

GENÉTICA Y EPIGENÉTICA: YO SOY YO Y MI CIRCUNSTANCIA

CARLOS VICENTE CÓRDOBA

Académico Correspondiente

Excmo. Sr. Director de la Real Academia de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes de Córdoba, Excmo. Sr. Presidente del Instituto de Andalucía, Sras. y Sres. Académicos, Sras. y Sres.

Siendo un adolescente, alumno del Colegio Cervantes, cuando salía de clase a las siete de la tarde, sábados incluidos, solía ir a encontrarme con mi padre, que jugaba su partida de dominó en la calle María Cristina, para después volver juntos a casa. Tenía dos rutas alternativas. Bien tomaba por la calle Conde de Cárdenas, con una parada obligada en Radiotecnica, en la que D. Aniceto López, padre, aliviaba con su amena charla y sus amplios saberes mi cansancio de tan larga jornada escolar, bien cogía por la calleja del Reloj para tomar después Ambrosio de Morales y desembocar en la calle Nueva, justo frente por frente con María Cristina. En esta segunda ocasión, debo confesar que siempre hacía una parada frente al noble portal de la Real Academia de Córdoba. Había algo en aquel portalón que me subyugaba y no era la madera pulida y brillante de su puerta, ni sus bruñidos bronces, ni siquiera el tímpano triangular, roto por un escueto balcón. Era más bien algo orgánico, consustancial con su propia naturaleza de templo del saber, mi convencimiento de que entre sus muros se guardaban dos de las cosas más apreciadas que un hombre puede poseer: la verdad, porque te hace libre, y la belleza, porque te hace bueno. Es evidente que en aquella lejana edad nunca me planteé que ésta pudiese llegar a ser mi casa algún día y si por casualidad lo hubiese pensado, lo hubiera tomado como una vana pretensión, un desvarío irrealizable, los sueños de la sinrazón. Hoy, sin embargo, me habéis aceptado entre vosotros. No sé muy bien qué méritos habréis visto en mí o en mi historia, aparte de la pura amistad, para haber hecho la propuesta y haberla defendido con éxito, pero solo puedo estarle agradecido a mi destino, que me ha permitido conocerlos. Muchísimas gracias a los Sres. D. Manuel Pineda Priego, D. Aniceto López Fernández y D. José Roldán Cañas por su propuesta y su defensa, por su afecto. Muchísimas gracias al Excmo. Sr. D. Joaquín Criado Costa, por aceptarla y apoyarla, siendo Director de esta Institución y al Excmo. Sr. D. José Cosano Moyano, su actual Director, por recibirme. Muchísimas gracias a todos. Espero estar a la altura de las circunstancias y poder demostrar lo mucho que me ilusiona pertenecer a esta Alta Institución.

RESUMEN

En 1914 publicaba D. José Ortega y Gasset su libro “Meditaciones del Quijote” en el cual afirmaba: “Yo soy yo y mi circunstancia y si no la salvo a ella no me salvo yo”. El fondo científico del “yo soy yo y mi circunstancia” fue definido por Waddington al definir la Epigenética como el estudio de las interacciones causales entre los genes y sus productos

que dan lugar al fenotipo. Dicho de otra forma, durante el desarrollo y el ciclo vital de cada individuo pueden darse cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del DNA.

Estos cambios consisten en modificaciones del DNA, modificaciones de las histonas y producción de RNAs no mensajeros y, por tanto, no codificantes. Las modificaciones del DNA consisten en la metilación en el C5 de la citosina en las llamadas islas CpG, regiones genómicas de entre 300 y 3.000 pares de bases con alto contenido en citosina (C) y guanina (G) contiguas. Las islas metiladas, si permanecen, reclutan represores de la transcripción que, al unirse a ellas, impiden la transcripción del gen en anexo. Las islas metiladas también reclutan desacetilasas y metilasas de histonas, las cuales pueden regular a su vez la expresión genética. Las histonas que recubre el DNA pueden también sufrir modificaciones post-traduccionales consistentes en acetilación, metilación y fosforilación de histona H3 en su grupo ϵ -amino (no involucrado en el enlace peptídico) de un resto lisina localizado en las colas amino terminales. En este estado conformacional, la histona recubre al DNA haciéndolo inaccesible a la maquinaria de la transcripción. Por último, los sRNAs (“*small RNA*”) son pequeños RNAs no codificantes (ncRNAs) que actúan como RNAs de interferencia, silenciando la traducción de proteínas específicas.

Estas modificaciones, condicionadas por factores ambientales, son perdurables y transmisibles, y afectan al desarrollo emocional del individuo, al desarrollo de los centros cerebrales encargados de la percepción, la memoria, las relaciones causa-efecto y la gestión de las emociones. Por ello, la personalidad final de un individuo viene condicionada, no solo por su genoma, lo que anularía el libre albedrío, sino por las modificaciones epigenéticas de su genoma que acumula durante toda su vida. Hoy día se conocen muchos genes, implicados en el desarrollo del cerebro, sometidos a regulación

epigenética, como los implicados en el tamaño de la corteza cerebral, en la vía apoptótica durante la proliferación neural, en las vías de señalización WNT, en la codificación para una proteína esencial en la organización de las estructuras anteriores durante el desarrollo cerebral, en el control del tamaño cerebral, y en la especificidad de las estructuras ventrales del sistema nervioso central, directamente implicadas en la gestión de la experiencia acumulada.

ABSTRACT

In 1914 Don Jose Ortega y Gasset published his book "Meditations of Don Quixote" in which he affirmed: "I am me and my circumstance and if I do not save her I do not save myself." The scientific background of "I am me and my circumstance" was defined by Waddington as Epigenetics, the study of causal interactions between genes and their products that give rise to the phenotype. In other words, during the development and the life cycle of each individual, there may be inheritable changes in gene function that occur without a change in DNA sequence.

These changes consist of DNA modifications, histone modifications, and production of non-messenger RNAs and, therefore, non-coding RNAs. DNA modifications consist of cytosine C5-methylation in the so-called CpG islands, genomic regions composed by 300-3,000 base pairs with high content of contiguous cytosine (C) and guanine (G). Methylated islands, if they remain, recruit repressors of transcription, which, when joined, prevent the expression of the gene in annex. Methylated islands also recruit histone deacetylases and methylases, which in turn can regulate gene expression. The histones that overlap the DNA may also undergo post-translational modifications consisting of acetylation, methylation and phosphorylation of histone H3 in its ϵ -amino

group (not involved in the peptide bond) of a lysine residue located in the amino terminal tails. In this conformational state, the histone overlies the DNA making it inaccessible to the transcription machinery. Finally, sRNAs (small RNAs) are small non-coding RNAs (ncRNAs) that act as interference RNAs, silencing the translation of specific proteins.

These changes, conditioned by environmental factors, are enduring and transmissible, affecting the emotional development of the individual, the development of brain centers responsible for perception, memory, cause-effect relationships and the management of emotions. Therefore, the final personality of an individual is conditioned, not only by its genome, which would cancel its freedom, but by the epigenetic modifications of its genome that accumulate throughout his life. Many genes are now known to be involved in the development of the brain, undergoing epigenetic changes, such as those involved in cerebral cortex size, in the apoptotic pathway during neural proliferation, in WNT signaling pathways, in coding for an essential protein in the organization of anterior structures during brain development, in controlling brain size, and in the specificity of ventral structures of the central nervous system, directly involved in the management of accumulated experience.

Palabras clave: Epigenética, DNA, histonas, siRNA, amígdala, hipotálamo, memoria, emociones, personalidad

Key words: Epigenetic, DNA, histones, siRNA, amygdala, hypothalamus, memory, emotions, personality.

