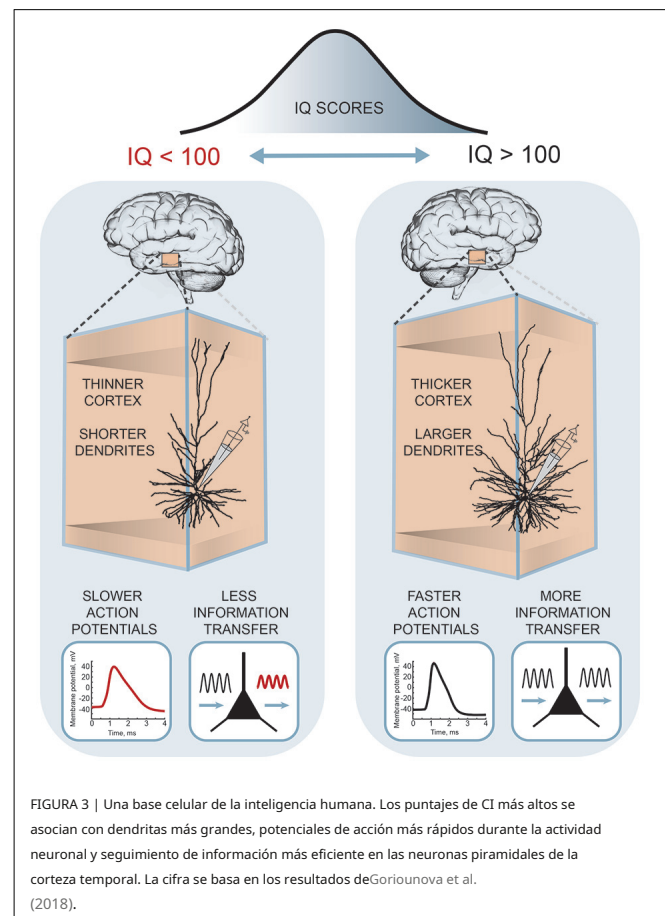


FIGURA 3 | Una base celular de la inteligencia humana. Los puntajes de CI más altos se asocian con dendritas más grandes, potenciales de acción más rápidos durante la actividad neuronal y seguimiento de información más eficiente en las neuronas piramidales de la corteza temporal. La cifra se basa en los resultados de Goriounova et al. (2018).

Niveles de conexión: genes, células, redes y áreas cerebrales

Las células piramidales, especialmente en capas superficiales de áreas de integración multimodal como la corteza temporal o frontal, son los principales integradores y acumuladores de información sináptica. Las dendritas más grandes pueden contener físicamente más contactos sinápticos y procesar más información. De hecho, las dendritas de la neurona piramidal humana reciben el doble de sinapsis que las de los roedores (DeFelipe et al., 2002). La creciente capacidad de integración de información de estas áreas del cerebro también se refleja en un gradiente en la complejidad de las células piramidales a través de las áreas corticales: las células tienen dendritas cada vez más grandes en las regiones involucradas en el procesamiento cortical de orden superior (Elston y col., 2001; Jacobs y col., 2001; Elston, 2003; Elston y Fujita, 2014; van den Heuvel et al., 2015). Tanto en humanos como en otros primates, la conectividad corticocortical de todo el cerebro se correlaciona positivamente con el tamaño de las dendritas de las células piramidales (Scholtens et al., 2014; van den Heuvel et al., 2015).

En general, mayor longitud dendrítica en neuronas humanas en comparación con otras especies, y en particular elongación de sus terminales dendríticas basales (Deitcher et al., 2017) permitiría a estas células utilizar ramas de su árbol dendrítico como compartimentos computacionales independientes. Recientemente, Eyal y col. (2016, 2018) han proporcionado nuevos conocimientos sobre el procesamiento de señales y las capacidades computacionales de las células piramidales humanas al probar sus modelos detallados que incluyen sinapsis excitadoras, espinas dendríticas, NMDA dendríticas y picos somáticos (Eyal et al., 2018). Los resultados muestran que un número particularmente grande de dendritas basales en las células piramidales humanas y el alargamiento de sus terminales en comparación con otras especies dan como resultado el desacoplamiento eléctrico de los terminales basales entre sí. También se realizaron recientemente observaciones similares mediante grabaciones dendríticas de neuronas piramidales de capa 5 humana (Beaulieu-Laroche et al., 2018). De esta manera, las dendritas humanas pueden funcionar como múltiples subunidades semiindependientes y generar más picos dendríticos de NMDA de forma independiente y simultánea, en comparación con la corteza temporal de la rata (Eyal et al., 2014). Los picos dendríticos a través de los receptores NMDA son un componente esencial de los cálculos conductuales relevantes en las neuronas. En ratones, la manipulación de estos picos conduce a una disminución de la selectividad de la orientación de las neuronas corticales visuales que vinculan la función de las dendritas al procesamiento de la información visual por las neuronas (Smith y col., 2013). Además, las dendritas más grandes tienen un impacto en la excitabilidad de las células (Vetter y col., 2001; Bekkers y Häusser, 2007) y determinar la forma y rapidez de los potenciales de acción (Eyal et al., 2014). Aumento del tamaño de los compartimentos dendríticos.

en silico conducen a la aceleración del inicio del potencial de acción y al aumento de la capacidad de codificación de las neuronas (Eyal et al., 2014; Goriounova et al., 2018). Además, en comparación con el ratón, las neuronas piramidales humanas en capas superficiales muestran más corrientes activadas por hiperpolarización que facilitan la excitabilidad de estas células (Kalmbach y col., 2018).

Por lo tanto, las dendritas más grandes equipan a las células con muchas ventajas computacionales necesarias para la integración rápida y eficiente de grandes cantidades de información. El hecho de que las neuronas humanas más grandes y rápidas de la corteza temporal se vinculen con la inteligencia

(Goriounova et al., 2018) proporciona evidencia de que existe un continuo de estas propiedades celulares en toda la población humana. En el extremo superior de la distribución de puntajes de CI, las células piramidales de individuos con CI alto reciben más entradas sinápticas y pueden lograr una mayor resolución de integración sináptica procesando estas múltiples entradas sinápticas por separado y simultáneamente. Como las células son bombardeadas constantemente por una gran cantidad de señales entrantes durante la actividad cognitiva, la neurona tiene que transmitir estas múltiples entradas a la salida. Las neuronas humanas de individuos con un coeficiente intelectual más alto pueden traducir estas entradas en potenciales de acción (señal de salida de la célula) de manera mucho más eficiente, transferir más información y mantener un disparo de potencial de acción rápido en comparación con los sujetos con un coeficiente intelectual más bajo. Haier y col., 1988; Savage et al., 2018).

