



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Escuela Nacional de Estudios Superiores,  
Unidad Morelia**

**LICENCIATURA EN ECOLOGÍA**

**Análisis filogenéticos de genes expresados  
diferencialmente en las neuronas Von  
Economo implicadas en habilidades  
cognitivas**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN ECOLOGÍA**

**P R E S E N T A:  
JOVANA VILLALUZ MORALES**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS EDUARDO SERVÍN GARCIDUEÑAS**

**MORELIA, MICHOACÁN**

**NOVIEMBRE, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ESCUELA  
NACIONAL  
DE ESTUDIOS  
SUPERIORES  
UNIDAD MORELIA

10  
años  
(2011-2021)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES UNIDAD MORELIA  
SECRETARÍA GENERAL  
SERVICIOS ESCOLARES

**MTRA. IVONNE RAMÍREZ WENCE**

DIRECTORA

DIRECCIÓN GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito informar a usted que en la **sesión ordinaria 05** del **Comité Académico** de la **Licenciatura en Ecología** de la Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad Morelia celebrada el día **28 de junio de 2022**, se acordó poner a su consideración el siguiente jurado para la presentación del Trabajo Profesional de la alumna **Jovana Villaloz Morales** de la Licenciatura en **Ecología**, con número de cuenta **314347794**, con el trabajo titulado: **"Análisis filogenéticos de genes expresados diferencialmente en las neuronas von economo implicadas en habilidades cognitivas"**, bajo la dirección como tutor del **Dr. Luis Eduardo Servín Garcidueñas**.

El jurado queda integrado de la siguiente manera:

<b>Presidente:</b>	Dra. Nancy Calderón Cortés
<b>Vocal:</b>	Dra. Alejandra Medina Rivera
<b>Secretario:</b>	Dr. Luis Eduardo Servín Garcidueñas
<b>Suplente:</b>	Dr. Jorge Alberto Contreras Garduño
<b>Suplente:</b>	Dra. Daniela Robles Espinoza

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Morelia, Michoacán a 18 de noviembre de 2022.

**DRA. YUNUEN TAPIA TORRES**  
SECRETARÍA GENERAL

**CAMPUS MORELIA**

Antigua Carretera a Pátzcuaro N° 8701, Col. Ex Hacienda de San José de la Huerta  
58190, Morelia, Michoacán, México. Tel: (443)689.3500 y (55)5623.7300, Extensión Red UNAM: 80614

[www.enesmorelia.unam.mx](http://www.enesmorelia.unam.mx)



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

# **LICENCIATURA EN ECOLOGÍA**

Escuela Nacional de Estudios Superiores,  
Unidad Morelia

Análisis filogenéticos de genes expresados  
diferencialmente en las neuronas Von  
Economo implicadas en habilidades  
cognitivas

# **T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**LICENCIADA EN ECOLOGÍA**

P R E S E N T A:  
JOVANA VILLALLOZ MORALES

**DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS EDUARDO SERVÍN GARCIDUEÑAS**

**MORELIA, MICHOACÁN**

**NOVIEMBRE, 2022**

## **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

En primer lugar, quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Escuela Nacional de Estudios Superiores unidad Morelia por brindarme una educación de calidad de forma gratuita. Asimismo, a la planta académica de la Licenciatura en Ecología, por compartirme sus conocimientos con tanto entusiasmo, cariño y disposición.

A mi tutor, el Dr. Luis Eduardo Servín Garcidueñas, por apostar a la propuesta de esta investigación y apoyarme en el proceso. Por enseñarme con paciencia y generosidad, más allá del contenido de este estudio.

Al Dr. Jorge Alberto Contreras Garduño y la Dra. Nancy Calderón Cortés por inculcarme a ser rigurosa y a poner mi mejor empeño en mis actividades académicas. A la Dra. Alejandra Medina Rivera, Dra. Daniela Robles Espinoza y todos los sinodales por dedicar tiempo en la revisión y mejora de esta tesis.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM que por medio del proyecto con clave PAPIIT IA208019, permitieron realizar parte de esta investigación y por la beca de apoyo a la titulación de licenciatura (folio 342120).

Al Programa de Titulación por Proyectos de Investigación 2019-2020.

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES**

A mi madre, a quien le agradezco inculcarme a siempre hacer mi mayor esfuerzo, a perseguir mis objetivos con tenacidad y formarme con los valores necesarios para ser una profesional de alta calidad. Por darnos siempre más de lo que estaba en sus posibilidades.

A mi hermana, porque sin intentarlo, me dio el mejor ejemplo de perseverancia, a ser la mejor en lo que me determine a hacer. A mis abuelos por apapacharme y formar un espacio en el que mi hermana y yo pudimos crecer. Por compartirme los aprendizajes y sentimientos que su vida les dejó, por dedicar su tiempo a cuidarnos. A mis tíos por mantener la alegría y la amenidad en la familia. A toda mi familia por considerar, aceptar y apoyar mis ideales. Por no escatimar cuando de apoyarnos se trata.

A Andrés Estrada, por ser mis ojos cuando los míos estaban muy cansados para seguir leyendo ji. Por confiar en mi capacidad y motivarme a crecer académicamente. Por enseñarme otra forma de cariño y construir conmigo un amor genuino y reconfortante.

A mis amigxs de Morelia, por ser mi familia en esta gran etapa de mi vida, en la que más he aprendido. Por enseñarme desde el cariño y desde la comprensión. Por crecer junto a mí. Estaré orgullosa de cada paso que den.

A mis maestrxs, al Dr. Luis Servín. Mis agradecimientos no son meramente institucionales. A cada uno de ustedes les tengo un cariño especial. Fueron y estoy segura que serán una pieza vital para mi aprendizaje personal, profesional y académico.

A todas las mujeres que lucharon y me permitieron gozar de los derechos que a ellas les arrebataron. A todas las mujeres que luchamos cada día por un futuro donde seamos libres y consideradas por nuestro intelecto y el valor de nuestras opiniones. Esto es por y para nosotras.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	1
I. Resumen .....	2
II. Abstract .....	3
III. Abreviaturas .....	4
IV. Introducción .....	5
V. Marco teórico.....	8
VI. Justificación .....	21
VII. Hipótesis y predicciones .....	21
VIII. Objetivos .....	22
IX. Método.....	23
X. Resultados .....	27
XI. Discusión .....	46
XII. Conclusión .....	53
XIII. Perspectivas finales .....	53
XIV. Glosario .....	55
XV. Material suplementario .....	57
XVI. Referencias .....	68

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Morfología de las neuronas Von Economo (VEN) .....	6
<b>Figura 2.</b> Ubicación de Neuronas Von Economo (VEN) en el cerebro humano .....	9
<b>Figura 3.</b> Adaptación de la filogenia de mamíferos placentarios con presencia-ausencia de Neuronas Von Economo (VEN) .....	11
<b>Figura 4.</b> Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de <i>CHST8</i> en mamíferos placentarios .....	33
<b>Figura 5.</b> Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de <i>FEZF2</i> en mamíferos placentarios .....	34
<b>Figura 6.</b> Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de <i>VAT1L</i> en mamíferos placentarios .....	35
<b>Figura 7.</b> Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de <i>ADRA1A</i> en mamíferos placentarios .....	36
<b>Figura 8.</b> Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de <i>GABRQ</i> en mamíferos placentarios .....	37
<b>Figura 9.</b> Sección del alineamiento de secuencias de ARN mensajero de <i>CHST8</i> de 39 mamíferos .....	30
<b>Figura 10.</b> Sección del alineamiento de secuencias de ARN mensajero de <i>GABRQ</i> de 41 mamíferos .....	31
<b>Figura 11.</b> Árbol filogenético construido a partir de una concatenación de secuencias de ARN mensajero de <i>ADRA1A</i> , <i>VAT1L</i> , <i>GABRQ</i> , <i>CHST8</i> , <i>LYPD1</i> y <i>FEZF2</i> en mamíferos placentarios .....	38
<b>Figura 12.</b> Optimización de caracteres de sociabilidad (estabilidad de vínculos sociales y comportamientos cooperativos) y presencia/ausencia de neuronas Von Economo (VEN) en mamíferos .....	44
<b>Figura 13.</b> Optimización de caracteres de sociabilidad (tamaño de grupo) y presencia/ausencia de neuronas Von Economo (VEN) en mamíferos .....	45
<b>Figura Suplementaria 1.</b> Expresión de marcadores moleculares de VEN.....	57
<b>Figura Suplementaria 2.</b> Relaciones filogenéticas de mamíferos con escala de tiempo .....	59
<b>Figura Suplementaria 3.</b> Cladograma de las principales relaciones evolutivas de Carnívora .....	59
<b>Figura Suplementaria 4.</b> Método de reconstrucción filogenética.....	60

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Porcentajes de identidad de las secuencias de ARN mensajero .....	28
<b>Tabla 2.</b> Posiciones de polimorfismos de interés .....	29
<b>Tabla 3.</b> Datos de sociabilidad de mamíferos .....	39
<b>Tabla Suplementaria 1.</b> Artículos que reportan el morfotipo de las neuronas Von Economo (VEN) y su distribución cortical en mamíferos no humanos .....	60
<b>Tabla Suplementaria 2.</b> Estudios de identidad molecular de neuronas Von Economo (VEN) .....	64
<b>Tabla Suplementaria 3.</b> Números de acceso de las secuencias de ARN mensajero .....	64



## I. RESUMEN

La hipótesis del cerebro social postula que en primates el tamaño del cerebro es una adaptación a la sociabilidad. Las neuronas Von Economo (VEN) se han relacionado con las capacidades necesarias para la interacción social. Las VEN se distribuyen de forma restringida en el cerebro de Primates. Recientemente también se encontraron en otros mamíferos de los órdenes Cetartiodactyla, Perissodactyla, Carnivora, Proboscidea, Sirenia e Hyracoidea. A la fecha, se han realizado dos estudios sobre los perfiles transcriptómicos de VEN humanas, pero se desconoce la historia evolutiva de los genes identificados con expresión diferencial. Tampoco se han realizado transcriptomas, ni estudios de expresión de proteínas en las VEN de otros mamíferos. Por lo tanto, en el presente trabajo se rastreó la historia evolutiva de genes expresados diferencialmente en VEN humanas y se analizó la relación que existe entre la presencia de VEN y la sociabilidad de las especies analizadas (tamaño de grupo social, estabilidad del vínculo social y conductas cooperativas). Se realizaron análisis filogenéticos de seis genes marcadores de VEN humanas que fueron identificados en los genomas de otros mamíferos que cuentan con información disponible sobre la presencia o la ausencia de VEN. Asimismo, se ejecutó una optimización de caracteres ancestrales para realizar una correlación evolutiva de los parámetros de sociabilidad antes mencionados y la presencia/ausencia de VEN en mamíferos. En las reconstrucciones filogenéticas se encontró que los genes estudiados presentan historias evolutivas contrastantes. *ADRA1A* y *VAT1L* siguen la filogenia taxonómica, mientras que *GABRQ* y *CHST8* exhiben variaciones en las secuencias genéticas entre ordenes o entre especies con y sin VEN. Analizamos y discutimos la evolución del morfotipo de las VEN en tres posibles eventos independientes. Estos eventos coinciden con el aumento de la cohesión social y comportamientos cooperativos, que deberían ir acompañados de cambios en las habilidades cognitivas necesarias para vivir en grupos cada vez más sociales. De manera interesante, las VEN pudieron evolucionar como resultado del agrandamiento del cerebro y el aumento de la girificación en la ballena minke (*Balaenoptera acutorostrata*). Probablemente, la presencia de las VEN en mamíferos está determinada por diferencias en la regulación y/o expresión genética. Bajo esta premisa, tampoco podemos descartar un origen monofilético de las VEN. Este trabajo ha permitido analizar las relaciones filogenéticas de genes expresados diferencialmente en las VEN humanas y ampliar la comprensión del origen y evolución de las VEN.

## II. ABSTRACT

The social brain hypothesis postulates that the size of the brain in primates is an adaptation to sociability. Von Economo Neurons (VEN) have been related to the necessary abilities for social interaction. VEN are restrictedly distributed over the brains of Primates. Recently, these were also found in other mammals of Cetartiodactyla, Perissodactyla, Carnivora, Proboscidea, Sirenia and Hyracoidea. To this date, two studies have been made on the transcriptomic profiles of human VEN, however, the evolutionary history of the identified genes with differential expression is unknown. Neither transcriptomes nor protein expression studies in VEN in other mammals have been made. Therefore, in the present work the evolution history of differentially expressed genes in human VEN was tracked, and the connection between the presence of VEN and the sociability of the analyzed species was reviewed (social group size, social bond stability, and cooperative behaviors). For that purpose phylogenetic analysis were made for six human VEN marker genes, which were identified in other mammal genomes that have available information about the presence or absence of VEN. Additionally a character optimization was executed in order to perform an evolution correlation of the previously mentioned sociability parameters and the presence / absence of VEN in mammals. Within the phylogenetic reconstructions was found that the studied genes present contrasting evolutionary histories. *ADRA1A* and *VAT1L* follow the taxonomic phylogeny, while *GABRQ* and *CHST8* show variations in the genetic sequences between orders or between species with and without VEN. We analyzed and discussed the VEN morphotype evolution within three possible independent events. These events concur with the increase of social cohesion and cooperative behaviors, which should be followed by changes of the cognitive skills essential to living in socially increasing groups. Interestingly/intriguingly, VEN could have evolved as a result of the brain's enlargement and gyrification increment in the Minke Whale (*Balaenoptera acutorostrata*). The presence of VEN in mammals is probably due to regulation differences and / or genetic expression. With this in mind, we can not rule out a monophyletic origin for VEN. The present work has allowed the analysis of the phylogenetic connections of differentially expressed genes in human VEN and broadened the comprehension/understanding of VEN's origin and evolution.

### III. ABREVIATURAS

ACC. Circunvolución cingulada anterior

CISH. Hibridación *in situ* cromogénica

FI. Corteza frontoinsular

M-FISH. Hibridación *in situ*  
fluorescente múltiple

ICC. Inmunocitoquímica

IF. Inmunofluorescencia

IHC. Inmunohistoquímica

ISH. Hibridación *in situ*

scRNA-seq. Secuenciación de ARN de una sola célula

SNA. Sistema nervioso autónomo

SNC. Sistema nervioso central

VEN. Neuronas Von Economo

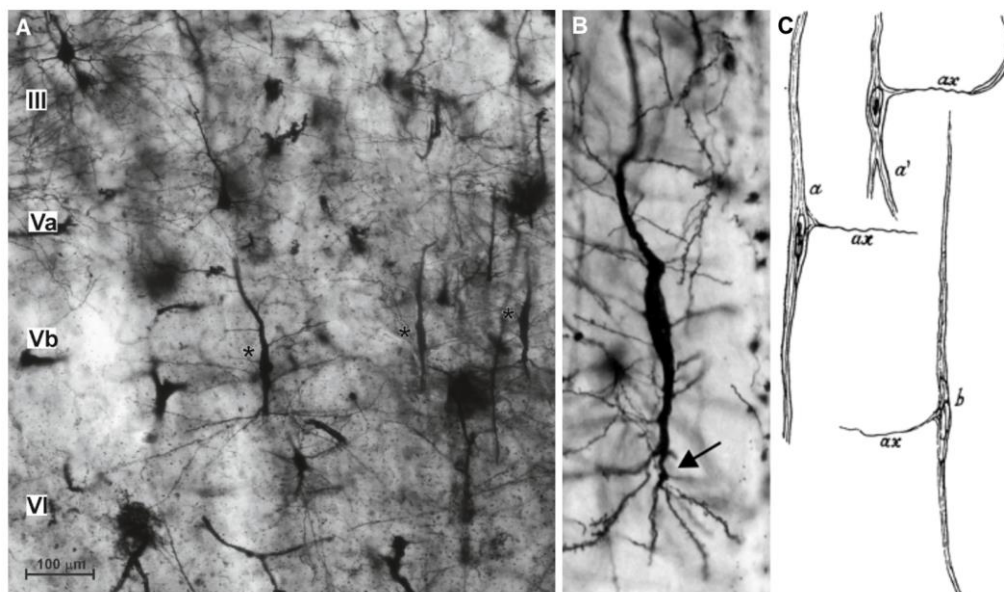
#### IV. INTRODUCCIÓN

El cerebro de los vertebrados ha sido moldeado por múltiples presiones selectivas a través de millones de años de evolución. La gran variedad de estructuras y la conectividad del cerebro permiten el desarrollo de pensamientos, conductas y decisiones. Una de las presiones que moldean el cerebro de los mamíferos es la sociabilidad. El aumento de la sociabilidad va acompañado de cambios en las capacidades cognitivas, necesarias para vivir en grupos sociales cada vez más cohesionados (MacLean *et al.*, 2012). Las capacidades cognitivas son mediadas por la transferencia de información entre diferentes tipos de neuronas conectadas entre sí.