En 1914 publicaba D. José Ortega y Gasset su libro “Meditaciones del Quijote” en el cual dejó plasmado un pensamiento premonitorio que, con el tiempo, se convertiría en una cita obligada: “Yo soy yo y mi circunstancia y si no la salvo a ella no me salvo yo”, cuyo uso y abuso cotidiano redujo a la primera oración. Esto, que hoy posee un trasfondo científico claro, distaba en su origen de tener esa lectura, sobre todo si consideramos que, en el desarrollo filosófico de Ortega, su pensamiento se hallaba inmerso en la fenomenología de Husserl y, por tanto, trataba de extraer la auténtica naturaleza del objeto despojándola previamente de cualquier condicionante político, social, religioso, emocional o científico que la enmascarase. Tampoco la ciencia brillaba por aquel entonces en nuestro país, oscilante entre la mística y la anarquía. Se jugaba a la pura abstracción, haciendo buena la frase, también famosa, de Unamuno: “¡Que inventen ellos!”, frase que hoy podríamos incluso matizar con un punto de pretenciosa egolatría: “Nosotros pensamos, que inventen ellos”. Y efectivamente, ellos iban inventando, descubriendo. En el mismo año, 1914, el científico alemán Robert Feulgen halló que el DNA tenía una atracción inusitadamente fuerte por un colorante rojo llamado fucsina, lo que permitió localizar el material hereditario en los cromosomas de todas las células.

El fondo científico del “yo soy yo” vino de la mano, primeramente, de Mendel, con el enunciado de sus famosas leyes de la herencia, publicadas en 1866 en un folleto de escasa difusión y redescubiertas bastantes años más tarde por De Vries, Tschermak y Correns en 1900. Pero, ¿a quién podrían importarles unos guisantes? El fondo científico del “yo soy yo y mi circunstancia” precisó de 42 años más, fecha en que Waddington acuñó el término Epigenética, definida en dos artículos simultáneos, publicados uno en la revista Nature y el segundo en el número 1 de la revista Endeavour, como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo”. Hoy podríamos redefinirla como “el estudio de cambios heredables en

la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del DNA”. Dicho de otra forma, el ambiente en el que se desarrolla nuestra vida difícilmente podría modificar nuestro genotipo, pero podría cambiar sus pautas de expresión, habría que precisar si de una manera temporal o permanente y transmisible.

1. MECANISMOS MOLECULARES DE LA EPIGÉNESIS

Los mecanismos mediante los cuales el ambiente puede influir en la expresión de los genes han sido investigados en profundidad y se conoce con bastante exactitud su naturaleza. Pero antes conviene hacer unas precisiones. La molécula completa de DNA de una sola célula mide alrededor de 2 metros de longitud cuando está totalmente desplegada. Si en el cuerpo humano existen alrededor de 50 mil millones de células y cada una posee un DNA de 2 metros de longitud, la longitud total del DNA contenido en ese cuerpo es de 10^{11} m, o lo que es igual, 100 millones de kilómetros, la distancia que media entre la Tierra y Marte en su oposición en afelio, aproximadamente 102 millones de Km. Este material hereditario debe empaquetarse en un núcleo cuyo diámetro varía entre 6 y $10\ \mu\text{m}$, es decir 10^{17} veces menor (un trillón de veces menor) que la longitud de todo nuestro DNA extendido. La solución arquitectónica seleccionada por el proceso evolutivo para obviar este enorme problema ha consistido en enrollar la molécula de DNA alrededor de unas proteínas, llamadas histonas, formando una especie de ovillo altamente compacto que recibe el nombre de cromatina. Pero no solo es una cuestión de tamaño. La cromatina también constituye un sistema de catalogación de los genes contenidos en nuestro genoma. Lejos de ser una estructura uniforme, la cromatina consta de diferentes regiones con diseños heterogéneos, desde más compactos (heterocromatina) hasta más laxos (eucromatina). Las histonas, por tanto, intervienen en el “empaquetamiento” y “desempaquetamiento” selectivo de diferentes regiones del genoma en respuesta a señales celulares específicas. El proceso de "relajación" de la “cromatina” es crucial, por ejemplo,

para la expresión o represión de la información codificada por los genes. Hoy sabemos que la modificación del empaquetamiento de la cromatina tiene consecuencias precisas para la función del DNA y que ésta viene determinada por las histonas. Sus modificaciones químicas, la posición relativa de estas modificaciones en las histonas y la interacción con complejos moleculares remodeladores de la cromatina son esenciales para el funcionamiento celular. Adicionalmente, estudios recientes sugieren que el RNA juega también un papel regulador importante, dado que podría determinar diferentes niveles de compactación en la cromatina. De este modo, las histonas de la cromatina deben ser concebidas como polímeros dinámicos que catalogan nuestro genoma, capaces de transmitir señales al DNA, señales que determinarán qué genes deben ser expresados en respuesta a particulares condiciones ambientales externas.

La epigenénesis, como se ha dicho antes, es un proceso celular normal que regula la expresión génica, y, por tanto, regula de qué proteínas dispone la célula en cada momento de su vida. Esta regulación puede ser a corto o largo plazo y para ello existen tres grandes pautas epigenéticas: modificaciones del DNA, modificaciones de las histonas y producción de RNAs no mensajeros y, por tanto, “no codificantes”.

1.1. Modificaciones del DNA: Metilación de las islas CpG.

Las islas CpG son regiones genómicas de entre 300 y 3.000 pares de bases con alto contenido en citosina (C) y guanina (G) contiguas, susceptibles de ser metiladas en el C5 de la citosina. Están situadas en la región 5' de la cadena, cercanas a los promotores de la mayoría de los genes humanos (70%). En el resto de los mamíferos la incidencia de las islas es considerablemente menor (sólo 40%). Este hecho parece apoyar la idea de que las islas CpG han jugado un papel definitivo en el desarrollo de la especie humana. Aunque la mayoría de estas islas son adyacentes a genes constitutivos, también algunos genes reguladores las poseen (Hamby et al., 2008).

Su número no es muy alto, lo que explicaría su especificidad teleonómica, término ideado por Jacques Monod (1970) para referirse a la calidad de aparente propósito y de orientación a objetivos de las estructuras y funciones de los organismos vivos, la cual deriva de su historia y de su adaptación evolutiva para el éxito reproductivo. La citosina metilada se confunde, frecuentemente, con la timina durante la replicación del DNA, confusión que produce mutaciones que las hacen desaparecer progresivamente y, con ellas, las islas CpG. Las islas metiladas, si permanecen, reclutan represores de la transcripción, tales como MeCP2 (*methyl-CpG binding protein*) que, al unirse a ellas, impiden la transcripción del gen anexo. Asimismo, todo parece indicar que las islas también reclutan desacetilasas y metilasas de histonas, las cuales pueden regular a su vez la expresión genética (Hamby et al., 2008).¹

1.2. Modificación postraduccionaL de histonas

La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consiste en 146 pares de bases de DNA enrolladas sobre un complejo proteico formado por un octámero de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. Estas proteínas contienen un dominio globular y dos extremos, carboxilo y amino terminales, desplegados en forma de cola. La cola amino terminal sufre modificaciones post-traduccionales por acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinización, etc (Turner, 2007). La modificación más estudiada es la

¹ Las enzimas encargadas de la metilación de estas islas se denominan DNA metil transferasas, de las que se conocen tres: DNMT1, DNMT3a y DNMT3b. La primera de ellas, DNMT1, tiene una alta especificidad por las citosinas ya metiladas, catalizando la derivatización de citosinas de la otra hebra. Se le denomina metilasa de mantenimiento, dado que actúa durante la replicación del DNA para mantener la metilación constitutiva y, por lo tanto, es la responsable del mantenimiento de las islas. DNMT1 juega un papel muy importante en la impronta de genes (la impronta genética o "imprinting" es un fenómeno genético por el que ciertos genes son expresados de un modo específico que depende del sexo del progenitor) y en la inactivación de uno de los cromosomas X en la mujer, así como en el desarrollo embrionario. La misión de las DNMT3a y DNMT3b es diferente, ya que realizan la metilación *de novo*, es decir, metilan citosinas no metiladas previamente, lo que les adjudica el papel de responsables del silenciamiento de genes producido por influencia del ambiente (Jaenisch and Bird, 2008, Wu and Sun, 2006).