Finalmente, los estudios genéticos de la inteligencia también implican genes que apoyan la estructura dendrítica en la capacidad cognitiva humana. La agrupación de genes candidatos de GWAS de logro educativo en conjuntos de genes con función biológica conocida identificó conjuntos de genes implicados en la morfología de la corteza cerebral y específicamente en las dendritas y la organización de la columna dendrítica (Okbay et al., 2016). Además, la asociación genética emergente más fuerte con la inteligencia establecida por Sniekers y col. (2017) y luego replicado en una muestra mucho más grande (Coleman et al., 2019) está en una región intrónica del gen FOXO3 y su promotor. El gen FOXO3 es parte de la vía de señalización de la insulina / factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (Costales y Kolevzon, 2016). En particular, se demostró que el IGF-1 aumenta la ramificación y el tamaño dendrítico en la corteza somatosensorial primaria de la rata, específicamente en las células piramidales en las capas corticales superficiales (Niblock y col., 2000). Los niveles bajos de IGF-1 también se han asociado con una función cognitiva deficiente durante el envejecimiento (Aleman y col., 1999; Tumati et al., 2016) y una red funcional menos integrada de áreas cerebrales conectadas (Sorrentino et al., 2017). Así, las diferencias individuales en la elaboración dendrítica en las células piramidales están sujetas a control genético, van acompañadas de adaptaciones funcionales en estas células y subyacen a la variabilidad humana en la inteligencia.

¿Cómo se traducen estos hallazgos a nivel celular y genético en hallazgos a macroescala en las imágenes cerebrales? Uno de los hallazgos más sólidos en las imágenes cerebrales es que el grosor y el volumen cortical se asocian con la inteligencia (Haier y col., 2004; Colom et al., 2006, 2009; Narr y col., 2007; Choi y col., 2008; Karama et al., 2009). La reconstrucción de la columna cortical a una resolución a nanoescala muestra que el volumen cortical consiste principalmente en procesos dendríticos y axonales con un número 7 veces mayor de axones que dendritas (Kasthuri et al., 2015), solo una pequeña proporción de este volumen está ocupada por cuerpos celulares. Las dendritas y los axones son estructuras que median la plasticidad sináptica, almacenan información y continúan creciendo y cambiando durante la vida. De hecho, durante el desarrollo posnatal normal, las áreas corticales siguen un patrón similar: las dendritas muestran un crecimiento continuo que se acompaña de un aumento del volumen cortical y una disminución de las densidades neuronales (Huttenlocher, 1990). Además, las áreas corticales frontales que están más moldeadas por la edad y la experiencia muestran un curso temporal más lento de estos cambios en comparación con las áreas visuales primarias que tienen un período crítico anterior (Huttenlocher, 1990). En línea con esto

Con un desarrollo prolongado, los árboles dendríticos del lóbulo temporal humano continúan creciendo a lo largo de la madurez y la vejez. En las personas de 80 años, los árboles dendríticos son más extensos que a los 50 años, y la mayor parte de la diferencia se debe a los aumentos en el número y la longitud promedio de los segmentos terminales del árbol dendrítico. El vínculo entre el tamaño dendrítico y la cognición se enfatiza por el hecho de que en la demencia senil, los árboles dendríticos son menos extensos, en gran parte porque sus segmentos terminales son menos y más cortos (Buell y Coleman, 1979).

Además, dentro de la corteza humana, existe un gradiente de complejidad dendrítica en las áreas corticales. Las áreas de asociación de orden superior que almacenan y procesan información más compleja contienen neuronas con dendritas más grandes y complejas en comparación con las áreas sensoriales primarias. Al mismo tiempo, la densidad corporal de las células neuronales es menor en las áreas de asociación cortical en comparación con las áreas sensoriales primarias (Buell y Coleman, 1979; DeFelipe y col., 2002; Elston, 2003).

Un estudio reciente de Genç et al. (2018) utilizaron imágenes de tensor de difusión de múltiples capas para estimar la densidad dendrítica cortical parieto-frontal en relación con la cognición humana. Este estudio encontró que las puntuaciones más altas en las pruebas cognitivas se correlacionaban con valores más bajos de densidad de neuritas (Genç et al., 2018). A medida que disminuye la densidad de neuritas, van de la mano con los aumentos de la longitud de las dendritas (Huttenlocher, 1990), los resultados obtenidos por Genç et al. (2018) puede indicar que las áreas corticales parieto-frontales en individuos con mayor inteligencia tienen neuronas menos densamente empaquetadas, e implica que estas neuronas tienen dendritas más grandes. Tomando los resultados de Genç et al. (2018) y Goriounova et al. (2018) juntos sugiere que los circuitos neuronales asociados con la inteligencia superior están organizados de manera dispersa y eficiente. Las neuronas piramidales más grandes y complejas están más dispersas en el espacio cortical y ocupan un volumen cortical mayor.

CONCLUSIONES Y FUTURO PERSPECTIVAS

Las imágenes cerebrales han proporcionado la base para la investigación sobre la neurobiología de la inteligencia al señalar importantes regiones anatómicas macroscópicas funcionales y estructurales implicadas en la inteligencia: volumen y grosor general de la materia gris, integridad y función de la materia blanca en las cortezas temporal, frontal y parietal. Sin embargo, está claro que la neuroimagen en la forma actual es incapaz de proporcionar una resolución temporal y espacial suficiente para estudiar los bloques de construcción computacionales del cerebro: neuronas y contactos sinápticos.