Las neuronas Von Economo (VEN) se caracterizan por poseer un gran soma en forma de huso que se vuelve estrecho hacia la dendrita apical y el axón basal, sin una división clara entre ambos (Figura 1). Las VEN humanas se han detectado principalmente en dos zonas restringidas del cerebro: la corteza fronto-insular (FI) y la circunvolución cingulada anterior (ACC) (Von Economo 1926; Nimchinsky *et al.*, 1995, 1999; Allman *et al.*, 2005). También se han identificado VEN, por ejemplo, en Primates Catarrhini, Proboscidea (elefantes), Sirenia (únicamente en el manatí de Florida), Hyracoidea (únicamente en el damán del cabo), en algunas especies de Perissodactyla, Carnivora y Cetartiodactyla como el rinoceronte negro, la cebra de Burchell, la morsa del Atlántico, el hipopótamo pigmeo (Tabla Suplementaria 1) (Evrard *et al.*, 2012; Nimchinsky *et al.*, 1995; Hof & Van der Gucht 2007; Hakeem *et al.*, 2009; Butti *et al.*, 2009; Butti *et al.*, 2011; Butti *et al.*, 2014; Butti & Hof 2010; Raghanti *et al.*, 2015; Jacob *et al.*, 2021).

Las VEN son de especial importancia porque están relacionadas con capacidades cognitivas como la conciencia e intuición, y con conductas relacionadas al cerebro social, como la empatía (Dunbar 1998; Allman *et al.*, 2005; Craig 2009, 2010). En humanos, una desviación en la cantidad promedio de VEN se ha relacionado con enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia (Brüne *et al.*, 2010; López-Ojeda & Hurley 2022), el Síndrome del Espectro Autista (Simms *et al.*, 2009; Uddin *et al.*, 2013; Allman *et al.*, 2005), Alzheimer (Nimchinsky *et al.*, 1995), Agenesia del Cuerpo Caloso (Kaufman *et al.*, 2008; Paul *et al.*, 2007), comportamiento suicida (Brüne *et al.*, 2011) y demencia frontotemporal (Seeley *et al.*, 2007a, 2007b; Gami-Patel *et al.*, 2019). La alta o insuficiente cantidad de VEN puede ser parcialmente responsable de la falta de habilidad social y percepción, que comparten estos síndromes y enfermedades.

La hipótesis del cerebro social postula que en primates el tamaño del cerebro es una adaptación a la sociabilidad (Brothers 1997; Dunbar 1998, 2003). De modo que, aunque cada individuo tiene un cerebro autónomo, los procesos cognitivos que en este se desarrollan, dependen de la interacción social. Esta hipótesis se ha extendido a Carnívora y ungulados (Dunbar & Bever 1998; Pérez-Barbería & Gordon 2005; Pérez-Barbería *et al.*, 2007). Muchas de las capacidades cognitivas que se atribuyen a las VEN están relacionadas con capacidades sociales, como reconocer al otro, reconocer aliados y enemigos, la comunicación estratégica, representar y discernir los estados emocionales de otros, conductas prosociales,



**Figura 1. Morfología de las neuronas Von Economo (VEN).** A. Microfotografía de las capas III a VI de la corteza cingulada anterior de humano adulto, impregnada en tinción de Golgi. Las neuronas señaladas con un asterisco negro son VEN. B. Acercamiento a microfotografía A, una VEN. C. Esquema de las morfologías típicas de las VEN descrito por Constantin von Economo (1926). (Tomado de: Banovac *et al.*, 2019 (A y B); Von Economo 1926 (C)).

el autocontrol, la intuición e interocepción (conjunto de sensaciones viscerales, revisar Marco teórico. Funciones de las neuronas Von Economo, para más información) necesarias durante la interacción social (Seeley *et al.*, 2007; Craig 2009, 2010; Butti & Hof 2010; Hof & Van der Gucht 2007; Dunbar 1998; Allman *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 2010; Aziz *et al.*, 2009; Stimpson *et al.*, 2011; Singer *et al.*, 2004a, 2004b).

La cantidad de VEN se ha relacionado con el tamaño absoluto del cerebro, y el volumen somático de las VEN con el coeficiente de encefalización (Allman *et al.*, 2011; Nimchinsky *et al.*, 1999). Asimismo, distintos estudios han identificado las estructuras cerebrales en las que se encuentran las VEN y han comparado sus características intrínsecas en distintas especies (Allman *et al.*, 2011; Butti & Hof 2010; Butti *et al.*, 2013; Cauda *et al.*, 2013; Cauda *et al.*, 2014; Evrard *et al.*, 2011; Horn *et al.*, 2017; Raghanti *et al.*, 2015; Stimpson *et al.*, 2011). Estos estudios han permitido obtener información sobre la función y evolución de las VEN.

En otros mamíferos no humanos se ha identificado a las VEN por una coincidencia en las características morfológicas y de agrupamiento descritas por von Economo & Koskinas (1925) y porque coinciden en su ubicación. Sin embargo, no se han realizado estudios detallados que confirmen la identidad de estos morfotipos. Se les han atribuido funciones como repertorios de vocalización complejos, comunicación estratégica y el respeto del orden jerárquico (Hof & Van der Gucht 2007). Debido a que los mamíferos placentarios que las poseen pertenecen a grupos taxonómicos que están relacionados de forma lejana, se propuso que las VEN surgieron por un proceso de evolución convergente (Raghanti *et al.*, 2015; Hof & Van Der Gucht 2007). El origen de las VEN puede ser el resultado del conflicto de la necesidad de

transmitir información de forma rápida y la restricción espacial en cerebros grandes (Wang *et al.*, 2008).

Se han realizado esfuerzos por conocer los genes expresados en las VEN. Se ha evaluado la presencia de genes o productos génicos de interés en las VEN por medio de estudios de inmunohistoquímica (IHC), inmunocitoquímica (ICC), hibridación *in situ* (ISH), inmunofluorescencia (IF) (ver glosario) y microdissección con láser (Allman *et al.*, 2005; Stimpson *et al.*, 2011; Cobos & Seeley 2015; Dijkstra *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2019). Sin embargo, hay limitaciones técnicas por el difícil acceso a las VEN que subyacen a una escasez de réplicas (Yang *et al.*, 2019).

Recientemente se publicó el primer transcriptoma de las VEN de la ACC humana (Yang *et al.*, 2019). Los transcriptomas son la lectura de las secuencias de ARN (transcritos) de una célula, tejido u organismo y permiten conocer los genes que se están expresando en un momento determinado, en condiciones específicas. La expresión diferencial mide la abundancia de un gen en una célula o tejido, por medio de la cuantificación de la abundancia de los transcritos de dos muestras diferentes (Rodríguez & Shishkova 2019). En el estudio realizado por Yang *et al.* (2019) se identificaron 344 genes de expresión diferencial en las VEN. Por medio de ensayos de ISH, IHC e IF, se validó la expresión diferencial y enriquecida en las VEN de cuatro genes codificantes de proteínas: *VAT1L* (*vesicle amine transport 1 -like*), *CHST8* (*carbohydrate sulfotransferase 8*), *LYPD1* (*LY6/PLAUR domain containing protein 1*) y *SULF2* (*sulfatase 2*). Posteriormente, se obtuvo el perfil transcriptómico de las VEN de la FI humana a través de secuenciación de ARN de una sola célula (single-cell RNA sequencing (scRNA-seq)) (Hodge *et al.*, 2020). La scRNA-seq es el método más utilizado actualmente para obtener datos de expresión, en el que se obtienen los transcritos a partir de una célula aislada (Rodríguez & Shishkova 2019). En el estudio de Hodge *et al.*, 2020 se encontraron 30 genes selectivos de las VEN. Entre los genes enriquecidos se encuentran *GABRQ* (*gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit theta*), *ADRA1A* (*adrenoceptor alpha 1A*) y tres nuevos genes marcadores: *POU3F1* (*POU class 3 homeobox 1*), *BMP3* (*bone morphogenetic protein 3*) e *ITGA4* (*integrin subunit alpha 4*), validados por hibridación *in situ* fluorescente múltiple (M-FISH) e hibridación *in situ* cromogénica (CISH) (ver glosario).

En el presente estudio se plantea que una vez identificados los genes con expresión diferencial en VEN humanas, se podrían reevaluar las propuestas de origen y evolución de las VEN y su posible especialización en capacidades socio-cognitivas de otros mamíferos. A la fecha no se han realizado transcriptomas de las VEN presentes en otros mamíferos. Por lo tanto, se identificaron los genes expresados y validados en VEN humanas, en los genomas de otros mamíferos y se analizó la conservación de sus secuencias genéticas.

El propósito de este estudio es rastrear la historia evolutiva de genes expresados diferencialmente en las neuronas Von Economo humanas y ampliar la comprensión del contexto en que evolucionó este morfotipo neural. Conocer la historia evolutiva de las VEN brindará información sobre la naturaleza de algunas capacidades cognitivas especializadas y el cerebro social. Se establecieron criterios de selección de

marcadores de VEN con el fin de delimitar el estudio. Tomando como referencia los resultados de Yang *et al.* (2019) y Hodge *et al.* (2020), se realizaron análisis filogenéticos de un conjunto selecto de genes expresados diferencialmente en VEN humanas, que han sido validados y se sabe son selectivos de VEN. Se utilizaron secuencias de genes de especies que cuentan con genomas secuenciados y que representan a distintos linajes de mamíferos con presencia, ausencia, o sin información disponible de las VEN.

Para explicar un panorama evolutivo más robusto se requiere el contexto en que el carácter evolucionó (Ornelas 1998). Por tanto, se analizó la relación de las VEN con la sociabilidad (tamaño de grupo social, duración y estabilidad del vínculo social y conductas cooperativas) de las especies estudiadas en los análisis filogenéticos. Estos parámetros de sociabilidad pueden funcionar como un indicador de los requerimientos cognitivos necesarios en la interacción social (Dunbar 2003; Perez *et al.*, 2007; Fox *et al.*, 2017; Castiglione *et al.*, 2021). Los resultados y análisis del presente trabajo permitieron conocer posibles eventos evolutivos en los que surgieron las VEN, relacionados con la cohesión social y los comportamientos cooperativos.

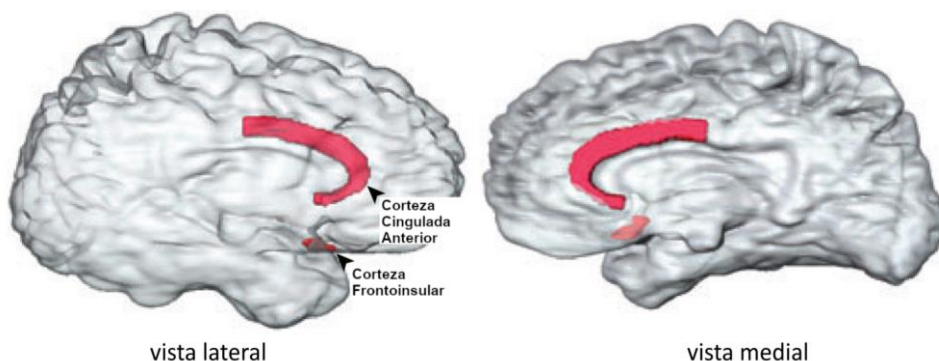
## V. MARCO TEÓRICO

### NEURONAS VON ECONOMO

Las VEN son células bipolares en forma de huso, significativamente más grandes que las neuronas piramidales circundantes (Watson 2006; von Economo & Koskinas 1925). Presentan un soma fusiforme orientado verticalmente, que se vuelve estrecho hacia la dendrita apical y el axón basal. El axón es grueso, puede ser recto, ligeramente torcido o asemejar un sacacorchos; desciende hasta la sustancia blanca y la superficie cortical (Watson *et al.*, 2006; Sherwood *et al.*, 2008; Seeley *et al.*, 2012; Banovac *et al.*, 2019). Las dendritas apicales y basales son largas y prominentes, en la base tienen casi el mismo ancho que el soma y conforme se alejan se vuelven más estrechas. Las dendritas basales alcanzan capas adyacentes, pueden ramificarse en dos dendritas morfológicamente onduladas que transmiten procesos únicos. Las dendritas laterales no suelen verse (Figura 1) (Seeley *et al.*, 2012; Banovac *et al.*, 2019).

En humanos las VEN se encuentran principalmente en las capas corticales III y V de la FI y la ACC (Figura 2) (Von Economo 1926; Nimchinsky *et al.*, 1995, 1999; Allman *et al.*, 2005). Forman grupos de 3 a 5 neuronas, suelen estar alineadas de forma paralela unas con otras y son perpendiculares a la superficie cortical (Seeley *et al.*, 2012; Butti & Hof 2010). Las VEN comienzan a aparecer entre las semanas 35 y 36 de gestación. Al nacer se cuenta con apenas un 15% del total de VEN de la etapa adulta. A los ocho meses de vida posnatal, las VEN alcanzan su porcentaje más alto del número total de neuronas de la capa V (4.3%), posteriormente disminuyen hasta alcanzar el porcentaje promedio en adultos (1-2%) (Allman *et al.*, 2005, 2010, 2011). Se ha propuesto que, similar a otras neuronas con desarrollo postnatal, las VEN se encuentran

vulnerables a factores externos relacionados con el estrés, la actividad física y otros mecanismos que involucran la codificación de serotonina (Pauc & Young 2010).



**Figura 2. Ubicación de las neuronas Von Economo (VEN) en el cerebro humano.** Reconstrucciones tridimensionales del hemisferio derecho de una mujer adulta joven. (Adaptación de Allman *et al.*, 2011).

La arquitectura dendrítica de las neuronas refleja la forma en que integran la información. En las neuronas piramidales de la capa V es característico tener axones grandes de rápida conducción y árboles de dendritas basales muy largos y ramificados, y de dendritas apicales largas y escasas (Allman *et al.*, 2002; Sherwood *et al.*, 2003; Nimchinsky *et al.*, 1995; Watson 2006). A diferencia de las VEN, los somas de las neuronas piramidales son 4.6 veces más pequeños, las dendritas son más largas y tienen más espinas e intersecciones. Ello sugiere que las VEN tienen menos entradas y salidas de información y un modo de entrada de información aferente, que explica su escasa arquitectura dendrítica (Watson 2006).

Las VEN son más abundantes en las crestas y curvas que en las paredes del giro y siete veces más numerosas en el hemisferio derecho que en el izquierdo (Pauc & Young 2010; Allman *et al.*, 2010; Butti *et al.*, 2013; Watson 2006; González *et al.*, 2018). Ello se ajusta con la asimetría del sistema nervioso autónomo (SNA) (Allman *et al.*, 2011) y la relación de la ínsula con la actividad autonómica en macacos (Jezzini *et al.*, 2012; Critchley *et al.*, 2000). El SNA se encarga de regular las funciones viscerales inconscientes del organismo, manteniendo la homeostasis corporal y respondiendo adecuadamente ante estímulos generados en el ambiente externo. Se divide en sistema nervioso simpático, preferentemente controlado por el hemisferio derecho, el cual prepara al organismo en situaciones estresantes e inesperadas para la lucha o huida, por medio de retroalimentación negativa y corrección de errores. Por otro lado, el sistema nervioso parasimpático, mayormente operado por el hemisferio izquierdo, controla los procesos corporales en situaciones ordinarias y de calma (Craig 2005; MacNeilage *et al.*, 2009).