acetilación de la histona H3 en su grupo ϵ -amino (no involucrado en el enlace peptídico) de un resto lisina localizado en las colas amino terminales. Los grupos amino libres de la lisina tienen una carga positiva ($-\text{NH}_3^+$) que crea puentes iónicos con las cargas negativas de los sustituyentes fosfato del DNA. En este estado conformacional, la histona recubre al DNA haciéndolo inaccesible a la maquinaria de la transcripción. Sin embargo, si la lisina es acetilada, el enlace amida correspondiente suprime la carga del grupo amino, lo que permite la “apertura” de la cromatina y la transcripción del gen o genes implicados. Los puentes amino-fosfato también colaboran en la cohesión de los nucleosomas, por lo que la acetilación contribuye a su relajación y, por consiguiente, a la accesibilidad de los genes a la maquinaria de la transcripción. De hecho, las histonas acetiladas reclutan, a su vez, factores de transcripción, lo que aumenta la eficiencia del proceso. Las acetilaciones están catalizadas por histona acetil transferasas (HATs), mientras que las desacetilaciones están catalizadas por histona desacetilasas (HDACs).

Las histonas también pueden ser modificadas por metilación de los mismos residuos lisina, aunque los resultados de esta metilación son más complejos que los descritos para la acetilación. En efecto, en algunos casos la metilación conduce a la activación de la transcripción, mientras que en otros se produce el silenciamiento de gen. Es más, un solo residuo de lisina puede estar mono, di o trimetilado y, en cada caso, significar activación o inhibición de la transcripción.

1.3. Papel regulador de los sRNA

Los sRNAs (“*small RNA*”) son pequeños RNAs no codificantes (ncRNAs) que actúan como RNAs de interferencia, silenciando la traducción de proteínas específicas. Existen tres clases de sRNAs que intervienen en fenómenos de silenciamiento (Zamore

and Haley, 2005; Moazed, 2009): los siRNAs (“*small interference RNA*”), los miRNAs (microRNA) y los piRNAs (sRNA que interaccionan con PIWI).

Los más conocidos son los siRNA, ya que son ampliamente utilizados en el silenciamiento de genes con fines experimentales. Están constituidos por 20-25 pares de bases que derivan del procesamiento de transcritos no codificantes de doble cadena por una ribonucleasa tipo III denominada *DICER* (Kim et al., 2009). Una vez procesados, se unen a los complejos RISC citoplasmáticos (*RNA-induced silencing complex*) o RITS nucleares (*RNA-induced transcriptional silencing*). El componente activo del complejo RISC es una proteína de la familia de las endonucleasas denominadas Argonautas (Ago), que cortan la hebra de mRNA diana complementaria al siRNA que está asociado a RISC. Como los fragmentos producidos por DICER son de doble hebra, en teoría ambas hebras podrían producir un siRNA funcional. Sin embargo, sólo una de las dos hebras (la antisentido), denominada hebra líder, se une a la proteína Argonauta y dirige el proceso de degradación del mRNA complementario. La otra hebra, denominada hebra pasajera, es degradada durante el proceso de activación de RISC. La hebra líder reconoce a su complementaria entre los mRNA que se hayan transcrito previamente y los degrada (Slomi and Slomi, 2009). De esta manera, estos mRNA nunca llegan a traducirse, lo que da como resultado una disminución de la proteína correspondiente. Además, también pueden realizar silenciamientos permanentes de genes mediante la unión a la proteína argonauta y el reclutamiento de la HDACs y DNMTs.²

Los miRNAs se sintetizan de la misma manera que los siRNA, a partir de transcritos de doble cadena, y son reclutados por la proteína argonauta. Sin embargo, su

² El complejo de RITS está formado por la proteína Chp1, que contiene un cromodominio, la proteína GW Tas3, y la argonauta Ago1, que acompleja un siRNA. Chp1 se une con muy alta afinidad a la histona metilada H3K9 mientras que los RNAs transcritos son la diana de Ago1 vía su unión con sRNA. La proteína Tas3 proporciona el esqueleto del complejo RITS, uniéndose a Chp1 a través de su dominio N-terminal y a Ago1 a través de su dominio GW (Schalch et al., 2012)

mecanismo de acción es aún más complejo, dado que no sólo pueden inducir la degradación de mRNAs específicos (Bartel and Chen, 2004; He and Hannon, 2004) sino que, al menos en algunos casos, regulan el espliceosoma para que se sinteticen determinados mRNAs mediante un empalme alternativo (Liu, 2008)³.

Finalmente, los piRNA son sRNAs que se unen a la proteína PIWI (“*P-element induced wimpy testis*”) y poseen entre 24 y 30 nucleótidos. No son procesados por DICER y la proteína PIWI sustituye a Ago para estos sRNAs, formando complejos de idéntica función que los formados por Ago con los siRNAs y miRNAs, es decir, la degradación de mRNAs específicos. Aunque la función de los piRNA es la menos conocida de todos los sRNAs, son muy activos durante la espermatogénesis, posiblemente para destruir los transposomas que pudieran estar activos durante este proceso (Moazed, 2009)⁴

Entre los factores que alteran los procesos epigenéticos, al actuar como inhibidores de la acetilación, la metilación y otros procesos, se pueden enumerar los siguientes: trastornos hormonales asociados con la edad y con los estados de ansiedad (disminución con la edad de los niveles de aldosterona, calcitonina, hormona del crecimiento o renina y aumento de los niveles de la hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), norepinefrina y hormona paratiroidea, así como las descargas puntuales de adrenalina y noradrenalina en los estados de ansiedad), contaminantes del ambiente, alcohol, tabaco, fármacos (el ácido valproico, por ejemplo, es fuerte inhibidor de las histonas desacetilasas), deficiencias nutricionales, etc. Kim et al. (2007)

³ El espliceosoma o complejo de corte y empalme es un complejo formado por cinco ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP, del inglés small nuclear ribonucleoproteins) capaz de eliminar los intrones (secuencias no codificantes) de los precursores del MRNA. Este proceso se denomina empalme (splicing) de RNA.

⁴ Los transposomas son conjuntos de transposones, secuencias de DNA que pueden moverse de manera autosuficiente a diferentes partes del genoma de una célula, un fenómeno conocido como transposición

demonstraron que el deterioro cognitivo que acompaña al envejecimiento del ratón va asociado a la disminución del grado de acetilación en la histona 4-lisina 12 (H4K12), una alteración epigenética específica. Otro estudio reciente reveló el papel de los inhibidores de histona deacetilasas (HDAC) en la expresión génica del hipocampo de ratón, una región esencial para la formación de la memoria. Estas sustancias están siendo estudiadas a escala mundial como terapias potenciales para el tratamiento de enfermedades tales como el Alzheimer (López-Atalaya and Barco, 2014).

Además, Esteller y Ecker (2013) han demostrado, tanto en cerebros de ratón como en humanos, que los cambios típicos observados durante la adolescencia podrían tener también un origen epigenético. Los adolescentes muestran conductas muy variables, hasta que pasados unos años se asientan y, digámoslo así, maduran. Según este estudio, la metilación del DNA parece totalmente descontrolada durante la edad adolescente. Esto afectaría a la expresión de genes relacionados con la conducta del joven y, a su vez, podría influir en la aparición de enfermedades tales como la esquizofrenia o depresión, por poner algún ejemplo. El epigenoma es más vulnerable a factores ambientales durante la embriogénesis ya que la velocidad de síntesis de DNA es muy alta y los patrones de metilación del DNA, requeridos para el desarrollo de tejidos normales, son establecidos durante este periodo. Las modificaciones epigenéticas causadas por el ambiente nutricional del embrión, feto y neonato están involucradas en la etiología de enfermedades en los adultos.