Por otro lado, los estudios de GWAS se han centrado en el otro extremo del espectro: los genes de la inteligencia. Se logró un gran progreso aumentando el tamaño de la muestra y combinando múltiples cohortes. Los resultados muestran que el 98% de

las variantes genéticas asociadas no se codifican en proteínas funcionales y probablemente tienen una función reguladora en diferentes etapas del desarrollo neural. Sin embargo, el pequeño porcentaje de genes que producen proteínas funcionales está implicado en varias funciones neuronales, incluida la función sináptica y la plasticidad, las interacciones celulares y el metabolismo energético. Es importante destacar que la creciente base de datos de perfiles de expresión génica ha identificado la expresión de genes asociados a las principales neuronas de la corteza y el mesencéfalo: neuronas piramidales y espinosas medianas.

La neurociencia celular en tejido cerebral humano resecado puede ofrecer una nueva perspectiva. Los interesantes resultados iniciales ya han vinculado la función y estructura de las células piramidales con la inteligencia humana al revelar correlaciones positivas entre el tamaño dendrítico, la velocidad del potencial de acción y el coeficiente intelectual. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas sin respuesta.

¿Qué tipos de neuronas están implicadas en la inteligencia humana? Los avances recientes en el perfil genético de neuronas con resolución de una sola célula indican que hay alrededor de 50 tipos de células piramidales transcriptómicas en ratones y que diferentes áreas del cerebro contienen aún nuevos conjuntos de tipos transcriptómicos (Tasic et al., 2018). La información contenida en los transcriptomas vincula los tipos a la especificidad de su objetivo de largo alcance específico de la región. Lo mismo puede decirse de las neuronas espinosas del medio estriado, donde el mapa detallado de proyección de conectividad de toda la corteza cerebral permitió identificar 29 dominios funcionales distintos (Hintiryan et al., 2016). Así, tanto las neuronas piramidales como las espinosas medianas forman poblaciones muy heterogéneas, con diferentes tipos de células que tienen diferentes funciones y sus patrones de conectividad específicos con el resto del cerebro. ¿Cómo se corresponden estos tipos de células de ratón con los tipos de células humanas? ¿Cómo los diferentes tipos de células apoyan la inteligencia general y las capacidades cognitivas específicas en el cerebro humano? Las respuestas requerirán esfuerzos a gran escala que permitan el análisis de grandes números, no solo de cohortes humanas, sino también de células y tipos de células. Esto puede estar al alcance de las recientes iniciativas de colaboración a gran escala que se han iniciado en todo el mundo (Brose, 2016).

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

NG y HM conceptualizaron la revisión y redactaron el texto. NG hizo las cifras.

FONDOS

NG recibió financiación de la Organización de los Países Bajos para la Investigación Científica (NWO; subvención VENI). HM recibió financiación para este trabajo de la Organización de los Países Bajos para la Investigación Científica (NWO; subvención VICI), ERC StG " BrainSignals ", EU H2020 [Acuerdo de subvención No. 785907 (HBP SGA2)].

REFERENCIAS

Alemán, A., Verhaar, HJ, de Haan, EH, de Vries, WR, Samson, MM, Drent, ML y col. (1999). Factor de crecimiento similar a la insulina-I y función cognitiva en hombres mayores sanos. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 471–475. doi: 10.1210 / jc.84.2.471

Alnæs, D., Kaufmann, T., Doan, NT, Córdova-Palamera, A., Wang, Y., Bettella, F. y col. (2018). Asociación de la capacidad cognitiva hereditaria y la psicopatología con las propiedades de la sustancia blanca en niños y adolescentes. *Psiquiatría JAMA* 75, 287–295. doi: 10.1001 / jamapsychiatry.2017.4277

Andreassen, Carolina del Norte, Flaum, M., Swayze, V. II., O'Leary, DS, Alliger, R., Cohen, G. y col. (1993). Inteligencia y estructura cerebral en condiciones normales.