### ESPECIES QUE PRESENTAN NEURONAS VON ECONOMO

Hasta hoy, las relaciones filogenéticas de varios órdenes de mamíferos placentarios no están claras, debido a la incongruencia que otorgan los datos mitocondriales (Tobe *et al.*, 2010; Morgan *et al.*, 2014). Se han clasificado de forma indiscutible tres clados: Glires (Lagomorpha y Rodentia), Primatomorpha (Dermoptera y Primates) y Ferae (Pholidota y Carnívora); y cuatro superórdenes: **Afrotheria** (que incluye



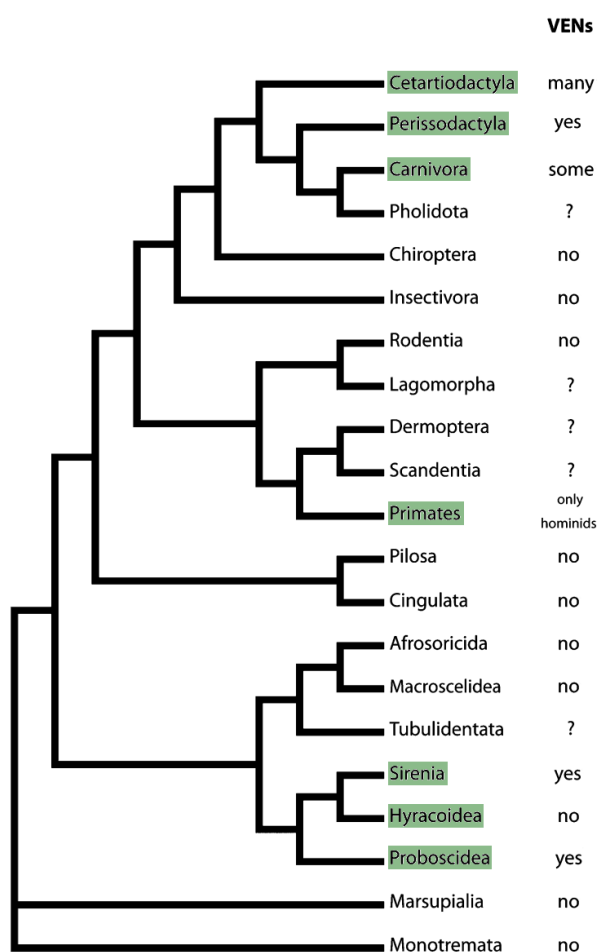
especies como elefantes, manatíes, dugongos, el oso hormiguero, topos, damanes, musarañas elefante y tenrecs), **Xenarthra** (armadillos y perezosos), **Laurasiatheria** (cetáceos, artiodáctilos, perisodáctilos, carnívora, murciélagos, pangolines, erizos, musarañas y topos) y **Euarchontoglires** (primates, lémures voladores, roedores, conejos y musarañas arbóreas). Fuera de estos, las relaciones aún son controversiales (revisar Murphy *et al.*, 2021 para más información), pero se puede identificar una topología consenso (Figura Suplementaria 2) (Murphy *et al.*, 2021). Esta topología coincide con otras reportadas en la literatura (Murphy *et al.*, 2001a; Murphy *et al.*, 2001b; Murphy *et al.*, 2004; Murphy *et al.*, 2007; Murphy *et al.*, 2021; Springer *et al.*, 2004, Foley *et al.*, 2016; Esselstyn *et al.*, 2017).

En el superorden Laurasiatheria en Cetartiodactyla, el morfotipo de las VEN está presente en Cetacea, Hippopotamidae, Suidae, Cervidae y Bovidae, aunque también se reportó su ausencia en especies de Bovidae. En Perissodactyla están presentes en Rhinocerotidae y Equidae. En Carnívora se han reportado en Odobenidae y Caniformia. En el superorden Euarchontoglires, están presentes en Primates Catarrhini, ausentes en Platyrrhini y Strepsirrhini. En Afrotheria se reportó ausencia de VEN en la mayoría de las especies estudiadas, únicamente están presentes en el elefante africano, el elefante indio, el manatí de Florida y el damán del Cabo (*Loxodonta africana*, *Elephas maximus*, *Trichechus manatus latirostris* y *Procavia capensis*). Finalmente, en Xenarthra solo se han reportado ausencias de VEN (Figura 3 y Tabla Suplementaria 1) (Butti & Hof, 2010; Butti *et al.*, 2011; Raghanti *et al.*, 2015; Nimchinsky *et al.*, 1999; Watson 2006; Evrard *et al.*, 2011, resultados no publicados; Hof & Van der Gucht 2007; Hakeem *et al.*, 2009).

En general, la morfología de las VEN humanas es similar a la de monos Cercopithecidae (Evrard *et al.*, 2011). Aunque en humanos las VEN son más grandes, con volumen de soma mayor, son más numerosas y muestran mayor tendencia a agruparse en comparación con otros homínidos (Nimchinsky *et al.*, 1995, 1999). En cetáceos, otros cetartiodáctilos, en el caballo, el elefante indio y africano se han encontrado morfotipos de las VEN de forma ubicua (Tabla Suplementaria 1) (Hof & Van der Gucht 2007; Butti *et al.*, 2009; Butti *et al.*, 2014; Raghanti *et al.*, 2015; Raghanti *et al.*, 2019; Hakeem *et al.*, 2009). La presencia de VEN en diferentes regiones corticales sugiere una conectividad neuronal diferente y por tanto un papel funcional específico de cada especie (Butti & Hof 2010; Butti *et al.*, 2011; Butti *et al.*, 2013). Por ejemplo, las conductas vocales no conscientes y repertorios de vocalización complejos de cetáceos y el hipopótamo pigmeo se han relacionado con la presencia de VEN en regiones corticales que se asocian con la vocalización (Hof & Van der Gucht 2007).

En la mayoría de los casos el morfotipo de VEN de mamíferos no humanos coincide con las características morfológicas y de agrupamiento de VEN humanas. Una excepción es el manatí de Florida, en el cual se observaron células aisladas, dispersas y escasas en número (Butti & Hof 2010; Hakeem *et al.*, 2009). La cantidad de VEN incluso en homínidos no humanos suele ser escasa. En orangutanes se observó que únicamente uno de cada siete individuos tiene una población sustancial de VEN en la FI y el área límbica

anterior (Nimchinsky *et al.*, 1999). Mientras que en gorilas un hallazgo insólito fue un individuo con el porcentaje de VEN mínimo en humanos. Dicho gorila se encontraba en un entorno enriquecido que pudo generar una influencia en el número de VEN (Patterson & Gordon 2002; Allman *et al.*, 2011).



**Figura 3. Adaptación de la filogenia de mamíferos placentarios con presencia-ausencia de Neuronas Von Economo (VEN)** (Murphy *et al.*, 2001; Adaptación de Butti & Hof 2010). Muestra la distribución filogenética del morfotipo VEN a partir de un par de especies estudiadas. Con signo de interrogación se señalan los grupos en los que ninguna especie ha sido estudiada. En verde se indican los órdenes que contienen al menos una especie en la que se han descrito VEN a la fecha.

### FUNCIONES DE LAS NEURONAS VON ECONOMO

En primates, elefantes y cetáceos, el morfotipo VEN está asociado a tareas que requieren una alta facultad cognitiva como el autorreconocimiento espejo, la conciencia motora, el sentido del conocimiento, la evaluación de aspectos emocionales y la intuición rápida (Craig 2009, 2010; Kikyo *et al.*, 2002; Stimpson *et al.*, 2011; Allman *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 2010). También participan en funciones homeostáticas básicas y de relaciones sociales interpersonales (Allman *et al.*, 2010; Stimpson *et al.*, 2011).

La interocepción, codificación predictiva y la comparación de los mecanismos que le subyacen son funciones codificadas por las VEN, importantes para una rápida toma de decisiones (Stimpson *et al.*, 2011; Butti & Hof 2010). El SNA prepara al cuerpo para situaciones nuevas o cotidianas a partir de estímulos

externos. Para ello media funciones homeostáticas y viscerales inconscientes, entre ellas la interocepción. La interocepción es el conjunto de sensaciones viscerales que nos dan información sobre lo que pasa dentro de nuestro cuerpo. Por ejemplo, sentir hambre o ansiedad. Estas sensaciones pueden experimentarse de diferente manera de acuerdo a los estímulos externos que influyen en nuestra percepción. La comparación de información interoceptiva corporal y del entorno, genera un modelo de codificación predictiva interoceptiva que se utiliza para predecir las consecuencias de nuestras acciones (Paulus & Stein 2006; Seth *et al.*, 2012; Seth & Critchley 2013; Cauda *et al.*, 2014).

El papel de las VEN en la intuición rápida se ha relacionado con la longitud de sus axones, necesarios para la transmisión rápida de información. Esta información es procesada dentro de la ACC y FI y transmitida hacia otras estructuras cerebrales. La necesidad de una rápida evaluación intuitiva corresponde con situaciones sociales, que a menudo son cambiantes y requieren una constante toma de decisiones y cambios de estrategias (Watson 2006). Otros comportamientos relacionados a las VEN son la empatía (Craig 2009, 2010), la conciencia social que incluye el rechazo social, el recordar las caras de los seres queridos y el reconocer aliados, el autocontrol y la discriminación entre uno mismo, el otro y el entorno (Kikyo *et al.*, 2002; Seeley *et al.*, 2007; Craig 2009, 2010).

#### **ZONAS CEREBRALES CON NEURONAS VON ECONOMO (ACC, FI, B10) Y SU PAPEL FUNCIONAL**

Las VEN fueron mencionadas por primera vez por Betz (1881) quien reportó su ubicación en la Circunvolución Cingulada Anterior (ACC o BA24) del cerebro humano. Posteriormente Hammarberg (1895) acotó su presencia a la capa V de la ACC. Cajal (1899, 1901-1902) observó que las VEN no eran comunes en la corteza cerebral, sino que se restringían a la ACC y FI. Recientemente se ha informado su presencia, aunque baja, en el área 9 de Brodmann dorsomedial (BA9) y la superficie media del área 10 de Brodmann (BA10) de la corteza prefrontal dorsolateral (González *et al.*, 2018; Fajardo *et al.*, 2008), en la corteza subicular y la corteza entorrinal de la formación del hipocampo (Ngowyang 1936; Butti & Hof 2010).

La ACC y la FI son las áreas corticales donde se presenta un mayor número de VEN. Primero, la ACC es una especialización de la neocorteza de evolución reciente (Allman *et al.*, 2001; Franks 2010) que parece estar relacionada con niveles altos de encefalización. En humanos, una mala nutrición o periodo de crianza afecta su maduración y genera trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos (Baumann & Bogerts 2001; Pauc & Young 2006, 2010). La ACC está involucrada en el estrés metabólico, hambre, el tacto agradable y el correcto funcionamiento del cerebro social, con conductas como la atención, cooperación social, generación, evaluación, expresividad de las emociones y comunicación en general (Franks 2010; Craig 2009, 2010; Seeley *et al.*, 2007a). La ACC comprende áreas adyacentes a la rodilla del cuerpo calloso que están fuertemente involucradas con el procesamiento de emociones (Allman *et al.*, 2011).

La FI se encuentra en la ínsula. La ínsula es más grande en primates y no está presente en mamíferos no sociales (Franks 2010). En específico, la región frontoinsular ha crecido desproporcionadamente del resto de la ínsula en humanos (Bauernfeind *et al.*, 2013), difiriendo de otros primates. La ínsula anterior es un área de integración de la información propioceptiva (ver glosario), interoceptiva, emocional, cognitiva, homeostática y ambiental. Construye una representación del yo en el espacio-tiempo (autoconciencia) y genera sentimientos y emociones homeostáticas en situaciones sociales y no sociales, después de estímulos o independiente de ellos, tal como sentir cariño al recibir un abrazo (Blakeslee 2007; Taylor *et al.*, 2009). Todos estos procesos se llevan a cabo de forma inconsciente (Cauda *et al.*, 2013). Por ejemplo, durante una discusión, la ínsula anterior es la encargada de advertirnos cuando nuestro comportamiento puede llevar a situaciones negativas y este debe ser modificado (Franks 2010).

Parte de las funciones integrativas de la ínsula que contribuyen a generar la autoconciencia son el autoconocimiento, autocontrol, conciencia motora, el sentido del conocimiento, intuición rápida que se basa en una conciencia inmediata (Craig 2003, 2010; Corbetta & Shulman 2002; Menon & Uddin 2010; Allman *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 2010; Karnath *et al.*, 2005; Devue *et al.*, 2007; Karnath & Baier 2010), la conciencia emocional (Seeley *et al.*, 2007a, 2007b; Craig 2009a), la empatía, la incertidumbre (Singer *et al.*, 2009; Gu *et al.*, 2010; Lamm & Singer 2010), la percepción del tiempo y de la música (Craig 2009b; Kosillo & Smith 2010; Ackermann & Riecker 2010) y anticipar al cuerpo ante las expectativas (Franks 2010). En humanos adolescentes la FI está relacionada con el funcionamiento ejecutivo (ver glosario) y el autocontrol, importantes en el desarrollo de la inteligencia emocional (Houdé, 2010; Allman *et al.*, 2011).

La ínsula anterior y ACC se relacionan con la evaluación y reconocimiento de errores, la evaluación de estímulos inesperados, respuestas adaptativas al error, la retroalimentación negativa, el control flexible de la conducta dirigida a objetivos y el lenguaje (Seeley *et al.*, 2007b; Allman *et al.*, 2010; Greicius *et al.*, 2003; Gehring *et al.*, 1993; Dehaene *et al.*, 1994; Klein *et al.*, 2007; Lamm & Singer 2010; Dosenbach *et al.*, 2007; Friederici 2018). Se ha mostrado que la activación de ACC y la FI crece al aumentar el grado de incertidumbre durante la toma de decisiones. También se activa al tomar una decisión incorrecta que implica cambiar de estrategia (Critchley *et al.*, 2001), al saber que la decisión tomada tendrá consecuencias negativas y en la experiencia subjetiva del dolor, que de hecho está determinada por el grado de incertidumbre (Singer *et al.*, 2004a; Watson 2006). Ello antecede a un proceso cognitivo de error de predicción del riesgo (ver glosario) (Preuschoff *et al.*, 2008). Además, muestran actividad durante errores sociales que involucran sentimientos de culpa, vergüenza, resentimiento o engaño (Sanfey *et al.*, 2003; Spence *et al.*, 2001; Berthoz *et al.*, 2002; Shin *et al.*, 2000) o ante emociones sociales positivas como el amor, la confianza, empatía (que incluye el llanto de un bebé en madres) y el humor (Lorberbaum *et al.*, 2002; Allman *et al.*, 2005). Entonces, la ínsula anterior y la ACC pueden ejercer como mediadores para la evaluación del grado de incertidumbre de una situación social que va a afectar cualquier emoción, negativa o prosocial (Watson 2006).

Recientemente se demostró la presencia de VEN en la capa V de la corteza frontopolar medial (en BA10). Algunas funciones en las que BA10 está involucrada son la evaluación intuitiva, la generación de respuestas rápidas durante la interacción social, la memoria prospectiva, el control de la atención, la teoría de la mente y la metacognición (Baron *et al.*, 1999; Butti *et al.*, 2013; Cauda *et al.*, 2013; Burgess *et al.*, 2007a, b). Sin embargo, es difícil asignar un rol funcional a las VEN de BA10 debido a su escaso número (González *et al.*, 2018). La morfología de las VEN en esta área es similar a la de otras áreas corticales, no obstante, varían en cantidad y el soma es más pequeño. Por lo tanto, si el tamaño del soma de las VEN es menor en otras áreas corticales, podrían pasar desapercibidas en regiones donde aparentemente no se han encontrado (Gonzalez *et al.*, 2018). Dicha variación en el tamaño puede ser producto de diferencias en las fuerzas mecánicas de tensión de regiones interconectadas (girificación) (Van Essen 1997).

### **CONECTIVIDAD FUNCIONAL**

A pesar de la separación de la ACC y FI dentro del cerebro, ambas tienen una arquitectura cortical similar (Franks 2010; Gündel 2004; Watkins 2001), caracterizadas por una transformación fusiforme (ver glosario) de las células corticales (von Economo & Koskinas 1925). Las VEN pertenecen a circuitos neuronales especializados en transmitir señales a largas distancias (Stimpson *et al.*, 2011), posiblemente constituyendo la base neuronal del proceso de conmutación de red entre la ACC y FI (Sridharan *et al.*, 2008). Esta red involucra principalmente áreas ventrales de los lóbulos frontal y parietal (Cauda *et al.*, 2013). Recibe entradas sensoriales de la corteza olfativa y entradas viscerales (Carmichael & Price 1995).

Se ha indicado una conexión de la ACC y FI con el SNA simpático, funciones socioemocionales (Damasio 1999; Craig 2002; Critchley 2005; Heimer & Van Hoesen 2006; Seeley *et al.*, 2007) y la red de autorregulación (Cauda *et al.*, 2013). También con la red para el comportamiento dirigido a objetivos, que requiere una atención sostenida, donde la ACC y FI aportan un control flexible de la conducta (Dosenbach *et al.*, 2006; Cauda *et al.*, 2013). Por último, la ACC y FI forman parte de la red frontoparietal (Spreng *et al.*, 2010; Vincent *et al.*, 2008) que incluye la red de detección de prominencia (Seeley *et al.* 2007b), la red de control (Seeley *et al.*, 2007a), la red de la ínsula posterior (Cauda *et al.*, 2011) y la red de modo predeterminado (Raichle & Snyder 2007).

La red de detección de prominencia evalúa los riesgos de estímulos emocionales y sensoriales para la supervivencia del organismo (Cauda *et al.*, 2013). La red de control y red de modo predeterminado junto con redes ejecutivas centrales pueden apoyar en la integración de la información en todo el cerebro que subyace a la conciencia (van den Heuvel & Sporns 2013; Michel 2017; Dehaene & Changeux 2011). Finalmente, la participación de las VEN en la "conciencia global del espacio de trabajo" sugiere una asociación con la conciencia autorreferencial y la excitación, necesarias en la conciencia humana (Dehaene & Kouider 2017; Fischer *et al.*, 2016; Laureys *et al.*, 2009).