2. EPIGÉNESIS Y COGNICIÓN

Si estas modificaciones epigenéticas de la expresión génica condicionan a la persona y a su conducta (“la circunstancia” orteguiana) sería preciso investigar en qué forma afectan a los órganos de la cognición, a su desarrollo y a sus funciones. Los recuerdos asociados a emociones no solo unen las redes neuronales que codifican el dónde, el qué

y el cuándo del evento, sino que también vinculan estos componentes neutros de una experiencia con los circuitos cerebrales responsables de producir esas emociones. Mientras que el hipocampo parece capaz de codificar el contexto en el que un evento tiene lugar, otras estructuras se especializan en el control de las emociones. Los lugares de ejecución de las emociones son el hipotálamo, el cerebro anterior basal y algunos núcleos en el tegmento de la médula espinal. El hipotálamo es el ejecutor maestro de muchas respuestas químicas que forman parte integral de las emociones. Directamente, o a través de la glándula pituitaria, libera al torrente sanguíneo sustancias químicas que alteran el medio interno, la función de las vísceras y la función del propio sistema nervioso central. Por ejemplo, aquellas emociones que se experimentan como gratificantes y placenteras parecen depender de la liberación de dopamina desde una región particular (área ventrotectal del tallo cerebral o bulbo raquídeo) y su disponibilidad en otra región (el núcleo accumbens del cerebro anterior basal). En resumen, el cerebro anterior basal y los núcleos hipotalámicos, junto con algunos del tegmento del bulbo raquídeo y los del bulbo raquídeo que controlan el movimiento de la cara, lengua, faringe y laringe son los ejecutores últimos de muchos comportamientos que definen las emociones (Damasio, 2005).

El principal centro de aprendizaje emocional en el cerebro es la amígdala, un grupo de núcleos profundos en el lóbulo temporal que, cuando son dañados, producen la pérdida del componente emocional de la memoria (Zola-Morgan et al., 1991; Anderson y Phelps, 2001). Las neuronas de la amígdala responden tanto a estímulos de valor positivo como negativos (Paton et al., 2006) y la inactivación de la amígdala previene la asociación entre el estímulo y la emoción, tanto de manera anterógrada (Miserendino et al., 1990) como retrógrada (Han et al., 2009). Correlación y necesidad son algunas de las condiciones necesarias para identificar un circuito que dota de emoción a los recuerdos (Martin y

Morris, 2002). El reto final de la suficiencia, es decir, que el circuito sea capaz de producir el efecto por sí solo al ser activado, también ha sido abordado recientemente, primero a nivel sináptico mediante el emparejamiento de la plasticidad sináptica con la activación de la amígdala (Nabavi et al., 2014), y luego a nivel de circuito mediante una reprogramación neuronal que ha permitido la vinculación de una misma memoria contextual codificada por el hipocampo con emociones negativas o positivas expresadas en la amígdala (Redondo et al., 2014). Uno de los protocolos más utilizados para el estudio de la memoria es el conocido como miedo condicionado, una forma de condicionamiento clásico que se ha empleado en roedores. En esta prueba, los animales asocian un estímulo neutro (el estímulo condicionado o EC, por ejemplo, un sonido) con un estímulo naturalmente nocivo (denominado estímulo incondicionado o EI), como, por ejemplo, una descarga eléctrica leve. Posteriormente, al exponer de nuevo el animal al sonido (EC) los ratones reaccionarán como lo hubieran hecho frente al EI. En el caso de roedores, dicha reacción es permanecer inmóvil, una respuesta fácilmente cuantificable que puede registrarse como una medida de la memoria formada. La memoria del miedo es particularmente duradera, pudiendo permanecer incluso durante toda la vida del animal. En este protocolo, como en otras formas de aprendizaje, podemos distinguir entre memoria a corto plazo (minutos) y memoria a largo plazo, que puede persistir por años o incluso una vida entera. Desde el punto de vista molecular existe una diferencia clave entre estas dos formas de memoria: únicamente la memoria a largo plazo requiere la expresión génica *de novo*. Así, si durante el protocolo de miedo condicionado descrito anteriormente se inyecta un inhibidor de la transcripción o de la traducción inmediatamente después de la descarga eléctrica, el animal podrá recordar el evento en un lapso temporal de unas horas, pero no formará un recuerdo duradero de la experiencia. La memoria no será consolidada y no podrá perdurar en el tiempo. Del mismo modo, el

inhibidor también borrará el recuerdo si se administra justo después de evocarlo, un proceso conocido como reconsolidación, indicando que la expresión génica *de novo* es necesaria tanto para la consolidación como para la reconsolidación de la memoria de la experiencia. Tras varias exposiciones al EC, los animales aprenden que la descarga ya no va emparejada con el sonido, un fenómeno denominado extinción del miedo. Estudios recientes indican que el proceso de extinción se ve potenciado por la inhibición farmacológica o genética de la actividad HDAC, mientras que la interferencia con otras enzimas epigenéticas, como Tet1, bloquea la extinción dando lugar a una memoria más persistente⁵. El gen TET1 fue descubierto en un paciente de 61 años de edad aquejado de leucemia mieloide aguda. Codifica para una proteína *zinc-finger binding* que se fusiona al gen MLL, asociado al síndrome de Kabuki. La proteína Tet1 cataliza la conversión de una 5-metil citosina en 5-hidroximetil citosina mediante una oxidación dependiente de hierro y α .cetoglutarato.

El miedo asociado a la memoria del suceso nocivo es una emoción derivada de una sensación, de la percepción de un daño físico convertido en recuerdo y almacenado en la memoria. Un sistema emocional selectivo, como es nuestro cerebro, va incorporando secuencialmente los valores que derivan de la acumulación de experiencias, dado que en nuestro cerebro reside la capacidad de aprender. El aprendizaje, a su vez, comporta una categorización cerebral de los estímulos y las emociones y, por tanto, desarrolla una capacidad de análisis de la verdad que hay en cada uno de los modelos emocionales que construye. La consecuencia inmediata del análisis de la verdad que cada acontecimiento contiene es la adjudicación de valores positivos o negativos. Por tanto, emociones y

⁵ El gen TET1 fue descubierto en un paciente de 61 años de edad aquejado de leucemia mieloide aguda. Codifica para una proteína *zinc-finger binding* que se fusiona al gen MLL, asociado al síndrome de Kabuki. La proteína Tet1 cataliza la conversión de una 5-metil citosina en 5-hidroximetil citosina mediante una oxidación dependiente de hierro y α acetoglutarato.

valores son esenciales en los trabajos de categorización del cerebro (Edelman, 1992). Una vez realizada la categorización, deviene la elección y de ella, la responsabilidad de nuestras acciones. Si las emociones son el desencadenante de la categorización, sin emociones no habría libre albedrío ni responsabilidad, tan necesaria ésta para el orden social, ni moralidad, ya que todas ellas requieren la capacidad de seleccionar de una manera preferente (Evers, 2011). Dicho de otra forma, la categorización de las emociones condiciona la respuesta del individuo y por tanto, la libre elección es la consecuencia de la organización cerebral que viene determinada tanto genéticamente (lo que eludiría la responsabilidad personal) como por la variabilidad en el desarrollo de sus conexiones neuronales y por su interacción con el entorno físico y sociocultural, que se va acumulando en la memoria y conformando la actividad cerebral (epigenéticamente). La diversidad que surge de estos tres condicionantes es prácticamente infinita. Posibilita el que dos gemelos univitelinos tengan dos cerebros completamente distintos (Kee et al., 1998) o que en dos individuos diferentes un mismo estímulo (input), con un único e incontrovertible significado ético, pueda producir dos respuestas distintas o incluso la misma respuesta (output) pero siguiendo circuitos diferentes de conexiones neuronales (Changeux, 2004). Esto implicaría que la impronta histórica que el suceso deja en el cerebro, la memoria de los hechos, sea diferente en dos personas para una misma experiencia. La variabilidad hace desaparecer el predeterminismo causal mientras que la epigenética anula la determinación genética absoluta y entre ambas dan paso a la libertad del individuo.