- individuos. *Soy. J. Psiquiatría* 150, 130-134. doi: 10.1176 / ajp.150.1.130
- Ardlie, KG, Deluca, DS, Segrè, AV, Sullivan, TJ, Young, TR, genómica. la expresión genotipo-tejido Gelfand, ET y col. (2015). Humano (GTEx) análisis piloto: regulación de genes multitejidos en humanos. *Ciencias* 348, 648–660. doi: 10.1126 / science.1262110
- Attwell, D. y Laughlin, SB (2001). Un presupuesto energético para señalización en la materia gris del cerebro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21, 1133-1145. doi: 10.1097 / 00004647-200110000-00001
- Barrett, P., Eysenck, HJ y Lucking, S. (1986). Tiempo de reacción e inteligencia: un estudio replicado. *Inteligencia* 10, 9–40. doi: 10.1016 / 0160-2896 (86) 90025-5
- Bathelt, J., Scerif, G., Nobre, K. y Astle, D. (2018). Blanco de todo el cerebro organización de la materia, inteligencia y logros educativos. *bioRxiv: 297713 [Preimpresión]*, doi: 10.1101 / 297713
- Beaulieu-Laroche, L., Toloza, EHS, van der Goes, M.-S., Lafourcade, M., Barnagian, D., Williams, ZM y col. (2018). Compartimentación dendrítica mejorada en neuronas corticales humanas. *Celda* 175, 643.e14–651.e14. doi: 10.1016 / j.cell.2018.08.045
- Bekkers, JM y Häusser, M. (2007). La dendrotomía dirigida revela contribuciones pasivas del árbol dendrítico a la integración sináptica y la producción neuronal. *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 104, 11447-11452. doi: 10.1073 / pnas.0701586104
- Bergen, SE, Gardner, CO y Kendler, KS (2007). Cambios relacionados con la edad en heredabilidad de los fenotipos conductuales durante la adolescencia y la edad adulta joven: un metanálisis. *Twin Res. Tarrear. Gineta* 10, 423–433. doi: 10.1375 / twin.10.3.423
- Bourgeois, JP, Goldman-Rakic, PS y Rakic, P. (1994). Sinaptogénesis en la corteza prefrontal de los monos rhesus. *Cereb. Corteza* 4, 78–96. doi: 10.1093 / cercor / 4.1.78
- Briley, DA y Tucker-Drob, EM (2013). Explicando el aumento heredabilidad de la capacidad cognitiva a lo largo del desarrollo: un metanálisis de estudios de gemelos longitudinales y de adopción. *Psychol. Sci.* 24, 1704-1713. doi: 10.1177 / 0956797613478618
- Brose, K. (2016). Neurociencia global. *Neurona* 92, 557–558. doi: 10.1016 / j.neurona.2016.10.047
- Brouwer, RM, van Soelen, ILC, Swagerman, SC, Schnack, HG, Ehli, EA, Kahn, RS y col. (2014). Las asociaciones genéticas entre la inteligencia y el grosor cortical surgen al comienzo de la pubertad. *Tarrear. Brain Mapp.* 35, 3760–3773. doi: 10.1002 / hbm.22435
- Buell, SJ y Coleman, PD (1979). Crecimiento dendrítico en el ser humano anciano cerebro y retraso del crecimiento en la demencia senil. *Ciencias* 206, 854–856. doi: 10.1126 / science.493989
- Bush, WS y Moore, JH (2012). Capítulo 11: estudios de asociación de todo el genoma. *PLoS Comput. Biol.* 8: e1002822. doi: 10.1371 / journal.pcbi.1002822
- Butcher, LM, Davis, OSP, Craig, IW y Plomin, R. (2008). Genoma Amplia exploración de asociación de locus de rasgos cuantitativos de la capacidad cognitiva general utilizando ADN agrupado y microarreglos de polimorfismo de un solo nucleótido de 500K. *Genes Brain Behav.* 7, 435–446. doi: 10.1111 / j.1601-183x.2007.00368.x
- Cain, SM y Snutch, TP (2010). Contribuciones del canal de calcio tipo T isoformas a la activación neuronal. *Canales* 4, 475–482. doi: 10.4161 / chan.4.6.14106
- Cajal, SRY (1893). Nueva concepción de la histología de los centros nerviosos. *Ana. Surg.* 18: 122. doi: 10.1097 / 00000658-189307000-00018 Carroll, JB (1993). *Habilidades cognitivas humanas: una encuesta de análisis factorial Estudios*. Nueva York, NY: Cambridge University Press.
- Choi, YY, Shamosh, NA, Cho, SH, DeYoung, CG, Lee, MJ, Lee, J.-M., et al. (2008). Múltiples bases de la inteligencia humana reveladas por el grosor cortical y la activación neural. *J. Neurosci.* 28, 10323–10329. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.3259-08.2008
- Coleman, JRI, Bryois, J., Gaspar, HA, Jansen, PR, Savage, JE, Skene, N. y col. (2019). Anotación biológica de loci genéticos asociados con la inteligencia en un metaanálisis de 87.740 individuos. *Mol. Psiquiatría* 24, 182–197. doi: 10.1038 / s41380-018-0040-6
- Colom, R., Haier, RJ, Jefe, K., Álvarez-Linera, J., Quiroga, M. Á., Shih, PC, et al. (2009). La materia gris se correlaciona con la inteligencia fluida, cristalizada y espacial: probando el modelo P-FIT. *Inteligencia* 37, 124-135. doi: 10.1016 / j.intell.2008.07.007
- Colom, R., Jung, RE y Haier, RJ (2006). Sitios cerebrales distribuidos para el factor g de inteligencia. *Neuroimagen* 31, 1359-1365. doi: 10.1016 / j.neuroimagen.2006.01.006