## MARCADORES GENÉTICOS DE NEURONAS VON ECONOMO DE PRIMATES

Se han realizado estudios transcriptómicos que han permitido identificar genes con expresión diferencial en VEN humanas (Yang *et al.*, 2019; Hodge *et al.*, 2020). Entre los genes que se han identificado como sobreexpresados se encuentran los codificantes para una sulfotransferasa de carbohidratos (**CHST8**, *carbohydrate sulfotransferase 8*), el factor de transcripción de la familia FEZ (**FEZF2**, *FEZ family zinc finger 2*), la proteína de membrana de vesículas sinápticas similar al homólogo de VAT-1 (**VAT1L**, *vesicle amine transport 1-like*), el receptor alpha 1A (**ADRA1A**, *adrenoceptor alpha 1A*), la subunidad theta del receptor tipo A del ácido gamma-aminobutírico (**GABRQ**, *gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit theta*) y una proteína de unión a receptores de neurotransmisores de la familia Lynx (**LYPD1**, *LY6/PLAUR domain containing protein 1*)

El gen codificante para la sulfotransferasa de carbohidratos (**CHST8**) se expresa en la hipófisis y el cerebro (Yang *et al.*, 2019). La enzima *CHST8* cataliza la transferencia de sulfato en N-acetilgalactosamina (GalNAc), está involucrada en el proceso biosintético de los carbohidratos, realizando la sulfatación que permite la unión de proteínas y participa en la producción de hormonas sexuales, pues realiza la sulfatación de GalNAc en la hormona luteinizante. La *CHST8* se asocia a enfermedades priónicas como el prurigo lumbar (ver glosario), que afecta el comportamiento de los organismos (Martin *et al.*, 2011; Barret *et al.*, 2005), el síndrome de descamación cutánea (ver glosario), el efecto Dalila (ver glosario), canibalismo de cachorros y maduración precoz (Huynh *et al.*, 2019; Cabral *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2019).

El factor de transcripción **FEZF2** es esencial para el desarrollo y la diferenciación de las neuronas de la capa V de proyección subcortical, ya que permite programar estas neuronas de identidad molecular y conectividad axonal. Bajo su ausencia, la morfología y proyecciones de los axones son anormales (Cobos & Seeley 2015; Chen *et al.*, 2008; Rouaux & Arlotta 2013). Se ha observado fuerte expresión de *FEZF2* en la capa Vb en VEN humanas (Cobos & Seeley 2015). Un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en *FEZF2* se asocia a la mayor proporción de VEN en la FI de personas autistas, relacionada con una mayor interocepción (Santos *et al.*, 2011). En otras especies como peces, *FEZF2* está involucrada en la arquitectura cerebral y en ratones, se expresa en las neuronas de proyección de las capas V y VI (Sylvester *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2005). *FEZF2* y el factor de transcripción *CTIP2* (*BAF chromatin remodeling complex subunit BCL11B*) interactúan con el factor de transcripción de unión *SATB2* (*SATB homeobox 2*) y *TBR1* (*T-box brain transcription factor 1*), promotor de la identidad callosa y promotor de la identidad corticotalámica, respectivamente (Alcamo *et al.*, 2008; Han *et al.*, 2011; McKenna *et al.*, 2011; Srinivasan *et al.*, 2012). *CTIP2* es un efector importante de *FEZF2*, igualmente necesario para el desarrollo y especificación de las neuronas de proyección de la capa V (Chen *et al.*, 2008; Rouaux & Arlotta 2010; Shim *et al.*, 2012). *CTIP2*, *SATB2*, *TBR1* y la proteína *LMO4* también se expresan en la capa Vb en VEN humanas (Cobos & Seeley 2015). En función de lo planteado, Cobos & Seeley (2015) proponen que las VEN pueden ser una población heterogénea que

comprende neuronas de proyección con diversos objetivos o una población homogénea de una proyección única que posteriormente tendrá diversos objetivos.

Catalogado como el gen de mayor expresión en VEN, el transporte de vesículas sinápticas similar al homólogo de VAT-1 (**VAT1L**) también ha sido validado. Su expresión en la capa V de la corteza cerebral visual y mediotemporal es mayor en ratones que en humanos (Zeng *et al.*, 2012). **VAT1L** participa en la actividad oxidoreductasa y transferasa. Su ausencia está relacionada al efecto Dalila (ver glosario) (Yang *et al.*, 2019) y se ha relacionado con la susceptibilidad a la esquizofrenia (Chang *et al.*, 2015). Lamentablemente, la información sobre este gen y su relación con VEN es limitada.

El receptor alpha 1A (**ADRA1A**) es un receptor adrenérgico transmembrana acoplado a proteínas G, cuyos ligandos son las catecolaminas (ver glosario). **ADRA1A** regula la acción del SNA simpático mediante compuestos como adrenalina endógena, catecolaminas y noradrenalina (Martínez-Salas *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2015; Freitas *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2010). El sistema adrenérgico responde a estímulos internos y externos, activando funciones cognitivas como la atención y alerta, por ello **ADRA1A** se considera parte del núcleo central de alerta homeostático-autónomo (Sirvio & MacDonald 1999; Dijkstra *et al.*, 2018; Puumala *et al.*, 1997). Su expresión en las VEN indica que reciben entradas noradrenérgicas (Dijkstra *et al.*, 2018).

En humanos, **ADRA1A** se expresa en las capas I, II y V de la ACC y FI. En macacos Rhesus se expresa en las neuronas de la capa V de la ACC y en ratones marca un patrón extendido en la capa V de la corteza (Day *et al.*, 1997; Papay *et al.*, 2006; Dijkstra *et al.*, 2018). **ADRA1A** también se expresa en neuronas de serotonina Trh + para regular la fisiología de sus objetivos subcorticales, y en oligodendrocitos (ver glosario) del SNC (Ren *et al.*, 2019; Moro *et al.*, 2005). En ratones, la estimulación de **ADRA1A** promueve la vigilancia (Puumala *et al.*, 1997), mejora el aprendizaje y la memoria, disminuye la ansiedad, depresión y otorga una mayor esperanza de vida (Sirvio & MacDonald 1999; Doze *et al.*, 2011; Collette *et al.*, 2014). Al contrario, su eliminación propicia aprendizaje y memoria deficientes (Doze *et al.*, 2011). **ADRA1A** podría participar en la modulación de la transducción (ver glosario) de señales neuronales en el hipotálamo (Hou *et al.*, 2018). Además, regula el crecimiento y división celular en el cerebro y otros tejidos (Dijkstra *et al.*, 2018). Por ello, se asocia con volúmenes regionales del cerebro humano, relacionados con trastornos neurológicos (Hu *et al.*, 2021). Los SNPs en **ADRA1A** se asocian con enfermedades neuropsiquiátricas (depresión, esquizofrenia, autismo y trastorno bipolar), trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Parkinson y Alzheimer) (Koo *et al.*, 2015; Tabares & Rubenstein 2009; Zhang *et al.*, 2017), la hiperactividad (Elia *et al.*, 2009), el deterioro de la memoria en el trastorno por uso de heroína (Deji *et al.*, 2021), síndromes metabólicos (He & Huang 2017) y cáncer (Chen *et al.*, 2020; Tabares & Rubenstein 2009).

La subunidad theta de los receptores del ácido gamma-aminobutírico A (**GABRQ**) se expresa en más del 90% de las VEN (Dijkstra *et al.*, 2018). Puede formar un canal de cloruro de múltiples subunidades del receptor ácido gamma-aminobutírico A (**GABAA**), que media la transmisión sináptica inhibitoria más rápida

en el SNC (Neelands *et al.*, 1999). En etapas de desarrollo puede participar en la proliferación de células del SNC y periférico, y en la migración y diferenciación de neuronas del SNC (Meier *et al.*, 2003; Haydar *et al.*, 2000). Se ha sugerido que *GABRQ* ha evolucionado más rápidamente que otras subunidades del receptor de *GABAA* (Sinkkonen *et al.*, 2000; Martyniuk *et al.*, 2007). En el humano, *GABRQ* se expresa en zonas como el hipotálamo y el núcleo parabraquial, ya que son las zonas relacionadas con la señalización monoaminérgica y el SNA. En el mono se ha encontrado en la ACC y en una región que incluye la Ínsula anterior agranular (Bonnert *et al.*, 1999). Mientras que en el ratón se expresa en la estría terminal, el hipotálamo, la amígdala y varias estructuras del tronco encefálico, pero no en la corteza cerebral (Dijkstra *et al.*, 2018). Se ha vinculado a enfermedades neuropsiquiátricas como la pérdida de empatía y disminución de la respuesta emocional en la esquizofrenia (Dijkstra *et al.*, 2021), el trastorno del espectro autista (Saha *et al.*, 2021), déficit de atención (Naaijen *et al.*, 2017), demencia frontotemporal (ver glosario) (Gamil *et al.*, 2019) y al temblor esencial (García-Martín *et al.*, 2011).

En el primer transcriptoma de VEN humanas se validó la proteína de unión a receptores de neurotransmisores de la familia Lynx (***LYPD1*** o *LYNX2*). Esta codifica una proteína secretada que se adjunta a la membrana por medio de glicosilfosfatidilinositol y está implicada en mecanismos de señalización (Yang *et al.*, 2019; Egerod *et al.*, 2007). *LYPD1* media vías de señalización de receptores de acetilcolina de tipo nicotínico (nAChR), suprimiendo o disminuyendo su expresión en la superficie celular (Tekinay *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2015). Ello afecta potencialmente la actividad neuronal durante el desarrollo y en adultos, en el SNC y el SNA (Dessaud *et al.*, 2006). En ratones, la expresión de *LYPD1* comienza en etapas tempranas del desarrollo prenatal en neuronas postmitóticas (ver glosario); incluidas subpoblaciones de neuronas motoras, neuronas sensoriales, interneuronas y neuronas del SNA. Después de nacer, se detecta en la circunvolución dentada del hipocampo, la capa agranular del cerebelo y en una subpoblación de neuronas de las capas corticales IV y V (Dessaud *et al.*, 2006). También se expresa en la punta de los nervios en crecimiento, posiblemente como modulador de la señalización de acetilcolina, que se ha descrito para potenciar el crecimiento del axón (Long & Lemmon 2000; Dessaud *et al.*, 2006).

Ante la eliminación de *LYPD1*, se altera la señal de la nicotina sobre la señalización glutamatérgica (ver glosario) en la corteza prefrontal, aumentando comportamientos similares a la ansiedad, el miedo y reduciendo la interacción social (Loughner *et al.*, 2016; Miwa *et al.*, 2019). Por tanto, participa en la regulación de la ansiedad mediante la modulación de receptores nicotínicos neuronales (Tekinay *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2015) y en circuitos que regulan las respuestas conductuales asociadas a la ansiedad. La respuesta fisiológica a la ansiedad puede conferir un beneficio para la adecuación en situaciones amenazantes, pero a largo plazo, puede conducir a trastornos de ansiedad si no se regula adecuadamente (Miwa *et al.*, 2019). La eliminación de *LYPD1* también mejora el aprendizaje asociativo y la coordinación motora (Tekinay *et al.*, 2007).



Además de los genes antes mencionados, otros estudios han identificado genes y proteínas que se expresan en VEN humanas. Las VEN sobreexpresan los genes que codifican a los receptores de dopamina (*DRD3, dopamine receptor D3*) y (*DRD5, dopamine receptor D5*) y a los receptores 1B (*5HT1b, receptor 1B de 5-hidroxitriptamina*) y 2B (*5HT2b, receptor 2B de 5-hidroxitriptamina*). Los receptores de dopamina D3 y D5 participan en los sistemas de recompensa, la incertidumbre, la expectativa y la señalización de errores. Los receptores *5HT1b* y *5HT2b* codifican el castigo (Allman *et al.*, 2005; Watson 2006). Además, *5HT2b* se expresa en células del estómago e intestinos (Baumgarten & Göthert 1997) promoviendo contracciones de los músculos lisos en situaciones de peligro o castigo. Esto concuerda con la participación de las VEN en funciones visero-sensoriales, cruciales para la rápida toma de decisiones en situaciones de riesgo (Watson 2006). El receptor *AVPR1A (arginine vasopressin receptor 1A)* se expresa en la FI y ACC (Allman *et al.*, 2005), y está involucrado en la formación de vínculos sociales en roedores (Young *et al.*, 2001). La proteína alterada en esquizofrenia-1 (*DISC-1, disrupted in schizophrenia 1*) se expresa en VEN de la FI, disminuye la ramificación de las dendritas secundarias y terciarias (Allman *et al.*, 2010; Duan *et al.*, 2007). *DISC-1* ha sufrido cambios recientes en los homínidos (Crespi *et al.*, 2007), un SNP se vincula con trastornos neurológicos y la reducción del volumen de la ACC (Hashimoto *et al.*, 2006; Chubb *et al.*, 2008). Por lo que, su evolución en humanos pudo conferir habilidades cognitivas especializadas, pero con un costo adicional.

En homínidos, se encontró en las VEN una sobreexpresión del factor de transcripción 3 (*ATF3, activating transcription factor 3*), el receptor de interleucina 4 (*IL4R $\alpha$ , interleukin 4 receptor, alpha*) y el receptor de neuromedina B (*NMB, neuromedina B*) (Allman *et al.*, 2010; Stimpson *et al.*, 2011). *ATF3* regula la sensibilidad al dolor y la respuesta del cuerpo al estrés (Chen *et al.*, 1996; Latremolier *et al.*, 2008). *NMB* está involucrado en la liberación de enzimas digestivas en el estómago y en contracciones del músculo liso (Jensen *et al.*, 2008). Por lo tanto, estas proteínas participan en la regulación de respuestas fisiológicas en las VEN, que en primates pudieron especializarse en una mejora de la sensibilidad interoceptiva (Stimpson *et al.*, 2011). El péptido liberador de gastrina (*GRP, gastrin releasing peptide*) se expresa en un conjunto de VEN de la FI. Posiblemente esté relacionado al control de sentimientos viscerales en la Ínsula (Allman *et al.*, 2010). Otros marcadores de las VEN son la proteína neurofilamento no fosforilado (*SMI-322, anti-neurofilament H non-phosphorylated*) (Nimchinsky *et al.*, 1995; Evrard *et al.*, 2012), que explica los grandes axones (Stimpson *et al.*, 2011) y el transportador de monoamina vesicular 2 (*VMAT-2, synaptic vesicular amine transporter*) (Dijkstra *et al.*, 2018). A pesar de que se han realizado diversos estudios para determinar las características bioquímicas que distinguen a las VEN de otros tipos neuronales (Tabla Suplementaria 2), a la fecha no se han encontrado genes selectivos de VEN en primates, diferenciados de las neuronas piramidales circundantes.

## EVOLUCIÓN DEL CEREBRO Y DE NEURONAS VON ECONOMO (VEN)

Desde el último ancestro común de los homínidos se han registrado períodos de expansión del cerebro de forma gradual a partir de la capacidad craneal, a la vez que hubo aumentos en la masa corporal. Sin embargo, fue a partir de *Homo erectus* que la expansión cerebral creció a un ritmo mayor, hace aproximadamente 1.8 millones de años (m.a.) (Holloway *et al.*, 2005). En *Homo sapiens sapiens*, el cerebro neonatal es de apenas el 27% de su tamaño máximo, y al nacer, el cerebro tiene un tamaño dos veces más grande que el de otros homínidos y continúa creciendo hasta la adultez. Por el contrario, otros primates tienen cerebros más desarrollados al nacer y la tasa de crecimiento cerebral disminuye postnatalmente (Martin 1983; Robson & Wood 2008; Leigh 2004).

El cerebro en primates tiene la corteza frontal aumentada, y crece a medida que aumenta el tamaño del cerebro, por lo que es más grande en homínidos. Otros estudios han encontrado que la corteza frontal de humanos y otros homínidos son similares en tamaño (Semendeferi *et al.*, 2002; Bush & Allman 2004). El lóbulo frontal se divide en tres de acuerdo a sus características funcionales: corteza motora, corteza premotora y corteza prefrontal. En humanos, la corteza prefrontal abarca un mayor porcentaje del lóbulo frontal (Preuss 2004). Además, se caracteriza por poseer una alta girificación, mayor para la de cualquier primate con el mismo tamaño cerebral (Rilling & Insel 1999; Sherwood *et al.*, 2008). La girificación de la corteza cerebral se genera por una fuerte conectividad entre las células de regiones corticales vecinas, que genera mecanismos de tensión que las unen, haciendo la transferencia de señales más eficiente al recorrer menos distancia y tardar menos tiempo y a la vez, dejando espacio que puede ser aprovechado en otras redes (van Essen 1997).

En los cerebros grandes de mamíferos, el cuerpo caloso tiene una pequeña cantidad de neuronas de axones muy grandes para transmitir información de un hemisferio a otro en una cantidad de tiempo menor. No obstante, el espacio limitado en cerebros grandes restringe el empaquetado por vainas de mielina de largos axones (Wang *et al.*, 2008). Ambas aclaraciones coinciden con las características morfológicas de las VEN, que transmiten información integrada a largas distancias y se encuentran en dominios corticales restringidos. Se ha sugerido que las VEN actúan de forma complementaria con células piramidales de la capa V como resultado del conflicto de la necesidad de transmitir información de forma rápida y la limitación del agrandamiento de axones por restricción espacial (Wang *et al.*, 2008). Esta hipótesis supone que las VEN son una población de neuronas piramidales especializadas.