Los neonatos humanos actuales tienen un volumen cerebral medio de unos 370 cm³, el límite para poder superar la luz del canal del parto. Este volumen supone un 28% del tamaño final del cerebro del hombre adulto (1.322 cm³), de acuerdo con Bermúdez de Castro et al. (2010). Estas diferencias suponen la aparición en el hombre de una niñez

prolongada como una nueva fase de crecimiento, con un periodo de lactancia reducido a favor de un alargamiento del periodo de crecimiento corporal (Boguen, 1977). Es decir, del cerebro del neonato hasta el del adolescente, pasan un número elevado de años durante los cuales la multiplicación de las neuronas y sus sinapsis es concurrente con el aprendizaje de un idioma, la adquisición de hábitos alimentarios, el conocimiento de las personas, la contemplación y análisis de los acontecimientos que suceden en su entorno, el protagonismo de los sucesos propios, el aprendizaje de la música, las ciencias, las artes, hechos que van dejando su huella, creando la memoria de su propio yo, aumentando la experiencia.⁶

Claro está que el seleccionar de una manera preferente las vías de canalización de las emociones para llegar a la toma de decisiones puede conducir al egoísmo antes que a la responsabilidad social como persona dentro de un conjunto. Sin embargo, parece que el sistema tiene sus propios sistemas correctivos. Sentir interés por uno mismo no es necesariamente anteponer su supervivencia y su éxito a todo lo demás. Ese “uno mismo” (Falck-Ytter et al., 2006) puede ser, y de hecho lo es, un yo abstracto, formado por creencias, valores y decisiones que desbordan su propia realidad física, disociativo, inclinado a alejarse de lo moralmente rechazable o simplemente indeseable, tendente a la elevación sobre su propia realidad biológica, algo que evidentemente previene el egoísmo. A esta concepción del uno mismo (del sí mismo), básica y central, caracterizada por el sentimiento de conocer, de saberse uno mismo y distinguirse de los demás, de

⁶ Pero no se trata exclusivamente de una diferencia de tamaño. Como hace notar Mora (2011), son zonas particulares del cerebro las que se expanden conforme la evolución avanza. El paso del primate al *Australopithecus* viene marcado por cambios en algunas de las áreas de Brodman relacionadas con la visión primaria, expansión de áreas polisensoriales de la corteza parietal posterior, relacionadas con la percepción integrada del espacio que nos rodea, y expansión del área de Wernicke, relacionada con la comprensión del lenguaje, al mismo tiempo que se va acentuando la asimetría entre los dos hemisferios cerebrales mediante la proliferación de *petalia*. El *H. habilis* muestra un mayor desarrollo del área de Broca, lo que le adjudica mejores posibilidades de vocalización y estructuración del lenguaje. El incremento de tamaño en el paso a *H. sapiens* consolida la asimetría de ambos hemisferios.

adjudicar un grado de prominencia al objeto de este sentimiento, concepción en la que interviene el tronco cefálico, las ínsulas y los portales sensoriales corticales y foliculares, se suma un sí mismo autobiográfico que incorpora nuestra propia historia al conocimiento de nuestra realidad como ser, lo cual implica la memoria en el desarrollo de este nuevo sentimiento. Es decir, nuestra propia historia retenida en espacios concretos de la corteza cerebral tiene que interactuar con el tronco encefálico e integrar nuestra autobiografía, coordinándola con el mecanismo del “sí mismo” central. La búsqueda de los centros responsables de esta coordinación se ha llevado a cabo primero con simios (Hagmann et al., 2008) mediante la utilización de marcadores anterógrados (captados por el cuerpo neuronal y trasladados a los axones, marcando, por tanto, el sentido aferente de las posibles conexiones neuronales) o retrógrados (captados en la sinapsis y trasladados por los axones hasta el cuerpo neuronal, marcando la vía eferente de la conexión). La percepción de “entradas” es proyectada de forma convergente a la corteza posteromedial desde las cortezas parietal y temporal, entorrinales, frontales y cíngula posterior, amígdala, claustró, cerebro anterior basal, región promotora, campos visuales frontales y núcleos talámicos, intralaminares y dorsales. Las cortezas posteromediales también emiten “salidas” divergentes a todas estas regiones salvo a la corteza prefrontal ventromedial, el claustró y los núcleos intralaminares del tálamo. Las cortezas posteromediales son por tanto importantes regiones de convergencia y divergencia (RCD).⁷

3. EPIGÉNESIS Y DESARROLLO CEREBRAL

⁷ Los estudios realizados en humanos mediante imágenes de espectros de difusión confirman el papel coordinador de la mayor parte de las regiones señaladas (Fiset et al., 2009). Las actividades sensoriales independientes y motoras relacionadas con la experiencia personal (autobiografía) se traducen en mapas construidos y almacenados en regiones cerebrales apropiadas, a escala cortical y subcortical, y los datos son registrados en zonas y regiones de convergencia y divergencia (ZCD y RCD). A su vez, las cortezas posteromediales constituyen una RCD de orden superior que interconecta con otras RCD, dando lugar, por tanto, a instantáneas de conocimiento cohesivo e integrado (Damasio, 2010).

Las redes neuronales formadas durante el desarrollo bajo control genético sufren un proceso de consolidación y refinamiento dependiente de la experiencia. Los circuitos neuronales definitivos son modelados por la experiencia del individuo, proceso que se define como plasticidad sináptica. Esta sensibilidad a la influencia ambiental es especialmente importante durante los llamados períodos críticos del desarrollo, de elevada plasticidad, que permiten la formación y consolidación estructural de las conexiones neuronales (Martínez-Morga y Martínez, 2016)

Los circuitos neuronales definitivos ni están presentes al nacer ni son invariantes a lo largo de la vida (Michel, 2012). Esto quiere decir que un grado de desarrollo funcionalmente adecuado puede obtenerse con estimulación funcional en períodos diferentes. El período postnatal temprano y la infancia son tiempos de oportunidad para modelar las bases estructurales del cerebro; pero, del mismo modo, también representan períodos de gran vulnerabilidad para alterar el desarrollo normal. La ausencia de estímulos sensoriales o sociales adecuados durante los primeros años de vida puede dar como resultado circuitos mal conectados, que respondan de manera inadecuada a las experiencias.

Dado que el desarrollo cerebral del neonato requiere meses de dependencia parental, la influencia de los padres, particularmente de la madre, va a ser decisiva en el proceso. La investigación con animales de laboratorio proporciona evidencias experimentales que reafirman la importancia del comportamiento de las ratas madres durante las primeras etapas de la vida y la repercusión sobre la estructura cerebral de las ratas hijas (Weaver et al., 2004). Algunas ratas eran atentas, acariciaban a sus crías y se esmeraban en facilitar su amamantamiento, mientras que otras no les prestaban mayor atención y se despreocupaban de ellas. Posteriormente, los mismos autores describieron los efectos del comportamiento materno en las crías, observando que las hijas de madres

desatentas, más tarde, en la etapa adulta respondían en forma más sensible a situaciones de estrés, en relación al grupo control de hijas de madres preocupadas y cuidadas. Cuando se encerraba a las crías en un tubo de plexiglás que restringía sus movimientos, subían los niveles de corticosterona, la hormona suprarrenal cuya producción se incrementa en situaciones de estrés. A su vez, en sus cerebros se encontró un menor número de receptores para glucocorticoides. Esta disminución de receptores cerebrales para glucocorticoides era debida a la metilación del DNA. Las hijas de ratas menos preocupadas tenían tendencia a incrementar los grupos metilos unidos a la región de los promotores del gen para receptores de glucocorticoides. Es decir, mecanismos epigenéticos estarían regulando la expresión de ese gen. Experimentos posteriores demostraron que la administración de enzimas de desmetilación del DNA a estas ratas hijas revertía los efectos provocados por las madres desatentas.