- Costales, J. y Kolevzon, A. (2016). El potencial terapéutico de la insulina factor de crecimiento-1 en trastornos del sistema nervioso central. *Neurosci. Biobehav. Rvdo.* 63, 207–222. doi: 10.1016 / j.neubiorev.2016.01.001
- Davies, G., Armstrong, N., Bis, JC, Bressler, J., Chouraki, V., Giddaluru, S., et al. (2015). Contribuciones genéticas a la variación en la función cognitiva general: un metanálisis de estudios de asociación de todo el genoma en el consorcio CHARGE (N = 53949). *Mol. Psiquiatría* 20, 183-192. doi: 10.1038 / mp.2014.188
- Davies, G., Marioni, RE, Liewald, DC, Hill, WD, Hagenaars, SP, Harris, SE, et al. (2016). Estudio de asociación de todo el genoma de las funciones cognitivas y el nivel educativo en el Biobanco del Reino Unido (N = 112151). *Mol. Psiquiatría* 21, 758–767. doi: 10.1038 / mp.2016.45
- Davies, G., Tenesa, A., Payton, A., Yang, J., Harris, SE, Liewald, D. y col. (2011). Los estudios de asociación de todo el genoma establecen que la inteligencia humana es altamente heredable y poligénica. *Mol. Psiquiatría* 16, 996–1005. doi: 10.1038 / mp.2011.85
- Davis, OSP, Arden, R. y Plomin, R. (2008). g en la niñez media: moderada Influencia genética y ambiental compartida utilizando diversas medidas de la capacidad cognitiva general a los 7, 9 y 10 años en una gran muestra de población de gemelos. *Inteligencia* 36, 68–80. doi: 10.1016 / j.intell.2007.01.006
- Deary, IJ, Pattie, A. y Starr, JM (2013). La estabilidad de la inteligencia desde la edad. De 11 a 90 años: la cohorte de nacimiento de Lothian de 1921. *Psychol. Sci.* 24, 2361-2368. doi: 10.1177 / 0956797613486487
- Deary, IJ, Penke, L. y Johnson, W. (2010). La neurociencia del ser humano diferencias de inteligencia. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 201–211. doi: 10.1038 / nrn2793
- Deary, IJ, Strand, S., Smith, P. y Fernandes, C. (2007). Inteligencia y logro educacional. *Inteligencia* 35, 13-21. doi: 10.1016 / j.intell.2006.02.001
- DeFelipe, J., Alonso-Nanclares, L. y Arellano, JI (2002). Microestructura del neocórtex: aspectos comparativos. *J. Neurocytol.* 31, 299–316. doi: 10.1023 / A: 1024130211265
- Deitcher, Y., Eyal, G., Kanari, L., Verhoog, MB, Atenekeg Kahou, GA, Mansvelder, HD y col. (2017). El análisis morfoelectrotónico completo muestra 2 clases distintas de neuronas piramidales L2 y L3 en la corteza temporal humana. *Cereb. Corteza* 27, 5398–5414. doi: 10.1093 / cercor / bhx226
- de la Torre-Ubieta, L., Stein, JL, Won, H., Opland, CK, Liang, D., Lu, D., et al. (2018). El paisaje dinámico de la cromatina abierta durante la neurogénesis cortical humana. *Celda* 172, 289.e18–304.e18. doi: 10.1016 / j.cell.2017.12.014
- Drachman, DA (2005). ¿Tenemos cerebro de sobra? *Neurología* 64, 2004-2005. doi: 10.1212 / 01.WNL.0000166914.38327.BB
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. y May, A. (2004). Neuroplasticidad: cambios en la materia gris inducidos por el entrenamiento. *Naturaleza* 427, 311–312. doi: 10.1038 / 427311a
- Duncan, J., Seitz, RJ, Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A. y col. (2000). A base neuronal para la inteligencia general. *Ciencias* 289, 457–460. doi: 10.1126 / ciencia.289.5478.457
- Elston, GN (2003). Corteza, cognición y la célula: nuevos conocimientos sobre el neurona piramidal y función prefrontal. *Cereb. Corteza* 13, 1124-1138. doi: 10.1093 / cercor / bhg093
- Elston, GN, Benavides-Piccione, R. y DeFelipe, J. (2001). La celda piramidal en cognición: un estudio comparativo en humanos y monos. *J. Neurosci.* 21: RC163. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.21-17-j0002.2001
- Elston, GN y Fujita, I. (2014). Desarrollo de células piramidales: posnatal espinogénesis, crecimiento dendrítico, crecimiento de axones y electrofisiología. *Parte delantera. Neuroanat.* 8:78. doi: 10.3389 / fnana.2014.00078
- Engle, RW, Tuholski, SW, Laughlin, JE y Conway, AR (1999). Laboral memoria, memoria a corto plazo e inteligencia fluida general: un enfoque de variable latente. *J. Exp. Psychol. Gen.* 128, 309–331. doi: 10.1037 / 0096-3445.128.3.309
- Escorial, S., Román, FJ, Martínez, K., Burgaleta, M., Karama, S. y Colom, R. (2015). Diferencias de sexo en la estructura neocortical y el rendimiento cognitivo: un estudio de morfometría de superficie. *Neuroimagen* 104, 355–365. doi: 10.1016 / j.neuroimagen.2014.09.035
- Eyal, G., Mansvelder, HD, de Kock, CPJ y Segev, I. (2014). Dendritas impactan las capacidades de codificación del axón. *J. Neurosci.* 34, 8063–8071. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.5431-13.2014
- Eyal, G., Verhoog, MB, Testa-Silva, G., Deitcher, Y., Benavides-Piccione, R., DeFelipe, J. y col. (2018). Neuronas piramidales corticales humanas: de espinas a picos a través de modelos. *bioRxiv: 267898 [Preimpresión]*, doi: 10.1101 / 267898