Entonces, las VEN humanas probablemente son especializaciones de neuronas piramidales de la capa V que surgieron del agrandamiento del cerebro y la restricción espacial. Aunque también pudieron surgir de las fuerzas de tensión generadas por alta girificación, ya que las VEN son más abundantes en la cresta que en la pared de los giros en cetáceos, el manatí de Florida y los humanos (Butti & Hof 2010; Hof & Van der Gucht 2007; Butti *et al.*, 2009). Las crestas son las capas profundas dentro de las circunvoluciones,

posteriores a la presión mecánica generada por la tensión de la girificación. Ello pudo provocar un estiramiento radial de las neuronas que ahí se ubican, obteniendo una variante morfológica de las células piramidales: las VEN (Van Essen 1997; Nie *et al.*, 2012; González *et al.*, 2018; Raghanti *et al.*, 2015). Su presencia en *Perissodactyla* y *Cetartiodactyla* sugiere que están preferentemente relacionadas con el grado de girificación (Pillay & Manger 2007; Raghanti *et al.*, 2015).

Las VEN de la ACC y FI parecen ser una misma población debido a que no hay diferencias en diversos parámetros morfológicos (Watson 2006). La diferenciación entre las VEN y otras neuronas piramidales de la capa V humana se lleva a cabo un poco antes del nacimiento. La neurogénesis (ver glosario) y el destino laminar están controlados por mecanismos de desarrollo conservados. La neurogénesis de las neuronas piramidales de la capa V se da entre la semana 5 a 10 de gestación. Sin embargo, no se puede identificar morfológicamente VEN hasta la semana 36 de gestación (Bayer & Altman 2007; Allman *et al.*, 2010; Cobos & Seeley 2015). La especialización de las VEN pudo evolucionar dentro de cada especie hacia características bioquímicas, morfológicas y de distribución que completaran el óptimo desarrollo de circuitos neuronales (Stimpson *et al.*, 2011). Su presencia en diversos linajes sugiere que este morfotipo neuronal emerge fácilmente, como una especialización de las neuronas piramidales a algún requisito funcional (Raghanti *et al.*, 2015). Las neuronas Gabelzellen o células de horquilla son otro morfotipo de distribución selectiva que coinciden con las VEN de la capa V de la FI, de morfología única y restringida a ciertas especies. Al igual que con las VEN, su estudio es importante para comprender el desarrollo neurológico en primates (Ngowyang 1932, 1936; Cajal 1900; von Economo & Koskinas 1925; Seeley *et al.*, 2012).

La arquitectura dendrítica simple de las VEN puede ser resultado de una disyuntiva de repartición de recursos, en la que se priorizó el crecimiento de la dendrita basal primaria sobre la ramificación de dendritas secundarias y terciarias (Allman *et al.*, 2011). De hecho, en humanos las VEN tienen una arquitectura dendrítica más escasa y menos espinas dendríticas que otras neuronas piramidales circundantes (Watson *et al.*, 2006), por lo que las VEN posiblemente integran diversas señales en un proceso único que debe ser transmitido con rapidez a redes lejanas (Stimpson *et al.*, 2011). Las VEN son neuronas de proyección, ya que transmiten señales rápidas a regiones subcorticales (Nimchinsky *et al.*, 1995; Allman *et al.*, 2005; Allman & Hasenstaub 1999; Butti *et al.*, 2013). También se ha caracterizado a las VEN como neuronas motoras de la vía córtico-autónoma debido a su papel como neuronas de proyección (Butti *et al.*, 2013), su riqueza en péptidos relacionados con la bombesina (Brodal 1978; Glickstein *et al.*, 1990) y su función en la interocepción y control ejecutivo (Craig 2009).

La necesidad de transmitir información rápidamente se ha asociado con la toma de decisiones durante la interacción social, ya que implica responder rápidamente ante condiciones cambiantes (Williamson & Allman 2011; Paul *et al.*, 2007; Allman *et al.*, 2011). La cantidad de VEN se relaciona con el tamaño absoluto del cerebro y coincide con la relación del tamaño absoluto del cerebro y la capacidad de

flexibilidad cognitiva, definida como la capacidad de explorar estrategias novedosas en situaciones de recompensa inestable (Rumbaugh 1997; Gibson *et al.*, 2001; Reader & Laland 2002; Deaner *et al.*, 2007; Sherwood *et al.*, 2008). Esto es, las VEN participan en la alta flexibilidad de homínidos ante situaciones y entornos cambiantes, ayudando a encontrar la respuesta más óptima (Watson 2006). Incluyendo el procesamiento de comportamientos indispensables para la supervivencia social como la comunicación estratégica y el respeto del orden jerárquico (Butti & Hof 2010; Hof & Van der Gucht 2007).

También se ha propuesto que las VEN pudieron surgir a partir de una población filogenéticamente antigua de neuronas que participan en la regulación del apetito, ya que expresan péptidos neuromedina B y liberador de gastrina (Allman *et al.*, 2010; Cauda *et al.*, 2013). La posibilidad más parsimoniosa es que evolucionaron de forma convergente en especies más derivadas de Euarchontoglires (en primates) y Afrotheria (en el elefante, manatí de Florida y damán del cabo), y de evolución temprana en Laurasiatheria. Algunas características de las VEN, como su distribución en el cerebro, no concuerdan con la filogenia taxonómica. Se propone que la distribución ubicua de VEN es un carácter plesiomórfico (ver glosario) para los laurasiaterios, y la distribución restringida es apomórfica (ver glosario) de cetáceos (Raghanti *et al.*, 2015). En Afrotheria y primates la distribución de VEN también es restringida (Hakeem *et al.*, 2009; Raghanti *et al.*, 2015; Nimchinsky *et al.*, 1999).

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

Las VEN desempeñan funciones para el desarrollo de capacidades cognitivas necesarias en la estructura e interacción social de los organismos (Watson 2006; Hof & Van der Gucht 2007; Butti & Hof 2010). Recientemente, se estudiaron sus perfiles de expresión genética en humanos, y cabe destacar que a la fecha, no se han estudiado las relaciones filogenéticas de estos genes y se desconoce su historia evolutiva en relación al morfotipo de VEN. Más aún, no se han realizado análisis de expresión genética en otros mamíferos que también presentan estas neuronas, y poco se sabe de ellas en mamíferos no humanos. Por lo tanto, mediante un estudio filogenético de un grupo de genes expresados diferencialmente en las VEN se podrá comprender su historia evolutiva en mamíferos placentarios. A su vez, el análisis de correlación evolutiva de la presencia de VEN y la sociabilidad, informará sobre una posible especialización de VEN a capacidades socio-cognitivas en mamíferos, revelando si las VEN evolucionaron de forma adaptativa a la sociabilidad.

## **VII. HIPÓTESIS Y PREDICCIONES**

Las relaciones filogenéticas de los genes expresados diferencialmente en VEN humanas, especialmente los genes de expresión selectiva validados por Yang *et al.*, 2019, Dijkstra *et al.*, 2018 y Hodge *et al.*, 2020, brindarán información sobre el origen y evolución de las VEN.

(1) Si las filogenias de los genes marcadores de VEN humanas corresponden con la filogenia

taxonómica de mamíferos, las variaciones de las secuencias genéticas serán explicadas por señal filogenética. De modo que no habrá un dominio funcional o polimorfismo relevante en los genes estudiados que determinen la presencia de VEN. En cambio, (2) si las filogenias de los genes expresados diferencialmente en VEN muestran una historia diferente a la filogenia taxonómica de mamíferos, se revelarán variaciones en las secuencias genéticas relevantes para la presencia/ausencia de VEN. En tal caso, las secuencias de los genes de especies con VEN podrían exhibir secuencias similares entre ordenes por presiones selectivas similares, o secuencias divergentes por presiones diferentes. (3) Otra alternativa es que los genes con alta expresión y especificidad en VEN humanas no sean representativos de VEN en otras especies.

La correlación evolutiva revelará una posible asociación entre las VEN y las habilidades cognitivas sociales, revelando también si las VEN evolucionaron de forma adaptativa a la sociabilidad.

Contemplando el papel funcional de las VEN en su origen y evolución podemos considerar cuatro escenarios: (1) Las VEN surgieron en un antepasado común de los mamíferos placentarios, por presiones selectivas similares o por señal filogenética mantuvieron su morfología y función. Posteriormente pudieron especializarse en algunos linajes, mientras que en otros se perdieron o no se desarrollaron por completo. (2) Las VEN surgieron en un antepasado común de los mamíferos placentarios, que por presiones selectivas diferentes han tenido modificaciones adaptativas en cada linaje, manteniendo su estructura general, pero con un papel funcional diferente o especializado. En otros linajes las VEN se perdieron o no se desarrollaron por completo. (3) Las VEN evolucionaron en múltiples eventos independientes en los mamíferos placentarios por presiones selectivas similares, por lo tanto, comparten funciones y una estructura superficialmente similar. (4) Las VEN evolucionaron en múltiples eventos independientes en los mamíferos placentarios debido a presiones selectivas diferentes y, por lo tanto, mantienen una estructura superficialmente similar pero con diferente función.

## **VIII. OBJETIVO GENERAL**

Rastrear la historia evolutiva de genes expresados diferencialmente en las neuronas Von Economo de la capa V de la corteza fronto-insular (FI) y cingulada anterior (ACC) del cerebro humano y ampliar la comprensión del contexto en que las VEN evolucionaron, al estudiar su correlación con algunas capacidades cognitivas sociales en mamíferos placentarios.

### Preguntas de investigación

¿Cuál ha sido la historia evolutiva de los genes expresados diferencialmente en VEN humanas?, ¿Las reconstrucciones filogenéticas aportan información en el esclarecimiento de la evolución de las VEN? y ¿Cómo surgió este morfotipo neural?

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar los alineamientos de las secuencias de los marcadores moleculares, que se sobreexpresen y sean más selectivos a VEN humanas, para identificar variaciones en las secuencias de las especies que sean relevantes para este estudio.
- Realizar análisis filogenéticos de los marcadores moleculares, individuales y concatenados, seleccionados de VEN humanas y discutir sus implicaciones evolutivas.
- Realizar la comparación de los caracteres sociales y de presencia/ausencia de las VEN por correlación evolutiva de las optimizaciones de los estados ancestrales. Esto a partir de una revisión en la literatura disponible sobre el tamaño medio de grupo, la estabilidad y duración de los vínculos sociales y los comportamientos cooperativos de las especies incluidas en los análisis filogenéticos
- Discutir y/o evaluar aspectos ecológicos, evolutivos y filogenéticos que puedan explicar la historia evolutiva de genes expresados diferencialmente en las VEN.

## IX. MÉTODO

### Selección de genes marcadores de neuronas Von Economo (VEN)

Se seleccionaron seis genes marcadores de VEN humanas a partir de los perfiles transcriptómicos obtenidos por Hodge *et al.* (2020) y Yang *et al.* (2019), así como del análisis comparativo de Hodge *et al.* (2020) (Figura Suplementaria 1). Se seleccionaron los genes que además de contar con validación transcriptómica, correspondieran con los siguientes criterios: (a) que su expresión génica o su producto génico en VEN humanas se encuentre validada por técnicas histológicas de tinción (IF, ISH, IHC, M-FISH y CISH); (b) que se hayan identificado como sobre expresados en los transcriptomas; (c) que su expresión génica sea selectiva a las VEN humanas en comparación con otras neuronas; y (d) que hayan sido identificados como selectivos de VEN humanas en al menos dos estudios independientes (Figura Suplementaria 1).

Los genes seleccionados fueron los codificantes para las proteínas *ADRA1A* (*adrenoceptor alpha 1A*), *CHST8* (*carbohydrate sulfotransferase 8*), *GABRQ* (*gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit theta*), *VAT1L* (*vesicle amine transport 1 -like*), *FEZF2* (*FEZ family zinc finger 2*), y *LYPD1* (*LY6/PLAUR domain containing protein 1*). El gen que codifica para la proteína *FEZF2* fue la excepción a los términos de selección ya que, se consideró de especial interés por los efectos que propicia en las neuronas de proyección de la capa cortical V (Chen *et al.*, 2005).

### Selección y recuperación de secuencias moleculares

Se buscaron las secuencias de los genes para mamíferos placentarios en GenBank y se realizaron múltiples búsquedas de regiones de similitud en BLAST de NCBI (Altschul *et al.*, 1997; Zhang *et al.*, 1998)

con las secuencias de los genes en humanos. Todos los genes marcadores de VEN seleccionados cuentan con diversas isoformas, a excepción del gen codificante para VAT1L. Para conocer la variación que dichas isoformas podían propiciar en la filogenia, se realizó un árbol de distancia preliminar en COBALT (Papadopoulos & Agarwala 2007) que incluyó todas las secuencias de isoformas disponibles por gen y por especie, dentro de los mamíferos placentarios. A la fecha no se conocen las isoformas que se expresan de manera específica en las VEN humanas, por lo tanto se seleccionaron las isoformas por gen que tienen una mayor expresión en el cerebro y/o que tienen los exones que más se expresan en el cerebro, de acuerdo a los datos disponibles en el portal del *GTEX Project* (<https://gtexportal.org/home/>, marzo 2021) (Lonsdale *et al.*, 2013), en la base de datos ISOexpresso (<http://wiki.tgilab.org/ISOexpresso/main.php?cat=aboutI>, marzo 2021) (Yang *et al.*, 2016), y utilizando los recursos del atlas del cerebro humano en desarrollo *BrainSpan* (<https://www.brainspan.org/rnaseq/gene/1096237>, marzo 2021). Posteriormente, se recabaron las secuencias en formato fasta de ARN mensajeros y de aminoácidos, de las isoformas seleccionadas para los seis genes, y disponibles para mamíferos placentarios. Las secuencias se obtuvieron de las bases de datos NCBI Orthologs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/148/ortholog?scope=7776>) y NCBI Ref-Seq (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>) (O'Leary *et al.*, 2016).

### **Alineamiento de secuencias**

Las secuencias se alinearon en MUSCLE v.3.8.31 (Edgar 2004). Posteriormente los alineamientos se analizaron utilizando Gblocks v.0.91b (<http://molevol.cmima.csic.es/castresana/Gblocks.html>, junio 2021) (Castresana 2002) para la selección de bloques de secuencias con distintos niveles de identidad. Para cada alineamiento se utilizaron cuatro diferentes criterios de selección de bloques más o menos estrictos que permite por defecto Gblocks: (1) permitiendo bloques finales más pequeños, posiciones de separación dentro de los bloques finales y posiciones laterales menos estrictas; (2) permitiendo posiciones de separación dentro de los bloques finales y posiciones laterales menos estrictas; (3) dejando los parámetros por defecto, sin hacer ajustes para una selección más o menos estricta; (4) no permitiendo muchas posiciones contiguas no conservadas. Para los alineamientos multigénicos, se utilizó Mesquite v.3.70 (Maddison & Maddison 2021) para concatenar las secuencias genéticas.

### **Reconstrucciones filogenéticas**

Las reconstrucciones filogenéticas se realizaron utilizando máxima verosimilitud en el servidor web de PhyML v.3.0 (<http://www.atgc-montpellier.fr/phyml/>, junio 2021) utilizando los parámetros por defecto: selección de modelo de sustitución por el método Smart Model Selection, bajo el criterio de información de Akaike (AIC) (Lefort *et al.*, 2017). AIC es una aproximación de las distancias de Kullback-Leibler, que representan qué tan alejado está un modelo de la realidad (Akaike 1974; Burnham & Anderson 2002). Los soportes de rama se obtuvieron por medio de la prueba de razón de verosimilitud aproximada similares a Shimodaira-Hasegawa (aLRT SH-like) (Shimodaira & Hasegawa 1999) y por análisis de Bootstrap con 1000

réplicas. Se realizó una reconstrucción filogenética por cada alineamiento recuperado en Gblocks y se seleccionó la reconstrucción que presentó los mejores valores de Log-likelihood y de soporte de ramas. El log-likelihood representa la probabilidad de los datos observados en una topología, con longitudes de rama y un modelo de sustitución en particular (Leopardi & Escobedo 2021). Para validar las reconstrucciones filogenéticas se repitieron los análisis utilizando PhyML v.3.0 en línea de comandos (Guindon *et al.*, 2010), ajustando los parámetros al modelo de sustitución que más se ajustara. Los modelos de sustitución se determinaron utilizando jModelTest v.2.1.7 (Darriba 2012) para las secuencias de nucleótidos y ProtTest v.3.4.2 (Abascal *et al.*, 2005) para las secuencias de aminoácidos. Se buscó seleccionar el modelo de sustitución con el mejor estimado y el menor número de parámetros necesarios (García-Sandoval s.f.). Adicionalmente, se realizaron los análisis filogenéticos por inferencia bayesiana utilizando MrBayes v.3.0 (Ronquist & Huelsenbeck 2003) para verificar que las topologías entre los enfoques de máxima verosimilitud e inferencia bayesiana fueran similares. Se configuró el modelo de evolución con 5 000 000 generaciones (ngen= 5 000 000) y un muestreo cada 100 iteraciones, iniciando cuatro análisis al mismo tiempo y corriendo cuatro cadenas de Markov y Monte Carlo (MCMC) (samplefreq=100 nchains= 4 nrun= 4). Las MCMC exploran los parámetros (topología y longitud de rama) en función directa de su probabilidad posterior (Yang & Rannala 1997). Se estableció un burnin de 20% para los genes CHST8, ADRA1A, GABRQ, y para el árbol de secuencias concatenadas; y de 25% para *VAT1L* y *FEZF2*. Con el burnin se puede seleccionar el porcentaje de topologías con menores probabilidades posteriores que no se tomarán en cuenta para el árbol consenso (Leopardi & Escobedo 2021). La edición y visualización de los árboles filogenéticos se realizó en FigTree v.1.4.3 (Rambaut 2017), MEGA v.4.0 (Tamura *et al.*, 2007) y TreeDyn (Chevenet *et al.*, 2006). La edición de figuras se realizó en GIMP v.2.10.20 (Gimp Team s.f.) (revisar Figura Suplementaria 4. Método de reconstrucción filogenética, para más información).