Cuando se extrapolan a humanos los resultados de los experimentos realizados en ratas, las implicaciones pueden ser muy amplias. Son numerosas las investigaciones que demuestran que factores adversos del medio ambiente, actuando a edades tempranas llegan a provocar daños irreversibles en el niño. En humanos, el abuso practicado a niños provoca respuestas de estrés sobre la función hipotalámica-pituitaria-adrenal e incrementa el riesgo de suicidio. El examen de las diferencias epigenéticas del promotor NR3C1 del receptor glucocorticoide específico de neuronas en hipocampos obtenidos *post-mortem* de víctimas de suicidio con antecedentes de abusos en la niñez revela niveles deprimidos del mRNA para el receptor NR3C1 así como de otros mRNA transcritos que llevan la variante *splice* del receptor 1_F para glucocorticoides, en paralelo a un incremento del índice de metilación de citosinas en el promotor de NR3C1 (McGowan et al., 2009). Estos hallazgos, junto con los resultados previos obtenidos para ratas, sugieren un efecto

común del cuidado parental sobre la regulación epigenética de la expresión del receptor de glucocorticoides en el hipocampo.

Las estructuras más importantes para la inteligencia general están localizadas principalmente entre la corteza prefrontal izquierda (detrás de la frente), la corteza temporal izquierda (detrás de la oreja) y la corteza parietal izquierda (en la parte superior trasera de la cabeza), así como en los tractos de asociación de la materia blanca (el "cableado" del cerebro) que conectan entre sí a todas esas regiones.

La elaboración de un mapa funcional de las distintas zonas corticales, desde las más desarrolladas (lóbulo frontal) a las más primitivas (zonas mediales del lóbulo temporal), correlacionando áreas de Brodman permite establecer una topografía funcional de nuestro cerebro.

Hay que tener en cuenta que los recuerdos conforman la historia de cada persona y por tanto, epigenéticamente hablando, el desarrollo los centros de almacenamiento de los recuerdos y su posterior procesado son los más importantes en la conformación del carácter. Los recuerdos se sitúan, almacenan y procesan en más de una parte del cerebro. En el caso de la memoria a corto plazo, los recuerdos más recientes se almacenan en la corteza prefrontal. En cambio, será el hipocampo, que se encuentra dentro de los lóbulos temporales, el responsable de guardar los recuerdos de la memoria a largo plazo.

Park et al. (2014) estimularon las neuronas del hipocampo del ratón y observaron que tras 10 o 15 min después de la estimulación se producían moléculas de mRNA para β -actina, lo que indicaba que la estimulación nerviosa había causado una rápida transcripción del gen que codificaba esta proteína. Otras observaciones sugieren que estas moléculas de mRNA para β -actina se montan y desensamblan continuamente en partículas grandes y pequeñas, respectivamente. Estas partículas de mRNA, unidas a un

fluoróforo, fueron vistas viajando a sus destinos en las dendritas donde tendría lugar la traducción de la proteína. Las neuronas se unen en las sinapsis, donde las "espinas" dendríticas más delgadas de las neuronas conectan entre sí, de la misma manera que los dedos de una mano unen a los de la otra. La evidencia experimental indicaba que la estimulación neuronal repetida aumentaba la fuerza de las conexiones sinápticas cambiando la forma de estos "dedos" dendríticos que se entrelazan. La proteína β -actina se encarga de reforzar estas conexiones sinápticas, alterando la forma de las espinas dendríticas. Se cree que las memorias están codificadas cuando se establecen conexiones sinápticas estables y duraderas entre las neuronas en contacto.

La memoria semántica, o la memoria de significados, se sitúa en el lóbulo temporal que se encuentra detrás de los ojos, bajo las sienes, y guarda la memoria a corto y largo plazo. Estos lóbulos también elaboran el pensamiento, el aprendizaje del lenguaje y la estabilidad del humor. Además, para memorizar objetos o listas de palabras se requiere la identificación visual o auditiva y por tanto, involucran los lóbulos occipital y temporal. Los ganglios basales, el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra, deciden qué recuerdos se retienen y cuáles se deben descartar. Esta decisión tiene como objetivo evitar la sobrecarga de la memoria temporal para que pueda funcionar mejor. La memoria es selectiva, y olvidar los recuerdos que no tienen ninguna importancia permitirá retener la información que se considere relevante. Por tanto conviene saber qué genes están relacionados con el correcto desarrollo de estas partes del cerebro humano y en qué grado su expresión puede ser epigenéticamente modificada.

Karlebach and Francks (2015) han demostrado que la lateralización es un aspecto muy importante de la arquitectura funcional del cerebro, tanto para el lenguaje como para otras facultades cognitivas. Sugieren, por tanto, que la expresión de los genes en el córtex

cerebral debe ser bilateralmente simétrica. Entre los mRNAs más fuertemente lateralizados hacia la izquierda, identifican aquellos que codifican para el receptor DRD2 de dopamina, las subunidades HTR3B y HTR2C del receptor para la serotonina y las subunidades GRM1, GRIK1, GRIA1 y GRIA2 del receptor del glutamato.⁸

Otros genes importantes en el desarrollo de las estructuras cerebrales han sido analizados por Dorous et al. (2004), entre los que cabe destacar el gen *ASPM* (*abnormal spindle-like microcephalia associated*), implicado en el tamaño de la corteza cerebral, Casp3 (caspasa 3), implicado en la vía apoptótica durante la proliferación neural e indispensable por tanto durante el cuarto mes de gestación, el gen *DVL1* (*Dishewelled*), implicado en las vías de señalización WNT⁹, el gen *LHX1* (*LIM homeo box 1*), que codifica para una proteína esencial en la organización de las estructuras anteriores durante el desarrollo cerebral, el gen *MCPH1* (*microcephalin*), implicado en el control del tamaño cerebral, posiblemente en la proliferación de las células progenitoras neurales, el gen *PAFAH1B1* (*platelet activating factor acetylhydrolase 1B, α -subunit*) implicado en la función de los microtúbulos durante la migración neuronal y esencial, por tanto, entre los

⁸ Los receptores ionotrópicos se dividen de acuerdo a la afinidad de sus agonistas específicos en: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y ácido kaínico (KA) (Flores-Soto et al., 2012). Los receptores ionotrópicos son heterómeros constituidos por diferentes subunidades, las cuales le confieren al receptor diferentes propiedades fisiológicas y farmacológicas. Los receptores AMPA se estructuran por combinaciones de las subunidades GluR1-4, que forman un canal iónico permeable a Na⁺. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que aquellos receptores AMPA que no incluyen la subunidad GluR2 en su estructura son altamente permeables a Ca²⁺; esto se debe a la presencia de un residuo de arginina (R), aminoácido presente en la posición R586 de la subunidad GluR2 en el TMII, a diferencia en las subunidades GluR1, GluR3 y GluR4 que presenta un residuo de glutamina (Q) en la posición Q582 de la proteína de la subunidad GluR16. Los receptores a kainato son heterómeros proteicos formados por combinaciones de las subunidades denominadas GluR5, GluR6 y GluR7, en combinación con KA1 y KA2. La combinación de KA2 con GluR5 conforma un receptor funcional permeable a Na⁺-GRI1 y GRIA2 son subunidades de receptores AMPA (Kung et al., 2001).