- Eyal, G., Verhoog, MB, Testa-Silva, G., Deitcher, Y., Lodder, JC, Benavides-Piccione, R., et al. (2016). Propiedades únicas de la membrana y procesamiento de señales mejorado en neuronas neocorticales humanas. *Elife* 5: e16553. doi: 10.7554 / eLife.16553
- Foverson, E., Mortensen, EL, Holm, A., Pedersen, JLM, Osler, M., y Lund, R. (2017). Posición socioeconómica a lo largo del curso de la vida y capacidad cognitiva más adelante en la vida: la importancia de considerar la capacidad cognitiva temprana. *J. Salud del envejecimiento* doi: 10.1177 / 0898264317742810 [Publicación electrónica antes de la impresión].
- Gainotti, G. (2006). Determinantes anatómicos funcionales y cognitivos de la semántica. trastornos de la memoria. *Neurosci. Biobehav. Rvdo.*30, 577–594. doi: 10.1016 / j. neuubiorev.2005.11.001
- Gaspar, HA y Breen, G. (2017). Enriquecimiento de fármacos y descubrimiento de resultados de la asociación de todo el genoma de la esquizofrenia: un enfoque de análisis y visualización. *Sci. Reps.*7: 12460. doi: 10.1038 / s41598-017-12325-3
- Geç, E., Fraenz, C., Schlüter, C., Friedrich, P., Hossiep, R., Voelkle, MC, et al. (2018). Los marcadores de difusión de densidad dendrítica y arborización en la materia gris predicen diferencias en la inteligencia. *Nat. Comun.*9: 1905. doi: 10.1038 / s41467-018-04268-8
- Gogtay, N., Giedd, JN, Lusk, L., Hayashi, KM, Greenstein, D., Vaituzis, AC, et al. (2004). Mapeo dinámico del desarrollo cortical humano durante la niñez hasta la adultez temprana. *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS*101, 8174–8179. doi: 10.1073 / pnas.0402680101
- Goriounova, NA, Heyer, DB, Wilbers, R., Verhoog, MB, Giugliano, M., Veribust, C. y col. (2018). Las neuronas piramidales humanas grandes y rápidas se asocian con la inteligencia. *Elife* 7: e41714. doi: 10.7554 / elife.41714
- Gottfredson, LS (1997). Por qué es importante g: la complejidad de la vida cotidiana. *Inteligencia* 24, 79–132. doi: 10.1016 / s0160-2896 (97) 90014-3
- Gray, JR, Chabris, CF y Braver, TS (2003). Mecanismos neuronales de general inteligencia fluida. *Nat. Neurosci.*6, 316–322. doi: 10.1038 / nn1014
- Haier, RJ, Jung, RE, Yeo, RA, Head, K, y Alkire, MT (2004). Variación estructural del cerebro e inteligencia general. *Neuroimagen* 23, 425–433. doi: 10.1016 / j.neuroimage.2004.04.025
- Haier, RJ, Jung, RE, Yeo, RA, Head, K, y Alkire, MT (2005). los neuroanatomía de la inteligencia general: cuestiones sexuales. *Neuroimagen* 25, 320–327. doi: 10.1016 / j.neuroimage.2004.11.019
- Haier, RJ, Siegel, BV Jr., Nuechterlein, KH, Hazlett, E., Wu, JC, Paek, J., et al. (1988). La tasa metabólica de la glucosa cortical se correlaciona con el razonamiento abstracto y la atención estudiada con la tomografía por emisión de positrones. *Inteligencia* 12, 199–217. doi: 10.1016 / 0160-2896 (88) 90016-5
- Hardingham, GE, Pruunsild, P., Greenberg, ME y Bading, H. (2018). Divergencia de linaje de la transcripción impulsada por la actividad y la evolución de la capacidad cognitiva. *Nat. Rev. Neurosci.*19, 9–15. doi: 10.1038 / nrn.2017.138
- Herculano-Houzel, S. (2012). El notable, aunque no extraordinario, cerebro humano como un cerebro de primate ampliado y su costo asociado. *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 109, 10661–10668. doi: 10.1073 / pnas.1201895109
- Hernández, F. y Ávila, J. (2017). Comentario: estudio de asociación de todo el genoma identifica 74 loci asociados con el logro educativo. *Parte delantera. Mol. Neurosci.* 10:23. doi: 10.3389 / fnmol.2017.00023
- Hintiryan, H., Foster, NN, Bowman, I., Bay, M., Song, MY, Gou, L., et al. (2016). El proyectoma cortico-estriatal del ratón. *Nat. Neurosci.*19, 1100–1114. doi: 10.1038 / nn.4332
- Hodgkin, AL y Huxley, AF (1952). Corrientes transportadas por sodio y iones de potasio a través de la membrana del axón gigante de Loligo. *J. Physiol.* 116, 449–472. doi: 10.1113 / jphysiol.1952.sp004717
- Hulshoff Pol, HE, Schnack, HG, Posthuma, D., Mandl, RCW, Baaré, WF, van Oel, C. y col. (2006). Contribuciones genéticas a la morfología y la inteligencia del cerebro humano. *J. Neurosci.* 26, 10235–10242. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.1312-06.2006
- Huttenlocher, PR (1990). Estudio morfométrico del cerebro humano. desarrollo de la corteza. *Neuropsicología* 28, 517–527. doi: 10.1016 / 0028-3932 (90) 90031-i
- Jacobs, B., Schall, M., Prather, M., Kapler, E., Driscoll, L., Baca, S. y col. (2001). Variación regional dendrítica y de la columna vertebral en la corteza cerebral humana: un estudio cuantitativo de Golgi. *Cereb. Corteza* 11, 558–571. doi: 10.1093 / cercor / 11.6.558
- Jung, RE y Haier, RJ (2007). La teoría de la integración parieto-frontal (P-FIT) de inteligencia: evidencia convergente de neuroimagen. *Behav. Brain Sci.*30, 135–154; discusión 154–187. doi: 10.1017 / s0140525x07001185