La selección de especies para los análisis filogenéticos se realizó a partir del análisis de tres tipos de alineamientos para cada gen. En el primer tipo de alineamiento se incluyeron todas las secuencias recuperadas de mamíferos placentarios (Tabla Suplementaria 3). En el segundo tipo se eligió un representante de cada familia, priorizando las especies que cuentan con datos de presencia y/o ausencia de VEN en la literatura. Para el último tipo de alineamiento, se procuró seleccionar un representante de cada suborden. En algunos casos, los clados que tuvieron un único representante, como Scandentia, Dermoptera y Perissodactyla, propiciaron una falta de resolución en la topología, por lo cual se optó por eliminarlos. Con el fin de obtener una mayor fiabilidad de las relaciones filogenéticas, se realizó un árbol de secuencias concatenadas con los seis genes marcadores de VEN. Para ello se seleccionaron especies representantes de cada familia de mamíferos que tuvieran secuencias de ARN mensajero de los seis genes, de nuevo priorizando aquellas que cuentan con datos de presencia/ausencia de las VEN en la literatura. Con la intención de añadir más representantes de Perissodactyla, se incluyeron dos representantes del género *Equus*.



Se utilizó un contraste de topologías de las reconstrucciones filogenéticas de los genes y de las filogenias de especies de mamíferos reportadas en la literatura. Para lo cual se hizo una revisión de estudios publicados sobre análisis filogenéticos de mamíferos y se seleccionaron aquellos que de manera independiente reportaran topologías similares. Se utilizaron los análisis filogenéticos reportados por Murphy *et al.*, 2021; Springer *et al.*, 2004, Foley *et al.*, 2016; Esselstyn *et al.*, 2017 (Figura Suplementaria 2).

### **Contexto genético de genes marcadores de VEN**

Se analizó el contexto genómico de los genes seleccionados con el fin de obtener información sobre su evolución. Para esto, se buscó la localización de los genes en una especie representante por orden taxonómico de interés, dentro de los genomas completos en Genome Data Viewer de NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/?org=rattus-norvegicus>, mayo 2022). Se analizó la posición de hasta ocho genes adyacentes. Las especies estudiadas que presentan VEN fueron *Homo sapiens*, *Pan troglodytes*, *Bos taurus*, *Balaenoptera acutorostrata* y *Loxodonta africana*; mientras que, para las especies que no las poseen se estudió a *Rattus norvegicus* y *Choloepus didactylus*.

### **Optimización de caracteres ancestrales y correlación evolutiva**

Con la intención de evaluar la relación evolutiva entre las VEN y las capacidades cognitivas sociales asociadas, se realizó una optimización de caracteres para reconstruir los estados ancestrales en la filogenia, por parsimonia como criterio para la optimización. Las reconstrucciones resultantes se acomodaron para generar una correlación evolutiva, que permitiera comparar el origen de los caracteres. Para unificar la evaluación de las habilidades sociales en las que las VEN participan, se tomaron en cuenta tres importantes parámetros de la cognición social: (1) el tamaño medio del grupo; (2) la cohesión social, dentro de la cual se consideró la durabilidad y estabilidad del vínculo social; y (3) la presencia de comportamientos cooperativos. Se seleccionaron estos parámetros por ser los más relevantes en estudios de sociabilidad y en la predicción de la cognición social (Shultz & Dunbar 2007, 2010; Fox *et al.*, 2017; Perez-Barbería *et al.*, 2007; Castiglione *et al.*, 2021). Se recopiló información de artículos publicados, manuales de mamíferos y bases de datos en línea (Tabla 3), muchas de las cuales estaban basadas en enciclopedias de mamíferos (Burnie & Wilson 2001; MacCarron & Dunbar 2016; Clutton-Brock 2002; Jefferson *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2007; Smuts *et al.*, 1987). Una vez completada la matriz de datos, se realizó el mapeo de caracteres en Mesquite v.3.70 (Maddison & Maddison 2021).

Para el tamaño medio del grupo, las especies se asignaron a cuatro posibles categorías: (1) animales solitarios, mayormente o en su totalidad y/o en agregaciones efímeras, y que se pueden congregarse temporalmente sin necesidad de generar un vínculo (ej. en fuentes de alimentos); (2) grupos pequeños de entre dos a siete individuos, para los cuales generalmente la unidad social es familiar básica, es decir, pareja monógama con críos o madre con críos, también puede ser un pequeño harén; (3) grupos medianos de

entre ocho a 19 individuos, que pueden incluir grupos familiares multigeneracionales, matrilineales, grupos de hembras con crías, harenes o parejas con un alto número de crías; y (4) grandes agrupaciones de >20 individuos, como mega manadas o grandes harenes.

Para la cohesión social y comportamientos cooperativos, las especies también se clasificaron en cuatro categorías: (1) grupo variable: cuando hay movimientos de individuos entre grupos o vínculos de corta duración que pueden variar a lo largo del año; (2) grupo variable con comportamientos cooperativos, como cuidado aloparental, cuidado a otros individuos heridos, búsqueda de alimentos o caza grupal, transferencia de información entre grupos, defensa y reproducción cooperativa; (3) grupo estable: cuando el vínculo social entre dos o más individuos tiene una duración considerable con respecto al tiempo promedio de vida o vínculos que duran toda la vida, las especies de sociedad matrilineal son representativas; y (4) grupo estable con comportamientos cooperativos. En las especies que la cohesión social varió de acuerdo al sexo, se tomó en cuenta la organización social más estructurada.

Las categorías de tamaño de grupo y cohesión social son una propuesta que se realizó considerando los criterios de clasificación en otros estudios (Castiglione *et al.*, 2021; Fox *et al.*, 2017; Pérez-Barbería *et al.*, 2007). Las categorías fueron establecidas una vez que se obtuvieron los datos de sociabilidad de todas las especies investigadas, tomando en cuenta la variedad de organizaciones sociales y el número de categorías adecuado para realizar el análisis de optimización de los estados de carácter. Se consideraron todos los comportamientos cooperativos descritos en las ocho categorías de Fox *et al.*, 2017. En el caso de las especies que corresponden a diferentes clasificaciones de tamaño de grupo, se consideró la clasificación que coincidió más veces. En las especies *Phocoena sinus*, *Chinchilla lanigera* e *Hipposideros armiger* no se pudo definir una clasificación exacta de cohesión social y tamaño de grupo, respectivamente, debido a la falta de conocimiento de su información social.

## **X. RESULTADOS**

### **Recuperación de secuencias moleculares**

Se seleccionó una isoforma de cada gen, que en todos los casos coincidió con la canónica, con la finalidad de eliminar las tergiversaciones que diversas isoformas propiciarían en las relaciones filogenéticas. Esto debido a que el árbol preliminar de COBALT reveló que no todas las isoformas de la misma especie se agruparon en un mismo clado. Se recuperó el número de secuencias de ARNm de diferentes especies para los genes: *CHST8*: 155; *FEZF2*: 157; *VAT1L*: 161; *ADRA1A*: 166; *GABRQ*: 157; y *LYPD1*: 154, incluyendo los outgroups: Monotrema y Marsupialia.

## Alineamientos de las secuencias moleculares

Todas las secuencias recuperadas fueron utilizadas en el primer tipo de alineamiento. Posteriormente, se hizo la selección estratégica de taxones por familia y suborden, hasta llegar al último alineamiento de secuencias de ARNm con el número de taxones: *CHST8*: 39; *FEZF2*: 42; *VAT1L*: 41; *ADRA1A*: 43; *GABRQ*: 41; *LYPD1* y el análisis de secuencias concatenadas: 62. En todos los alineamientos, el criterio de selección de bloques más óptimo de Gblocks fue el que permitió todas las opciones para una selección menos estricta (permitir bloques finales más pequeños, permitir posiciones de espacio dentro de los bloques finales y permitir posiciones de flaqueo menos estrictas). El modelo de sustitución de nucleótidos sugerido por JModelTest 2.1.7 (Darriba 2012) para *CHST8* fue TPM2uf+I+G (Kimura 1981), para *ADRA1A* fue TrN+I+G (Tamura & Nei 1993), para *GABRQ* fue HKY+I+G (Hasegawa *et al.*, 1985) y para *VAT1L*, *FEZF2* y el análisis de secuencias concatenadas fue GTR+I+G (Tavare 1986). Los porcentajes de identidad de las secuencias de ARN mensajero de mamíferos con las de *Homo sapiens sapiens* se muestran en la Tabla 1.

En los alineamientos de genes individuales hubo un par de taxones que ocuparon una longitud significativa de los nucleótidos como en *GABRQ*: *Sarcophilus harrisi*, *Sus scrofa*, *Equus caballus*; *ADRA1A*: *Sus scrofa*, *Heterocephalus glaber*, *Camelus ferus*, *Rattus norvegicus* y *Chinchilla lanigera*; *CHST8*: *Pan troglodytes*, *Trichosurus vulpecula* y *Sus scrofa*; *FEZF2*: *Tursiops truncatus*. En el alineamiento de genes concatenados resaltó *Felis catus*, *Homo sapiens sapiens*, *Microcebus murinus*, *Papio anubis*, *Hylobates moloch* y algunas especies de Chiroptera. Mientras que, al eliminar los GAPS, las secuencias más cortas pertenecen a *Galeopterus variegatus*, *Carlito syrichta*, algunas especies de Afrotheria, Eulipotyphla, Rodentia y Marsupialia. Son especies y grupos caracterizados por no poseer VEN o que de acuerdo a su distribución filogenética es probable que no las tengan.

**Tabla 1. Porcentajes de identidad de las secuencias de ARN mensajero.** Valores máximos y mínimos por clado.

	<i>ADRA1A</i>	<i>CHST8</i>	<i>FEZF2</i>	<i>GABRQ</i>	<i>VAT1L</i>	<i>LYPD1</i>
Primates	99.67 - 81.55 %	99.06 - 81.71%	99.13 - 92.97%	98.64 - 79.38%	98.58 - 81.64%	99.21 - 84.95%
Dermoptera	92.73%	85.87%	94.13%	90.07%	-	88.20%
Scandentia	81.79%	83.20%	93.61%	83.91%	81.97%	92.70%
Lagomorpha	92.15 - 87.26%	85.24 - 82.09%	92.61%	83.91 - 81.36%	87.44 - 87.14%	84.65 - 82.31%
Rodentia	87.63 - 77.78%	84.47 - 76.48%	94.19- 90.01%	85.67 - 80.43%	91.91 - 82.99%	90.85 - 74.32%
Carnivora	89.35 - 80.47%	87.38 - 82.82%	93.83 - 93.35%	84.29 - 74.12%	84.78 - 79.75%	88.46 - 75.11%
Pholidota	83.17%	85.42%	92.66%	81.88%	78.37%	85.77%
Cetartiodactyla	83.86 - 78.53%	88.82 - 80.64%	93.41 - 91.64%	85.45 - 72.00%	84.98 - 78.90%	89.70 - 74.16%
Perissodactyla	82.52%	-	93.82%	75.32%	-	92.79 - 90.53%
Chiroptera	86.21 - 80.21%	87.53 - 87.18%	92.13 - 91.93%	80.12 - 79.10%	83.05 - 79.76%	88.47 - 83.03%
Eulipotyphla	89.48 - 85.07%	87.51 - 81.27%	92.47 - 89.47%	79.12 - 73.53%	88.39 - 79.09%	86.56 - 74.41%

Afrotheria	88.28 - 80.63%	85.7 - 81.65%	91.15 - 87.90%	81.45 - 73.84%	91.26 - 87.87%	91.53 - 87.47%
Xenarthra	87.18 - 83.45%	81.84 - 81.27%	92.77 - 91.43%	79.19 - 79.03%	91.40 - 79.96%	90.66 - 79.15%
Marsupialia	83.18 - 80.98%	81.68 - 80.10%	82.15 - 78.62%	68.67 - 67.60%	83.25 - 80.97%	79.02 - 74.92%
Monotrema	82.86 - 80.80%	76.07 - 75.30 %	78.13 - 77.60%	68.37%	81.71 - 80.17%	-

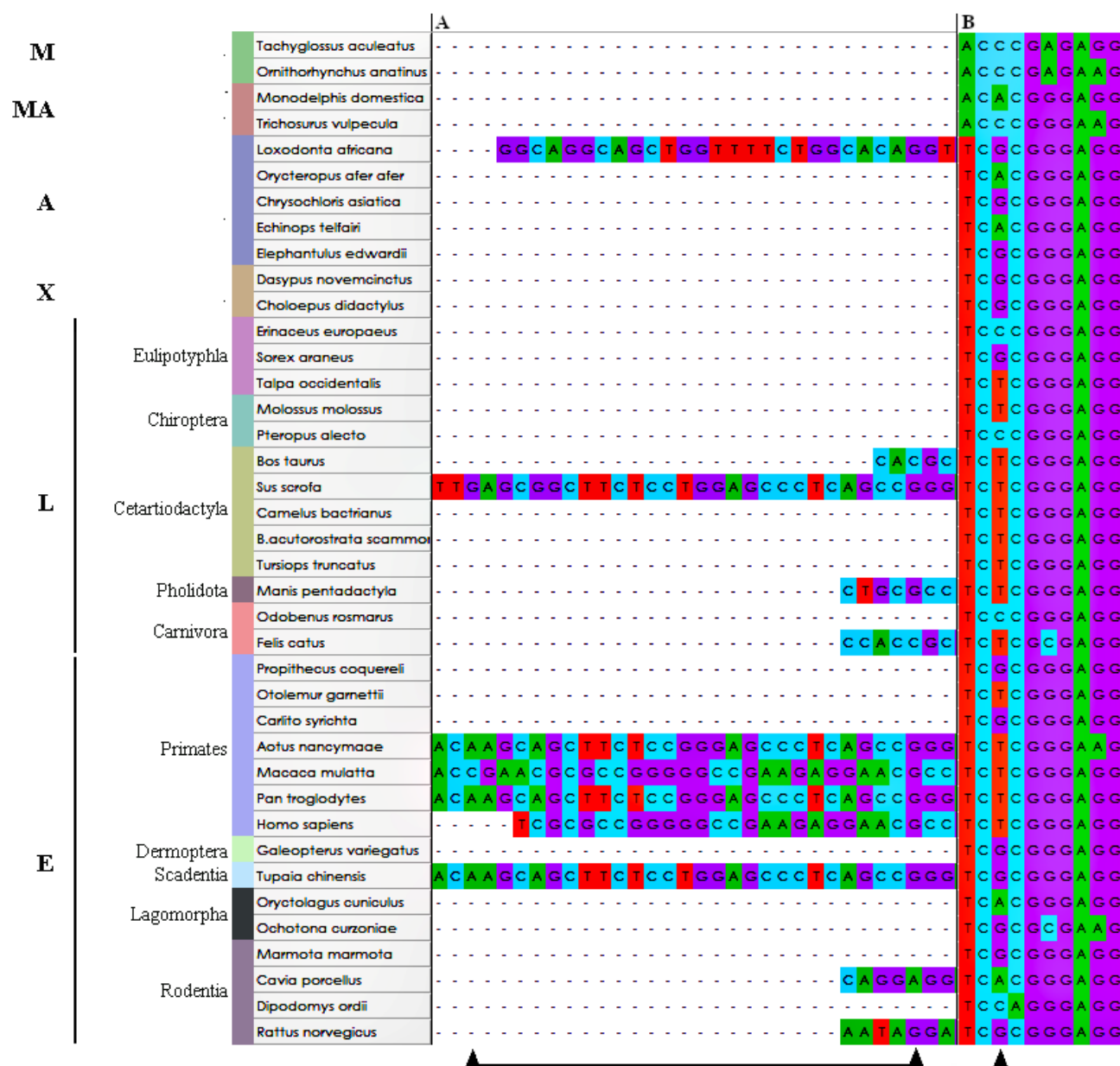
Dentro de los alineamientos se encontraron posiciones que definen grupos monofiléticos conocidos, GAPS y polimorfismos de nucleótido único (SNP), que están compartidos por las especies que tienen VEN (Tabla 2). Estas variantes encontradas en las secuencias de ARNm, no coinciden en su totalidad con la presencia/ausencia de VEN. Es decir, no se encontró un GAP único de las especies que conocemos que poseen VEN. En los alineamientos, una posición se consideró informativa, aunque el GAP encontrado estuviera presente en especies en las que no se ha estudiado la presencia del morfotipo VEN, o bien, que el GAP no estuviera presente en todas las especies que sabemos tienen VEN. Por ejemplo, las secuencias, GAPS y SNP de *Balaenoptera acutorostrata*, *Tursiops truncatus* y *Odobenus rosmarus* generalmente no coincidieron con el resto de las especies con VEN.