⁹ Los sistemas WNT son vías de transducción formadas por proteínas que transfieren las señales del exterior de una célula a través de la superficie receptora de dicha célula hasta su interior. Se agrupan en tres tipos: vía canónica, vía no canónica de polaridad celular y vía no canónica calcificada. Todas ellas son activadas mediante la unión de una proteína WNT con un receptor de la familia Frizzled, que transfiere la señal biológica a la proteína Dishevelled (Dsh) que se encuentra dentro de la célula. Mientras que la vía canónica conduce a la regulación de la transcripción génica, la no canónica de polaridad celular utiliza o bien comunicación de célula a célula por cercanía (efecto paracrino) o bien comunicación con la propia célula. Su evolución ha sido muy conservadora, significando esto que son similares entre distintas especies, desde moscas de la fruta hasta humanos)

meses quinto y octavo del embarazo, o el gen SHH (*sonic hedgehog*), envuelto en la especificidad de las estructuras ventrales del sistema nervioso central, directamente implicadas en las gestión de la experiencia acumulada.

Mi intento hoy ha sido discutir, sobre bases de una ciencia objetiva, la idea de Wilson (1998) cuando afirmaba que de la interacción entre la biología y la cultura surgen los valores morales y que estos son privativos del ser humano. Puede ser, sencillamente, que esa idea moral e inmaterial que el hombre tiene sea una necesidad que la evolución podría estar buscando todavía, pero cuyo germen encontró, por azar, hace unos 3 millones de años. ¿Por qué no? Esa tendencia a la emoción, incluso al éxtasis, que le confiere al ser humano la estructura actual de su sistema límbico puede ser sencillamente un paso evolutivo hacia delante, la posibilidad de llegar a la aprehensión de una idea moral perfecta. O al menos, eso espero.

EPÍLOGO

Permítanme ustedes que dedique estos últimos minutos a algo que creo absolutamente necesario en estos momentos. Esta España nuestra siempre ha sido más metafísica que científica pero, por extrañas coincidencias, a veces la filosofía actúa como un predecesor de la ciencia. He querido explicar que si nuestros genes heredados por recombinación de los genomas de nuestros padres (la verdadera esencia del *Fatum* romano o del *Ananké* griego) condicionaran a priori toda nuestra existencia, caeríamos en un determinismo que anularía nuestra libertad, entendida como la capacidad de dirigir nuestra propia vida. En mi caso, ese sería mi yo, pero por suerte, también he disfrutado de mi circunstancia. Y mi circunstancia, como la de cualquier otro mortal, ha sido tan afortunada como múltiple. Mi circunstancia ha sido esta Córdoba en la que nací, esta Córdoba cuya “memoria fue alimento mío”, esta ciudad que, al decir de Carlos Clementson, mi querido compañero de Colegio y mi estimado colega de la Universidad, es “como un milagro que, en el centro solar de Andalucía, fundó en lo diverso la armonía”, esa armonía que percibo más en la humildad de sus calles blancas que en la magnificencia de su grandeza. Mis circunstancias fueron mis padres, no solo por su aportación genética que me convirtió en ser humano, sino por haber derramado sobre mí su afabilidad, su comprensión, su sosiego. Y por ese objetivo de la vida de toda una generación que consistió en tratar de evitarles a sus hijos las calamidades por las que ellos pasaron y en sacrificarse para que llegaran donde las circunstancias les impidieron a ellos llegar. A ellos tengo que sumarles mi hijo, Miguel, cuya vocación contrarió mis consejos y cuya inteligencia y afán de superación han hecho de él un ejemplo de investigadores.

A mis padres e hijo tengo que sumarles mis Maestros más queridos. Florencio Bustinza, un ser humano afable, modesto, cercano, educado, culto, sabio y honesto a carta cabal. Encarnó el *καλὸς κἀγαθός*, aquel ideal que Jenofonte definió en sus “Diálogos socráticos” como lo más fuerte, noble, bueno y bello que pueda haber en el ser humano. Un hombre bueno que me enseñó toda la Fisiología Vegetal que podía saberse en aquella época, pero también me enseñó su entusiasmo, su independencia de criterio, su valor callado y sin alharacas, su hombría de bien, su coherencia y otras muchas cosas más. Y Manuel Losada, que me contagió su empuje, su ambición, su visión profunda de la vida.

Mi circunstancia principal ha sido mi esposa, María Estrella, que me ha llevado de su mano por los caminos de su nobleza, de su amor por la verdad y por el trabajo bien hecho, que me ha sostenido con su esperanza y con su alegría, esa alegría que la desborda y que se contagia.

Mis amigos: Manuel Ortiz Cruz, con quien conviví a diario durante gran parte nuestra infancia y adolescencia, volando el uno hacia el otro al conjuro de una consigna silbada al pie de la escalera, fuimos capaces de construir juntos una etapa mágica de nuestras vidas, una magia que aun siento en mis latidos. Bernabé Bodas, el hermano, el amigo incondicional, siempre disponible, siempre dispuesto, optimista y bueno. Benjamín Fernández, amante de la ciencia y de la belleza, enamorado de la forma y de la función, el encuentro feliz, la palabra amable y certera, el humor y el amor. Mayte Solas, afable, generosa con sus conocimientos, esa persona que hace cierta la fórmula: Querida amiga y compañera. Carmen Lluch, más de cuarenta años de amistad, hiperactiva, incansable, entregada a la Universidad. Manuel Pineda, cordobés de pro, trabajador incansable, hospitalario. Aniceto López, que a su amistad y buen hacer une el actuar de nexos entre el presente y un pasado feliz. Roberto de Armas, el hermano de la otra orilla del Atlántico, infatigable de cuerpo y espíritu. Los compañeros de las X Promoción de Biología de la Complutense, reencontrados, ilusionados, con ansias aún de comerse el mundo. Y el remanso de paz y sosiego de la línea Arganda-Tielmes-Nantes, tan queridos, los amigos de la vida cotidiana, portadores de la alegría de vivir, entregados al cultivo de la amistad más sincera y generosa.

No podría olvidar a mis discípulos, particularmente a los de la última generación, nuestros doctores y nuestros másteres del siglo XXI, porque han sido para mí como un regalo del destino para hacer que mis últimos años académicos sean tan estimulantes como creativos. Y por último, mis alumnos, miles en 51 años de docencia universitaria. A veces, esta profesión es muy ingrata cuando te encuentras con jóvenes desmotivados o desinteresados, sin perspectivas de futuro, que cursan tu materia porque no tienen otra opción. Temo, en esos momentos de desaliento, que el techo del aula se abra y vomite un fuego purificador generado por un iracundo dios de la ciencia, tremendamente airado por su apatía. Entonces es cuando recuerdo aquel chalaneo que mantuvo Abraham con Dios, tratando de salvar dos ciudades del castigo. ¿Y si hubiera 50 justos, o 45, o tal vez 30? Por suerte, siempre, siempre he tenido alumnos (tres, siete, diez quizá) cuyo interés, dedicación, respeto y entusiasmo salvaron al aula de la cólera divina, unos alumnos que realmente hicieron que esta profesión fuera la más hermosa del mundo.

A todos ellos, que se esforzaron en silenciar lo peor de mis genes, a todos ustedes por su paciencia al escucharme, mi más sincero agradecimiento.

REFERENCIAS

- ALLÓ, M., Aguirre, E., Bessonov, S., Bertucci, P., Gómez Acuña, L., Buggiano, V., Bellora, N., Singh, B., Petrillo, E., Blaustein, M., Miñana, B., Dujardin, G., Pozzi, B., Pelisch, F., Bechara, E., Agafonov, D.E., Srebrow, A., Lührmann, R., Valcárcel, J., Eyra, E., Kornblihtt, A.R. (2014): Argonaute-1 binds transcriptional enhancers and controls constitutive and alternative splicing in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 111:15622-15629.
- ANDERSON, A.K., Phelps, E.A. (2011): Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411: 305-309.
- BARTEL, D.P., Chen, C.Z. (2004): Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs. *Nature Reviews of Genetics*, 5: 396-400.
- BERMÚDEZ DE CASTRO, J.M., Mateos, A., Goikoetxea, I. (2010): El cerebro de *Homo*: costes y beneficios del marcapasos del desarrollo. En *Fósiles y moléculas. Aproximaciones a la historia evolutiva del hombre* (González-Martín, A., ed.). Real Soc. Esp. Hist. Natural, Madrid, pag. 49-68.
- BOGIN, B. (1977): Evolutionary hypothesis for human children. *Yearbook Physical Anthropology*, 40: 63-89.
- BUXBAUM, A.R., Wu, B., Singer, R.H. (2014): Single β -actin mRNA detection in neurons reveals a mechanism for regulating its translatability. *Science*, 343: 419-422.
- CHANGEUX, J.P. (2004): *The physiology of the truth. Neuroscience and human knowledge*. Harvard University Press, Cambridge, MA.