- Kalmbach, BE, Buchin, A., Long, B., Close, J., Nandi, A., Miller, JA y col. (2018). Los canales h contribuyen a las propiedades de membrana intrínsecas divergentes de neuronas piramidales supragranulares en la corteza cerebral humana frente a la de ratón. *Neurona* 100, 1194.e5–1208.e5. doi: 10.1016 / j.neuron.2018.10.012
- Kann, O. y Kovács, R. (2007). Mitocondrias y actividad neuronal. *Soy. J. Physiol. Cell Physiol.*292, C641 – C657. doi: 10.1152 / ajpcell.00222.2006
- Karama, S., Ad-Dab'bagh, Y., Haier, RJ, Deary, IJ, Lyttelton, OC, Lepage, C., et al. (2009). Asociación positiva entre la capacidad cognitiva y el grosor cortical en una muestra representativa de EE.UU. de jóvenes sanos de 6 a 18 años. *Inteligencia* 37, 145–155. doi: 10.1016 / s1053-8119 (09) 70678-0
- Kasthuri, N., Hayworth, KJ, Berger, DR, Schalek, RL, Conchello, JA, Knowles-Barley, S. y col. (2015). Reconstrucción saturada de un volumen de neocorteza. *Celda* 162, 648–661. doi: 10.1016 / j.cell.2015.06.054
- Kramvis, I., Mansvelder, HD y Meredith, RM (2018). Vida neuronal después Muerte: registros electrofisiológicos de neuronas en tejido cerebral humano adulto obtenidos mediante resección quirúrgica o autopsia. *Handb. Clin. Neurol.*150, 319–333. doi: 10.1016 / b978-0-444-63639-3.00022-0
- Lam, M., Trampush, JW, Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, DC, et al. (2017). El metanálisis cognitivo de GWAS a gran escala revela la expresión neuronal específica de tejido y posibles dianas de fármacos nootrópicos. *Rep. Celular* 21, 2597–2613. doi: 10.1016 / j.celrep.2017.11.028
- Lüders, E., Steinmetz, H. y Jäncke, L. (2002). Tamaño del cerebro y gris volumen de materia en el cerebro humano sano. *Neurinforme* 13, 2371–2374. doi: 10.1097 / 00001756-200212030-00040
- Magistretti, PJ y Allaman, I. (2015). Una perspectiva celular sobre la energía cerebral metabolismo e imagen funcional. *Neurona* 86, 883–901. doi: 10.1016 / j.neurona.2015.03.035
- Manger, PR, Spocter, MA y Patzke, N. (2013). Las evoluciones de grandes tamaño del cerebro en los mamíferos: el 'cuarteto club de más de 700 gramos'. *Brain Behav. Evol.* 82, 68–78. doi: 10.1159 / 000352056
- McDaniel, M. (2005). Las personas de cerebro grande son más inteligentes: un metaanálisis de la relación entre *en vivo* volumen e inteligencia del cerebro. *Inteligencia* 33, 337–346. doi: 10.1016 / j.intell.2004.11.005
- Mohan, H., Verhoog, MB, Doreswamy, KK, Eyal, G., Aardse, R., Lodder, BN, et al. (2015). Arquitectura dendrítica y axonal de neuronas piramidales individuales a través de capas de neocorteza humana adulta. *Cereb. Corteza* 25, 4839–4853. doi: 10.1093 / cercor / bhv188
- Molnár, G., Olah, S., Komlósi, G., Füle, M., Szabadics, J., Varga, C., et al. (2008). Eventos complejos iniciados por picos individuales en la corteza cerebral humana. *PLoS Biol.* 6: e222. doi: 10.1371 / journal.pbio.0060222
- Mortensen, HS, Pakkenberg, B., Dam, M., Dietz, R., Sonne, C., Mikkelsen, B., et al. (2014). Relaciones cuantitativas en la neocorteza delfinada. *Parte delantera. Neuroanat.*8: 132. doi: 10.3389 / fnana.2014.00132
- Muetzel, RL, Mous, SE, van der Ende, J., Blanken, LME, van der Lugt, A., Jaddoe, VVW y col. (2015). Integridad de la materia blanca y rendimiento cognitivo en niños en edad escolar: un estudio de neuroimagen basado en la población. *Neuroimagen* 119, 119–128. doi: 10.1016 / j.neuroimage.2015.06.014
- Narr, KL, Woods, RP, Thompson, PM, Szeszkó, P., Robinson, D., Dimtcheva, T. y col. (2007). Relaciones entre el coeficiente intelectual y el espesor de la materia gris cortical regional en adultos sanos. *Cereb. Corteza* 17, 2163–2171. doi: 10.1093 / cercor / bhl125
- Niblock, MM, Brunso-Bechtold, JK y Riddle, DR (2000). Similar a la insulina el factor de crecimiento I estimula el crecimiento dendrítico en la corteza somatosensorial primaria. *J. Neurosci.* 20, 4165–4176. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.20-11-04165.2000
- Coordinadores de recursos del NCBI. (2017). Recursos de la base de datos del Nacional Centro de Información Biotecnológica. *Ácidos nucleicos Res.* 46, D8 – D13. doi: 10.1093 / nar / gkx1095
- Ohtani, T., Nestor, PG, Bouix, S., Saito, Y., Hosokawa, T. y Kubicki, M. (2014). Contribuciones del blanco frontal medial y de la materia gris a la inteligencia general. *Más uno* 9: e112691. doi: 10.1371 / journal.pone.0112691
- Okbay, A., Beauchamp, JP, Fontana, MA, Lee, JJ, Pers, TH, Rietveld, CA, et al. (2016). El estudio de asociación de todo el genoma identifica 74 loci asociados con el logro educativo. *Naturaleza* 533, 539–542. doi: 10.1038 / naturaleza 17671
- Pakkenberg, B. y Gundersen, HJ (1997). Número de neuronas neocorticales en humanos: efecto del sexo y la edad. *J. Comp. Neurol.*384, 312–320. doi: 10.1002 / (sici) 1096-9861 (19970728) 384: 2 <312 :: aid-cne10> 3.3.co; 2-g
- Penke, L., Maniega, SM, Bastin, ME, Valdés Hernández, MC, Murray, C., Royle, NA y col. (2012). Integridad del tracto de materia blanca del cerebro como base neuronal para la inteligencia general. *Mol. Psiquiatría* 17, 1026–1030. doi: 10.1038 / mp.2012.66