Las semejanzas entre las secuencias de especies que poseen VEN también pueden deberse a señal filogenética del clado Boreoeutheria (conformado por Laurasiatheria y Euarchontoglires) (sobre todo en la reconstrucción filogenética de secuencias del gen *VAT1L*). Para evitar esto, solo se tomó en cuenta los GAPS y polimorfismos que tuvieran una marcada coincidencia con los datos de presencia/ausencia de las VEN. Por ejemplo, que el superorden Xenarthra, y los órdenes Rodentia y Primates estrepsirrininos tuvieran un nucleótido diferente a especies que poseen VEN (ejemplo. Figura 10), o que el polimorfismo coincidiera con especies que poseen VEN y no pertenecen a Boreoeutheria, como *Loxodonta africana* (Figura 9 y 10). Se observó en el alineamiento de *VAT1L* que especies con VEN compartían polimorfismos y GAPS con *Erinaceus europaeus* y dos especies de Rodentia: *Dipodomys ordii* Y *Octodon degus*, para los que aún no hay datos de presencia-ausencia de VEN.

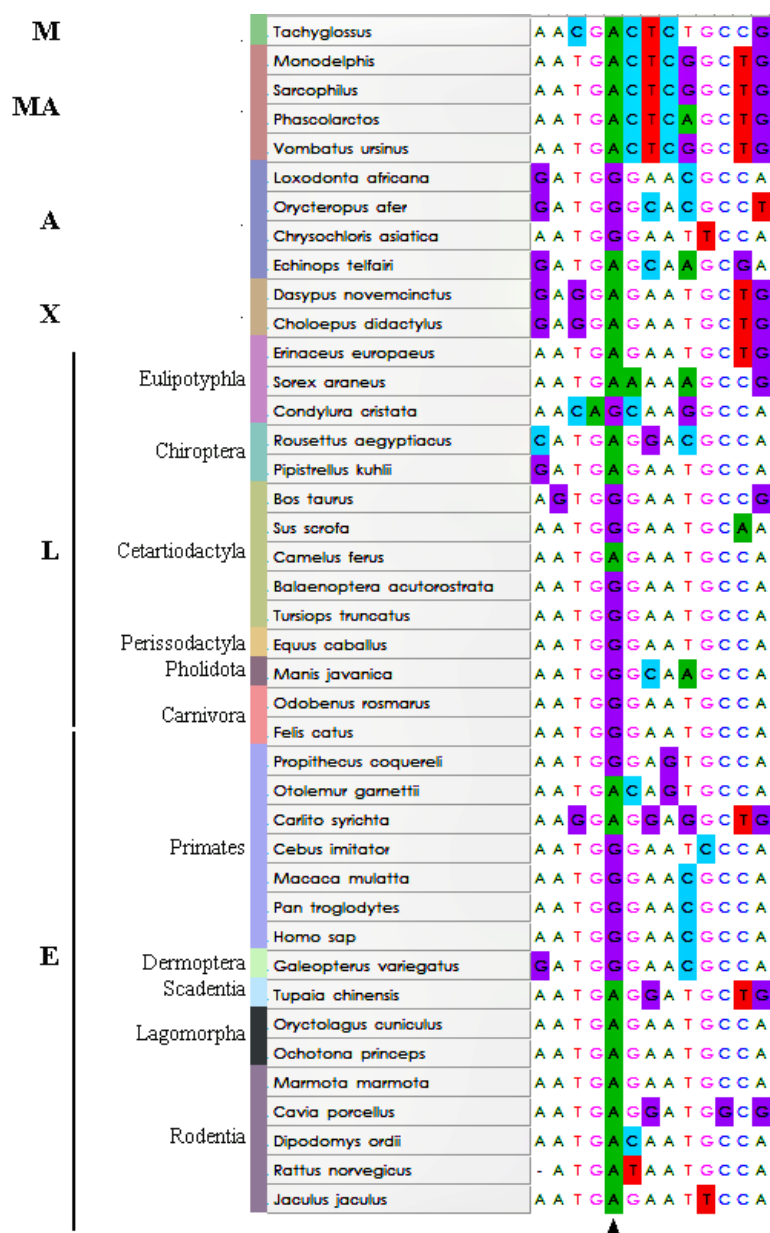
**Tabla 2. Posiciones de polimorfismos de interés.** Los polimorfismos se detectaron en los alineamientos de las secuencias de genes únicos. No se detectaron polimorfismos informativos en el alineamiento de secuencias del gen *FEZF2*.

<i>ADRA1A</i>	<i>CHST8</i>	<i>GABRQ</i>	<i>VAT1L</i>		<i>LYPD1</i>
801	1933-1952	1563	879	2511	967
2100	2838	5459	1590	2533	
2116	3345		1633	3038	
2520	3555		1964	3049	
	4829		2148	3127	
			2166	3421	
			2406		

Los análisis utilizando secuencias de aminoácidos indicaron que las secuencias se encontraban conservadas (>84.81% de identidad de secuencias en cinco genes), mostrando pocos caracteres informativos en los alineamientos. Las filogenias preliminares resultaron no tener suficiente resolución filogenética, ya que presentaron topologías variables sin una relación clara entre clados. Por tal razón, se optó por utilizar las secuencias de ARNm para todos los genes y todos los análisis filogenéticos subsecuentes.



**Figura 9. Sección del alineamiento de secuencias de ARN mensajeros de *CHST8* de 39 mamíferos.** (a) Ejemplo de indel en la posición 1933-1952 (b) Ejemplo de SNP en la posición 3555. Las especies se agrupan por orden superior en Monotreme (M), Marsupialia (Ma), Afrotheria (A), Xenarthra (X), Laurasiatheria (L) y Euarchontoglires (E).



**Figura 10. Sección del alineamiento de secuencias de ARN mensajeros de *GABRQ* de 41 mamíferos.** Ejemplo de SNP en la posición 1563, guanina compartida por todas las especies que poseen VEN y otras para las que aún no hay datos como Dermoptera, Pholidota, *Condylura cristata* y dos especies de Afrotheria. Las especies se agrupan por orden superior en Monotrema (M), Marsupialia (Ma), Afrotheria (A), Xenarthra (X), Laurasiatheria (L) y Euarchontoglires (E). Las variantes más frecuentes de cada posición se encuentran en blanco, señalando la conservación de las secuencias.

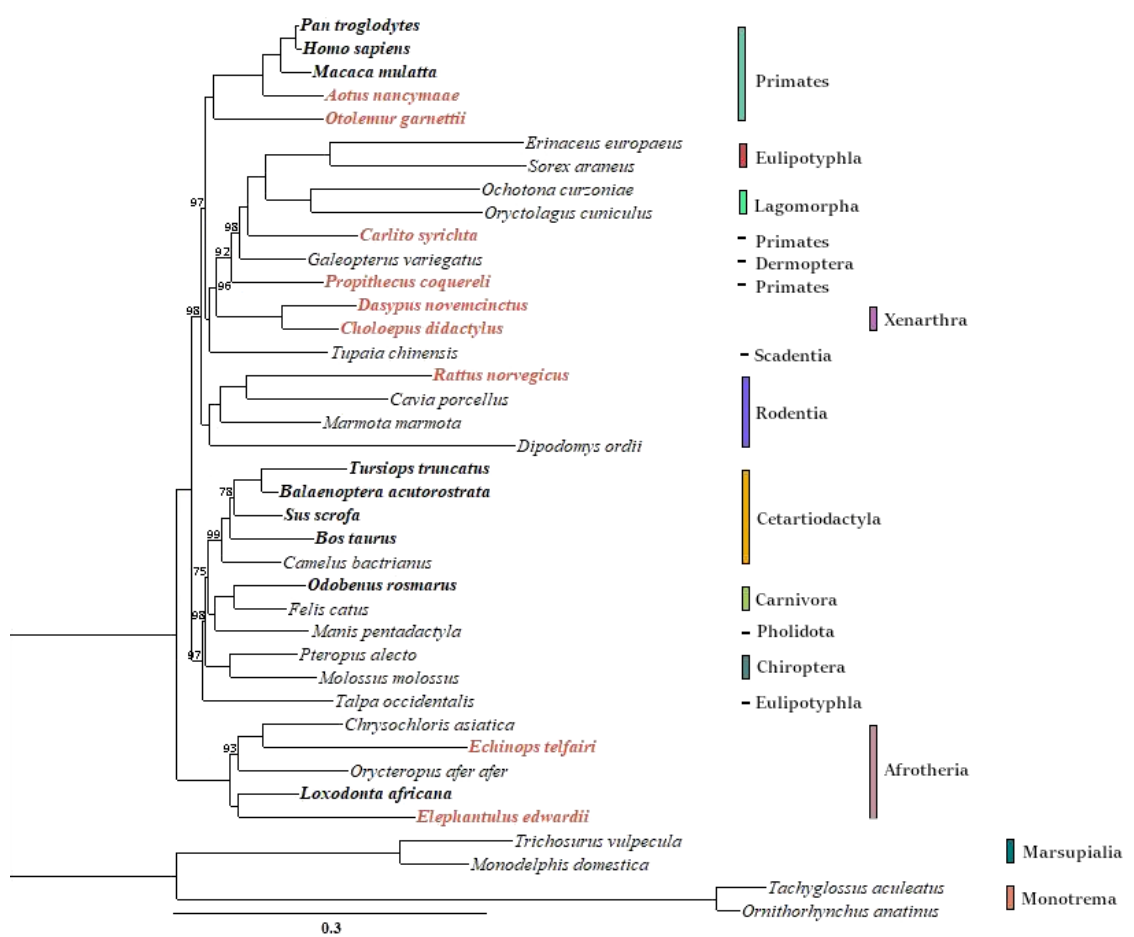
### Reconstrucciones filogenéticas de genes marcadores de neuronas Von Economo (VEN)

Las reconstrucciones filogenéticas generadas a partir del primer tipo de alineamiento resultaron en topologías similares a la filogenia de especies, con algunos cambios en las relaciones entre los órdenes. En la segunda etapa de reconstrucción filogenética se hizo una selección de especies más reducida, con el fin de visualizar patrones que pudieran ser más evidentes y ratificar las relaciones filogenéticas. Se encontró que las relaciones filogenéticas se mantuvieron en las reconstrucciones óptimas. La última reconstrucción filogenética, en la que se procuró seleccionar un representante por suborden, se analizó en ambos métodos

(máxima verosimilitud e inferencia bayesiana) y resultó en topologías similares. Lo que sugiere que se obtuvieron estimaciones consistentes. La excepción fue la filogenia de las secuencias de ARNm de *LYPD1*, cuyas reconstrucciones generaron topologías contrastantes, probablemente porque las secuencias son cortas (ej. 629 pb en el análisis de genes concatenados). De modo que se decidió utilizar estas secuencias únicamente en el análisis filogenético de secuencias concatenadas (Figura 11). La filogenia taxonómica de referencia se muestra en la Figura Suplementaria 2.

### ***CHST8***

La filogenia del gen que codifica la proteína *CHST8* (*carbohidrato sulfotransferasa 8*) mantiene el clado Ferae (conformado por Pholidota y Carnivora) y los superordenes Afrotheria y Xenarthra, aunque la relación entre ellos no sigue la filogenia taxonómica (Figura 4). El superorden Xenarthra es grupo hermano de especies de los órdenes Primates, Dermoptera, Lagomorpha y Eulipotyphla. El superorden Laurasiatheria no se integra, debido a que dos especies del orden Eulipotyphla: *Erinaceus europaeus* y *Sorex araneus*, son grupo hermano del superorden Lagomorpha. A su vez, los órdenes Eulipotyphla y Lagomorpha se agrupan con algunos Primates. *Carlito syrichta* y *Propithecus coquereli* no se agrupan con el resto de los primates pero permanecen como grupo hermano del orden Dermoptera, como en la filogenia taxonómica. Las ramas internas son cortas, al igual que la longitud de las ramas entre *Homo sapiens sapiens* y otros homínidos no humanos. La divergencia en especies con ausencia de VEN es mayor que en especies con VEN. El contexto genómico de *CHST8* fue similar en todas las especies, solo cambió el gen inmediato adyacente.



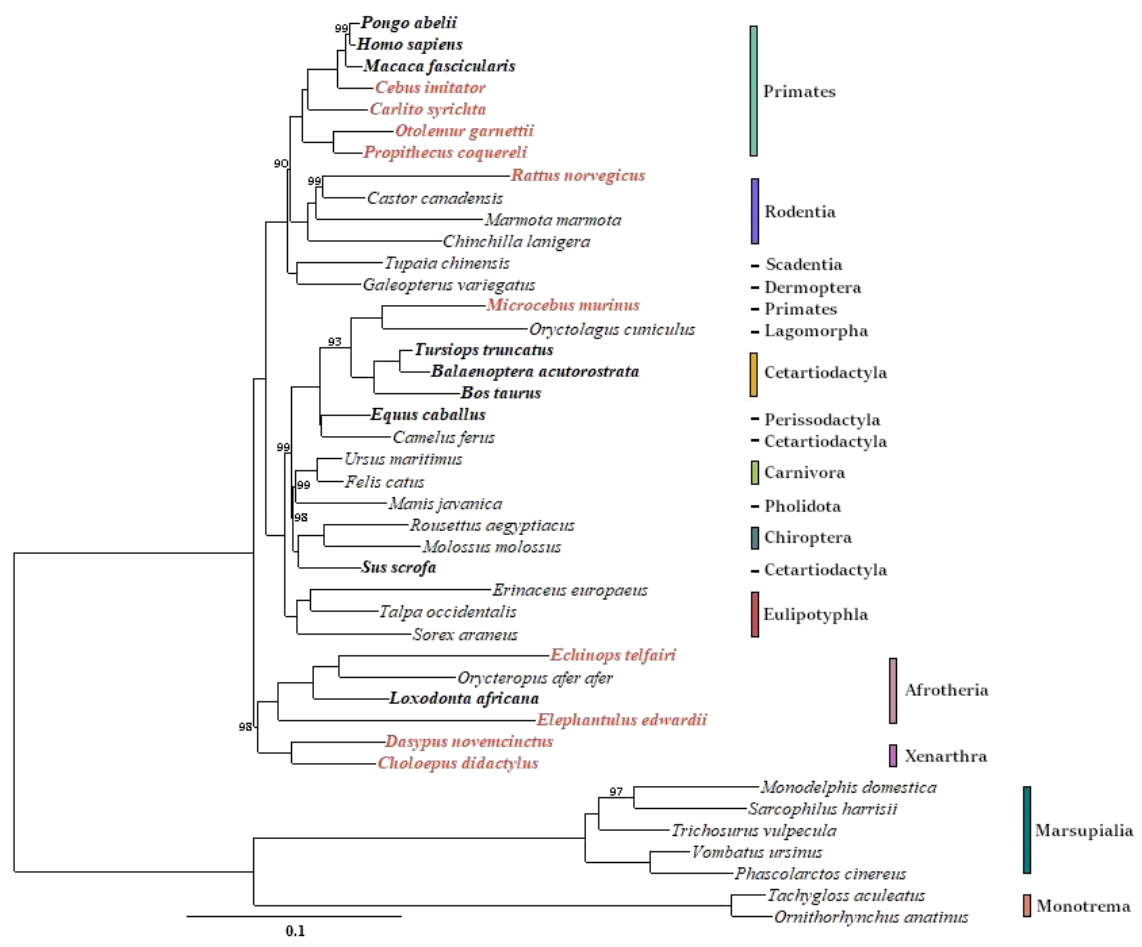
**Figura 4. Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de *CHST8* en mamíferos placentarios.** En negritas se señalan las especies que presentan VEN, en rojo las especies que no las poseen. La filogenia está basada en un alineamiento de 39 secuencias que contiene 1,653 caracteres. Los soportes de rama corresponden a valores basados en la prueba de Shimodaira-Hasegawa (SH) con valores de confianza de cada rama entre 0 y 100. Los valores corresponden a 100 en todos los casos, a menos que se indique otro valor. La barra de escala representa el número estimado de sustituciones por sitio para una unidad de longitud de rama. Los números de acceso de las secuencias utilizadas se encuentran en la Tabla Suplementaria 3.