- DAMASIO, A. (2005): En busca de Spinoza. Neurobiología de la emoción y los sentimientos. Critica, Barcelona.
- DAMASIO, A. (2010): Y el cerebro creó al hombre. Destino, Barcelona.
- DEL BLANCO, B., Medrano, A., Barco, A. (2015): Neuroepigenética, en la interfase entre genoma y cerebro. SEBBM, 183: 21-23.
- DORUS, S., Vallender, E.J., Evans, P.D., Jeffrey R. Anderson, J.R., Gilbert, S.L., Mahowald, M., Wyckoff, G.J., Malcom, C.M., Lahn, B.T. (2004): Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. Cell, 119: 1027–1040.
- EDELMAN, G. M. (1992). Bright air, brilliant fire. On the matter of the mind. New York: Basic Books.
- ESTELLER M., Ecker, J. (2013): ¿Que necesita alguien para hacerse mayor? alt1040.com/2013/07/receta-hacerse-mayor
- EVERS, K. (2011): Neuroética. Katz Editores, Buenos Aires
- FALCK-YTTER, T., Gredebäck, G., von Hofsten, C. (2006): Infants predict other people's action goals. Nature Neuroscience, 9: 878–879
- FISSET, OP., Paus, T., Daloz, T., Plourde, G., Meuret, P., Bonhomme, V., Hajj-Ali, N., Backman, S.B., Evans, A.C. (2009): Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. Journal of Neurosciences, 19: 5506-5513.
- FLORES-SOTO, M.E., Chaparro-Huerta, V., Escoto-Delgadillo, M., Vazquez-Valls, E., González-Castañeda, R.E., Beas-Zarate, C. (2012): Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. Neurología, 27: 301-310.

- KARLEBACH, G., Francks, C. (2015): Lateralization of gene expression in human language cortex. *Cortex*, 67: 30-36.
- HAGEMANN, P., Cammoun, L., Gigander, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O. (2008): Mapping the structural code of human cerebral cortex. *Public Library of Science, Biology*, 6: e159.
- HAMBY, M.E., Coskun, V., Sun, Y.E. (2008): Transcriptional regulation of neuronal differentiation: the epigenetic layer of complexity. *Biochimica Biophysica Acta*, 1779: 432-437.
- HAN, J.H., Kushner, S.A., Yiu, A.P., Hsiang, H.L., Buch, T., Waisman, A., Bontempi, B., Neve, R.L., Frankland, P.W., Josselyn, S.A. (2009): Selective erasure of a fear memory. *Science*, 323: 1492-1496.
- HE, L., Hannon, G.J. (2004): MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews of Genetics*, 5: 522-531.
- JAENISCH, R., Bird, A. (2003): Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33: 245-254.
- KEE, D., Cherry, B., McBride, D., Neale, P., Segal, N. (1998): Multi-task analysis of cerebral hemisphere specialization in monozygotic twins discordant for handedness. *Neuropsychology*, 12: 468-478.
- KIM, V.N., Han, J., Siomi, M.C. (2009): Biogenesis of small RNAs in animals. *Nature Reviews of Molecular Cell Biology*, 10: 126-139.
- KIM, D., Nguyen M.D., Dobbin M.M., Fischer A., Sananbenesi F., Rodgers J.T., Delalle I., Baur J.A., Sui G., Armour S., Puigserver P., Sinclair D.A., Tsai L.H. (2007):

- SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO Journal*, 13: 3169-3179.
- KUNG, S.S., Chen, T.C., Lin, W.H., Chen, C.C., Chow, W.T. (2001): Q/R RNA editing of the AMPA receptor subunit 2 (GRIA2) transcript evolves no later than the appearance of cartilaginous fishes. *FEBS Letters* 509: 277-281.
- LIU, J. (2008): Control of protein synthesis and mRNA degradation by microRNAs. *Current Opinions in Cell Biology*, 20: 214-221.
- LOPEZ-ATALAYA, J.P., Barco, A. (2014): Can changes in histone acetylation contribute to memory formation? *Trends in Genetics*, 30: 529-539.
- MARTIN S.J., Morris R.G. (2002): New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, 12: 609-636.
- MARTÍNEZ-MORGA, M., Martínez, S. (2016): Desarrollo y plasticidad del cerebro. *Revista de Neurología*, 62: S3-S8.
- MCGOWAN, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., Meaney, M.J. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse *Nature Neuroscience*, 12, 342-348.
- MICHEL, G.F. (2012): Using knowledge of development to promote recovery of function after brain damage. *Developmental Psychobiology*, 54: 350-356.
- MISERENDINO M.J.D., Sananes C.B., Melia K.R., Davis M. (1990): Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, 345: 716-718.

- MOAZED, D. (2009): Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence. *Nature*, 457: 413-420.
- MONOD, J. (1970): *Le hasard et la nécessité*, éd. du Seuil, Paris, pp. 37-38
- MORA, F. (2011): *El dios de cada uno. Por qué la neurociencia niega la existencia de un dios universal*. Alianza Editorial, Madrid.
- NABAVI S., Fox R., Proulx C.D., Lin J.Y., Tsien R.Y., Malinow R. (2014): Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, 511: 348-352
- PARK, H.Y., Lim, H., Yoon, Y.J., Follenzi, A., Nwokafor, C., Melissa Lopez-Jones, M., Meng, X., Robert H. Singer, R.H. (2014): Visualization of dynamics of single endogenous mRNA labeled in live mouse. *Science*, 343: 422-424.
- PATON J.J., Belova M.A., Morrison S.E., Salzman C.D. (2006): The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature*, 439: 865-870.
- REDONDO R.L., Kim J., Arons A.L., Ramírez S., Liu, X., Tonegawa S. (2014): Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. *Nature*, 513: 426-430.
- SCHALCH, T., Job, G., Shanker, S., Partridge, J.F., Joshua-Tor, L. (2012): The Chp1-Tas3 core is a multifunctional platform critical for gene silencing by RITS. *Nature Structural and Molecular Biology*, 18: 1351–1357.
- SIOMI, H., Siomi, M.C. (2009): On the road to reading the RNA-interference code. *Nature*, 457: 396-404.
- TURNER, B.M. (2007): Defining an epigenetic code. *Nature Cell Biology*, 9: 2-6.

- WADDINGTON, C. H. (1942): Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150: 563–565.
- WADDINGTON C.H. (1942): The epigenotype. *Endeavour*, 1: 18-20.
- WEAVER, I.C.G., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., Michael J Meaney, M.J. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7: 847-854.
- WILSON, E.O. (1998): The biological basis of morality. *The Atlantic Monthly*, 281: 53-70.
- WU, H, Sun, Y.E. (2006): Epigenetic regulation of stem cell differentiation. *Pediatric Researchs*, 59: 21R-25R.
- ZAMORE, P.D., Haley, B. (2005): Ribo-genome: the big world of small RNAs. *Science*, 309: 1519-1524.
- ZOLA-MORGAN, S., Squire, L.R., Álvarez-Royo, P., Clower, R.P. (1991): Independence of memory functions and emotional behavior: separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala. *Hippocampus*, 1: 207-220.