- Pennis, E. (2011). La biología de los genomas. El riesgo de enfermedad se relaciona con la regulación genética. *Ciencias* 332, 1031-1031. doi: 10.1126 / science.332.6033.1031
- Pietschnig, J., Penke, L., Wicherts, JM, Zeiler, M. y Voracek, M. (2015). Metaanálisis de asociaciones entre el volumen del cerebro humano y las diferencias de inteligencia: ¿qué tan fuertes son y qué significan? *Neurosci. Biobehav. Rvdo.* 57, 411-432. doi: 10.1016 / j.neubiorev.2015.09.017
- Plomin, R. y Deary, IJ (2015). Diferencias de genética e inteligencia: cinco hallazgos especiales. *Mol. Psiquiatría* 20, 98-108. doi: 10.1038 / mp.2014.105
- Plomin, R. y von Stumm, S. (2018). La nueva genética de la inteligencia. *Nat. Rvdo. Geneta.* 19, 148-159. doi: 10.1038 / nrg.2017.104
- Posthuma, D., de Geus, EJC, Baaré, WFC, Hulshoff Pol, HE, Kahn, RS, y Boomsma, DI (2002). La asociación entre volumen cerebral e inteligencia es de origen genético. *Nat. Neurosci.* 5, 83-84. doi: 10.1038 / nn 0202-83
- Posthuma, D., de Geus, EJ y Boomsma, DI (2001). Velocidad de percepción y El coeficiente intelectual está asociado a través de factores genéticos comunes. *Behav. Geneta.* 31, 593-602. doi: 10.1023 / A: 1013349512683
- Ritchie, SJ, Bastin, YO, Tucker-Drob, EM, Maniega, SM, Engelhardt, LE, Cox, SR y col. (2015). Cambios acoplados en la microestructura de la materia blanca del cerebro y la inteligencia fluida en la edad adulta. *J. Neurosci.* 35, 8672-8682. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.0862-15.2015
- Ryman, SG, Yeo, RA, Witkiewitz, K., Vakhtin, AA, van den Heuvel, M., de Reus, M. y col. (2016). La eficiencia de la materia gris fronto-parietal y la materia blanca predicen diferencialmente la inteligencia en machos y hembras. *Tararear. Brain Mapp.* 37, 4006-4016. doi: 10.1002 / hbm.23291
- Salinas, E. y Sejnowski, TJ (2001). Actividad neuronal correlacionada y la flujo de información neuronal. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 539-550. doi: 10.1038 / 350 86012
- Savage, JE, Jansen, PR, Stringer, S., Watanabe, K., Bryois, J., de Leeuw, CA, et al. (2018). El metanálisis de asociación de todo el genoma en 269.867 individuos identifica nuevos vínculos genéticos y funcionales con la inteligencia. *Nat. Geneta.* 50, 912-919. doi: 10.1038 / s41588-018-0152-6
- Scholtens, LH, Schmidt, R., de Reus, MA y van den Heuvel, MP (2014). Vinculación de la organización analítica de gráficos de macroescala con la neuroarquitectónica de microescala en el conectoma de macacos. *J. Neurosci.* 34, 12192-12205. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.0752-14.2014
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2006). Capacidad intelectual y desarrollo cortical en niños y adolescentes. *Naturaleza* 440, 676-679. doi: 10.1038 / nature04513
- Silva, AJ, Kogan, JH, Frankland, PW y Kida, S. (1998). CREB y memoria. *Annu. Rev. Neurosci.* 21, 127-148. doi: 10.1146 / annurev.neuro.21.1.127
- Smith, SL, Smith, IT, Branco, T. y Häusser, M. (2013). Picos dendríticos mejorar la selectividad del estímulo en las neuronas corticales *en vivo*. *Naturaleza* 503, 115-120. doi: 10.1038 / nature12600
- Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, PR, Coleman, JRI, Krapohl, E., et al. (2017). El metanálisis de asociación de todo el genoma de 78.308 individuos identifica nuevos loci y genes que influyen en la inteligencia humana. *Nat. Geneta.* 11: 201. doi: 10.1038 / ng.3869
- Sorrentino, P., Nieboer, D., Twisk, JWR, Stam, CJ, Douw, L. y Hillebrand, A. (2017). La jerarquía de las redes cerebrales está relacionada con el factor de crecimiento de la insulina 1 en una gran cohorte saludable de mediana edad: un estudio exploratorio de magnetoencefalografía. *Conexión cerebral* 7, 321-330. doi: 10.1089 / cerebro.2016.0469
- Spearman, C. (1904). "Inteligencia general", determinada objetivamente y Medido. *Soy. J. Psychol.* 15, 201-292. doi: 10.2307 / 1412107
- Tasic, B., Yao, Z., Graybiel, LT, Smith, KA, Nguyen, TN, Bertagnolli, D., et al. (2018). Tipos de células transcriptómicas compartidas y distintas en áreas neocorticales. *Naturaleza* 563, 72-78. doi: 10.1038 / s41586-018-0654-5
- Testa-Silva, G., Verhoog, MB, Goriounova, NA, Loebel, A., Hjorth, J., Baayen, JC y col. (2010). Las sinapsis humanas muestran una amplia ventana temporal para la plasticidad dependiente de la sincronización de los picos. *Parte delantera. Synaptic Neurosci.* 2:12. doi: 10.3389 / fnsyn.2010.00012
- Testa-Silva, G., Verhoog, MB, Linaro, D., de Kock, CPJ, Baayen, JC, Meredith, RM y col. (2014). Comunicación sináptica de gran ancho de banda y seguimiento de frecuencia en la neocorteza humana. *PLoS Biol.* 12: e1002007. doi: 10.1371 / journal.pbio.1002007
- Thompson, PM, Cannon, TD, Narr, KL, van Erp, T., Poutanen, VP, Huttunen, M. y col. (2001). Influencias genéticas en la estructura del cerebro. *Nat. Neurosci.* 4, 1253-1258. doi: 10.1038 / nn758
- Trampush, JW, Yang, MLZ, Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, DC, et al. (2017). El metanálisis de GWAS revela nuevos loci y correlatos genéticos para la función cognitiva general: un informe del consorcio COGENT. *Mol. Psiquiatría* 22, 336-345. doi: 10.1038 / mp.2016.244
- Tumati, S., Burger, H., Martens, S., van der Schouw, YT y Aleman, A. (2016). Asociación entre la cognición y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 en suero en hombres de mediana edad y mayores: un estudio de seguimiento de 8 años. *Más uno* 11: e0154450. doi: 10.1371 / journal.pone.0154450
- van den Heuvel, MP, Scholtens, LH, Feldman Barrett, L., Hilgetag, CC y de Reus, MA (2015). Uniendo la citoarquitectónica y la conectómica en la corteza cerebral humana. *J. Neurosci.* 35, 13943-13948. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.2630-15.2015
- Vasile, F., Dossi, E. y Rouach, N. (2017). Astroцитos humanos: estructura y funciones en el cerebro sano. *Estructura cerebral. Funct.* 222, 2017-2029. doi: 10.1007 / s00429-017-1383-5
- Vein, AA y Maat-Schieman, MLC (2008). Cerebros rusos famosos: intentos históricos de comprender la inteligencia. *Cerebro* 131, 583-590. doi: 10.1093 / cerebro / awm326
- Verhoog, MB, Goriounova, NA, Obermayer, J., Stroeder, J., Hjorth, JJJ, Testa-Silva, G. y col. (2013). Mecanismos subyacentes a las reglas de plasticidad asociativa en sinapsis neocorticales de humanos adultos. *J. Neurosci.* 33, 17197-17208. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.3158-13.2013
- Verhoog, MB, Obermayer, J., Kortleven, CA, Wilbers, R., Wester, J., Baayen, JC y col. (2016). Control colinérgico de capas específicas de la plasticidad sináptica cortical humana y de ratón. *Nat. Comun.* 7: 12826. doi: 10.1038 / ncomms12826
- Vernon, P. (1983). Velocidad de procesamiento de la información e inteligencia general. *Inteligencia* 7, 53-70. doi: 10.1016 / 0160-2896 (83) 90006-5
- Vetter, P., Roth, A. y Häusser, M. (2001). Propagación de potenciales de acción en las dendritas depende de la morfología dendrítica. *J. Neurophysiol.* 85, 926-937. doi: 10.1152 / jn.2001.85.2.926
- Volkow, ND, Wise, RA y Baler, R. (2017). El sistema de motivo de la dopamina: implicaciones para la adicción a las drogas y la comida. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 741-752. doi: 10.1038 / nrn.2017.130
- Yang, W., Liu, P., Wei, D., Li, W., Hitchman, G., Li, X. y col. (2014). Hembras y los machos dependen de diferentes regiones corticales en la capacidad de razonamiento de matrices de cuervo: evidencia de un estudio de morfometría basado en vóxeles. *Más uno* 9: e93104. doi: 10.1371 / journal.pone.0093104
- Yu, C., Li, J., Liu, Y., Qin, W., Li, Y., Shu, N. y col. (2008). materia blanca Integridad e inteligencia del tracto en pacientes con retraso mental y adultos sanos. *Neuroimagen* 40, 1533-1541. doi: 10.1016 / j.neuroimage.2008.01.063
- Zabaneh, D., Krapohl, E., Gaspar, HA, Curtis, C., Lee, SH, Patel, H. y col. (2018). Un estudio de asociación de todo el genoma para una inteligencia extremadamente alta. *Mol. Psiquiatría* 23, 1226-1232. doi: 10.1038 / mp.2017.121
- Zeng, H., Shen, EH, Hohmann, JG, Oh, SW, Bernard, A., Royall, JJ, et al. (2012). El perfil de genes de resolución celular a gran escala en el neocórtex humano revela firmas moleculares específicas de la especie. *Celda* 149, 483-496. doi: 10.1016 / j.celda.2012.02.052

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Copyright © 2019 Goriounova y Mansvelder. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de atribución Creative Commons (CC BY). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acredite al autor (es) original (es) y al propietario (es) de los derechos de autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.