### FEZF2

La reconstrucción filogenética de las secuencias del gen que codifica para *FEZF2* (*dedo de zinc 2 de la familia FEZ*) coinciden con el clado Ferae (Pholidota y Carnivora) y los superordenes Afrotheria y Xenarthra (Figura 5). *Microcebus murinus* (primate Strepsirrhini) y el representante del orden Lagomorpha, que en la filogenia taxonómica forma un clado con el orden Rodentia, se agregan con Laurasiatheria. Los órdenes Rodentia y Primates se resolvieron agrupados en un clado, excluyendo a sus grupos hermanos naturales: los órdenes Lagomorpha y Dermoptera, respectivamente. Las ramas internas, que reflejan la historia evolutiva que comparten las especies, son más cortas que las ramas externas que conducen a las puntas. Algunas especies sin VEN tienen ramas largas, y de nuevo en primates catarrinos y platirrininos la longitud de las ramas es reducida. Chiroptera forma un clado con otros órdenes que poseen VEN. El



contexto genómico de *FEZF2* fue similar para todas las especies, sólo cambió el gen inmediato adyacente por otros que pertenecen a la misma familia genética, a excepción de *Rattus norvegicus*.

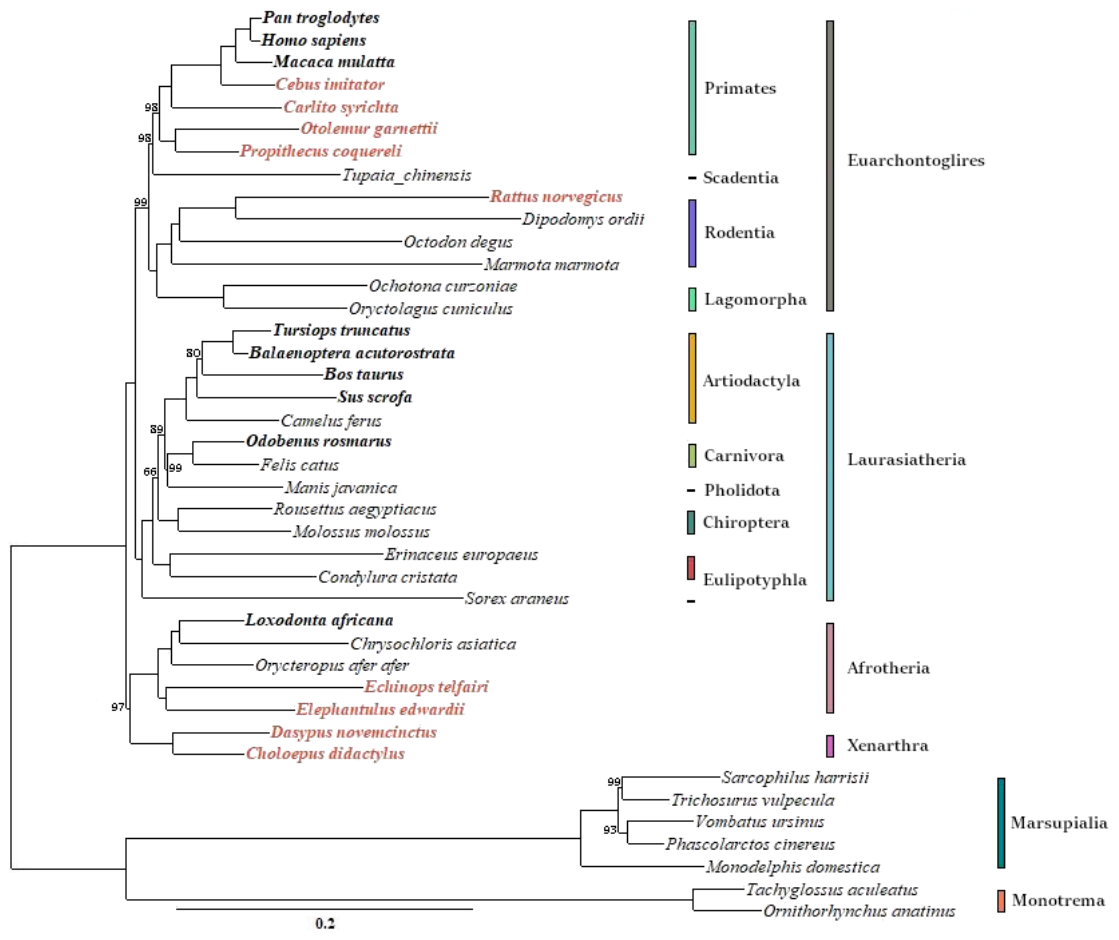


**Figura 5. Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de *FEZF2* en mamíferos placentarios.** En negritas se señalan las especies que presentan VEN, en rojo las especies que no las poseen. La filogenia está basada en un alineamiento de 42 secuencias que contiene 2,013 caracteres. Los soportes de rama corresponden a valores basados en la prueba de Shimodaira-Hasegawa (SH) con valores de confianza de cada rama entre 0 y 100. Los valores corresponden a 100 en todos los casos, a menos que se indique otro valor. La barra de escala representa el número estimado de sustituciones por sitio para una unidad de longitud de rama. Los números de acceso de las secuencias utilizadas se encuentran en Tabla Suplementaria 3.

### **VAT1L**

En el análisis filogenético de las secuencias del gen codificador de la proteína *VAT1L* (*transportador vesicular de aminos 1 homólogo a VAT1*) las relaciones filogenéticas coinciden con los cuatro superordenes y los dos clados: Ferae (Pholidota y Carnivora) y Glires (Rodentia y Lagomorpha) (Figura 6). *Galeopterus variegatus* (representante del orden Dermoptera) y *Equus caballus* (representante del orden Perissodactyla), no se incluyeron en el análisis debido a que propiciaban una falta de resolución en diferentes clados. En otras reconstrucciones para este gen hubo una tendencia de *Sorex araneus* a agruparse con Marsupialia y Monotrema. De nuevo, las ramas internas son cortas, a excepción de las ramas

del grupo externo (Marsupialia y Monotrema). En el orden Rodentia, grupo característico por no poseer VEN, se encontró la presencia de ramas largas. En primates catarrinos y platirrinos continúa el patrón de ramas cortas entre las especies. Así, la filogenia de *VAT1L* representa la filogenia de especies. *VAT1L* ha evolucionado en una misma zona genómica en las especies analizadas.

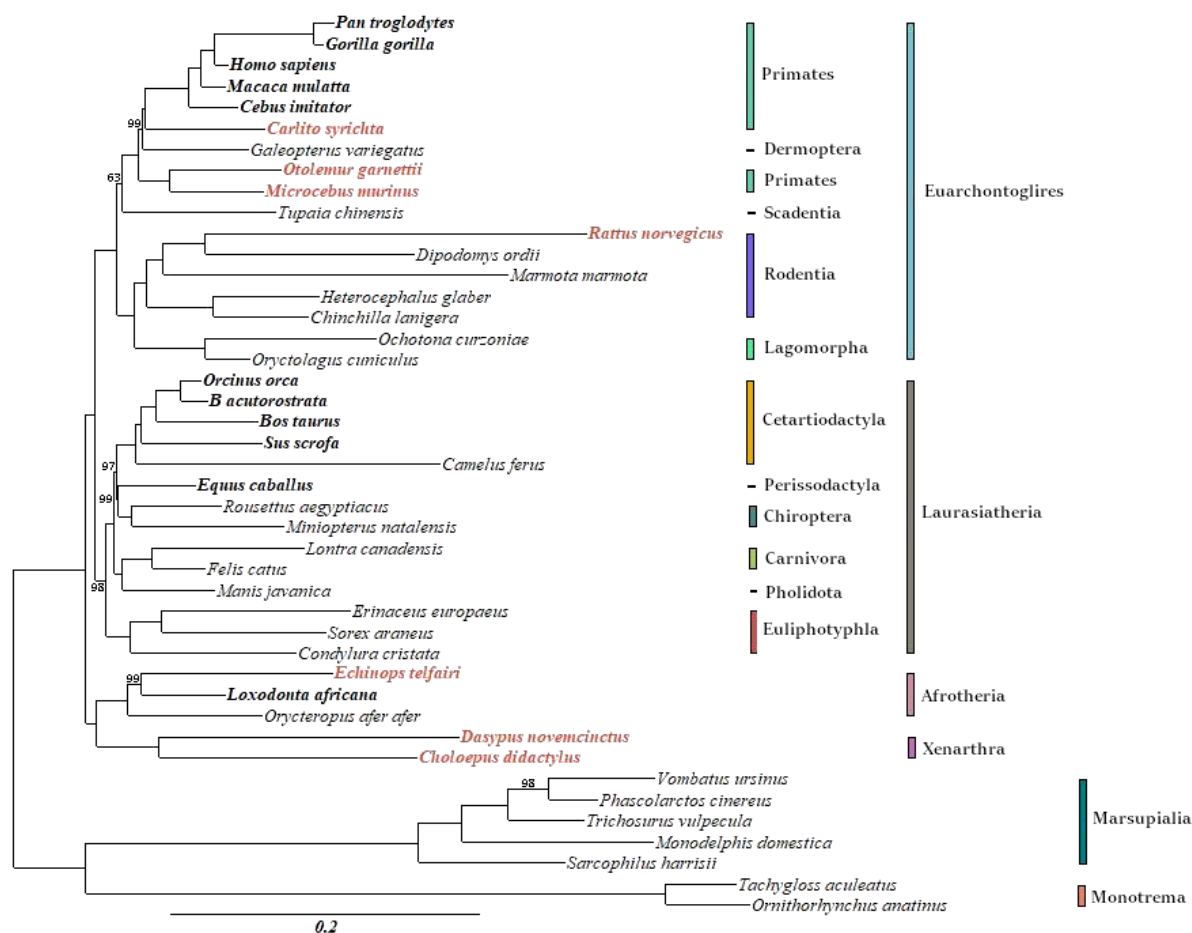


**Figura 6. Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de *VAT1L* en mamíferos placentarios.** En negritas se señalan las especies que presentan VEN, en rojo las especies que no las poseen. La filogenia está basada en un alineamiento de 41 secuencias que contiene 2,718 caracteres. Los soportes de rama corresponden a valores basados en la prueba de Shimodaira-Hasegawa (SH) con valores de confianza de cada rama entre 0 y 100. Los valores corresponden a 100 en todos los casos, a menos que se indique otro valor. La barra de escala representa el número estimado de sustituciones por sitio para una unidad de longitud de rama. Los números de acceso de las secuencias utilizadas se encuentran en Tabla Suplementaria 3.

### ADRA1A

En la reconstrucción filogenética basada en las secuencias del gen que codifica para la proteína *ADRA1A* (*adrenoceptor alfa 1A*) (Figura 7) se mantienen las relaciones de los cuatro superórdenes y tres clados establecidos en la filogenia taxonómica. Se posiciona al clado Ferae (Pholidota y Carnívora) como grupo hermano de los órdenes Cetartiodactyla, Chiroptera y Perissodactyla. Además, se observa una divergencia entre las secuencias de *Pan troglodytes* y *Gorilla gorilla* respecto a la de *Homo sapiens sapiens*,

que no se ha visto en el resto de las filogenias. Persiste la divergencia entre primates catarrinos y platirrinios, del resto de los primates. El orden Chiroptera está más relacionado con los órdenes Perissodactyla y Cetartiodactyla que con el orden Eulipotyphla. Las ramas internas son cortas. Es notorio que las ramas son cortas en las especies con VEN, mientras que las especies sin VEN presentan ramas largas. Esta filogenia es similar a la filogenia taxonómica. *ADRA1A* ha evolucionado en una misma zona genómica en las especies analizadas.

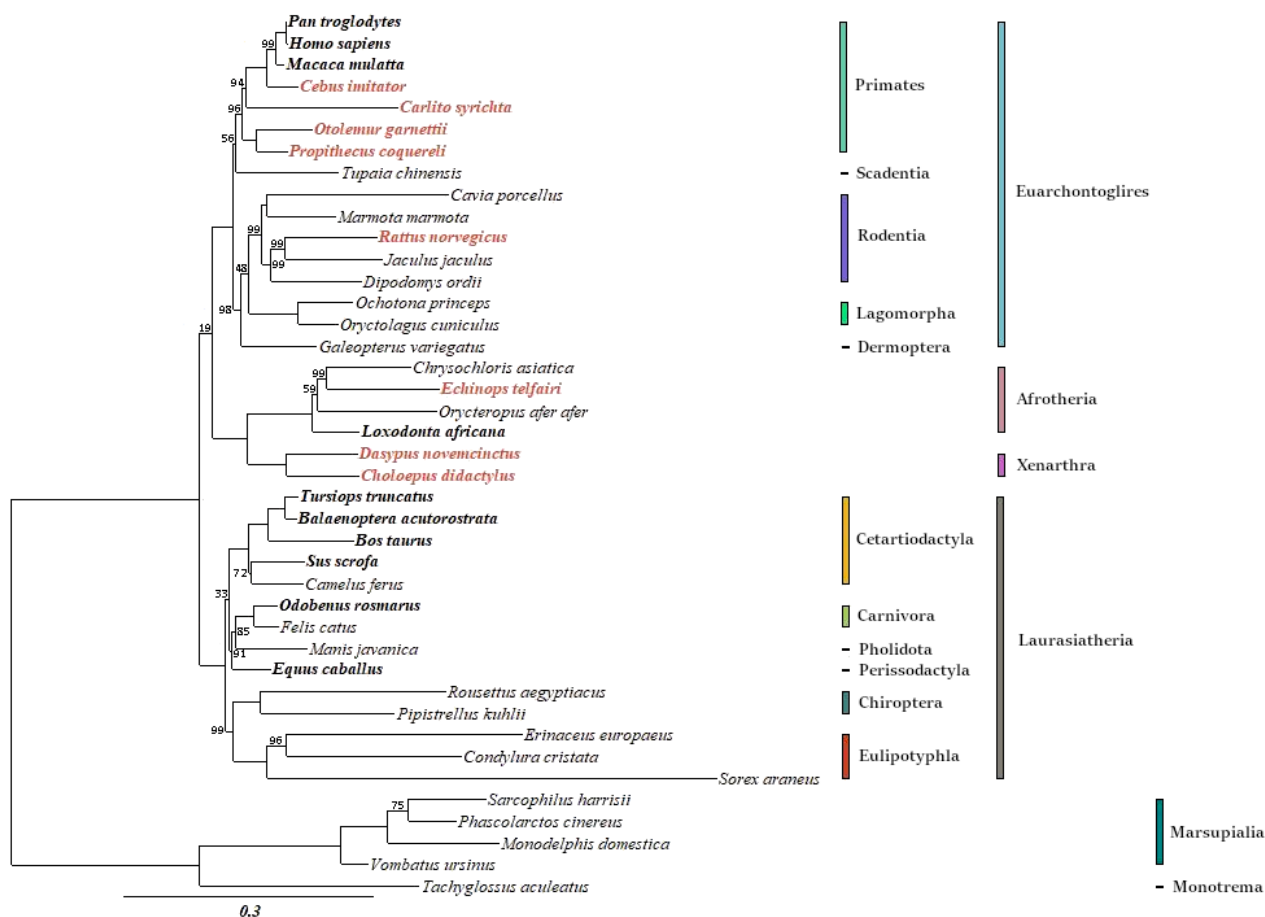


**Figura 7. Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de *ADRA1A* en mamíferos placentarios.** En negritas se señalan las especies que presentan VEN, en rojo las especies que no las poseen. La filogenia está basada en un alineamiento de 43 secuencias que contiene 2,524 caracteres. Los soportes de rama corresponden a valores basados en la prueba de Shimodaira-Hasegawa (SH) con valores de confianza de cada rama entre 0 y 100. Los valores corresponden a 100 en todos los casos, a menos que se indique otro valor. La barra de escala representa el número estimado de sustituciones por sitio para una unidad de longitud de rama. Los números de acceso de las secuencias utilizadas se encuentran en Tabla Suplementaria 3.

### GABRQ

Las secuencias del gen que codifica para *GABRQ* (subunidad del receptor del ácido gamma-aminobutírico tipo A theta) difieren mucho entre *Tachyglossus aculeatus* y el resto de las especies; y entre marsupiales y el resto de las especies. En esta reconstrucción filogenética se mantienen las relaciones entre

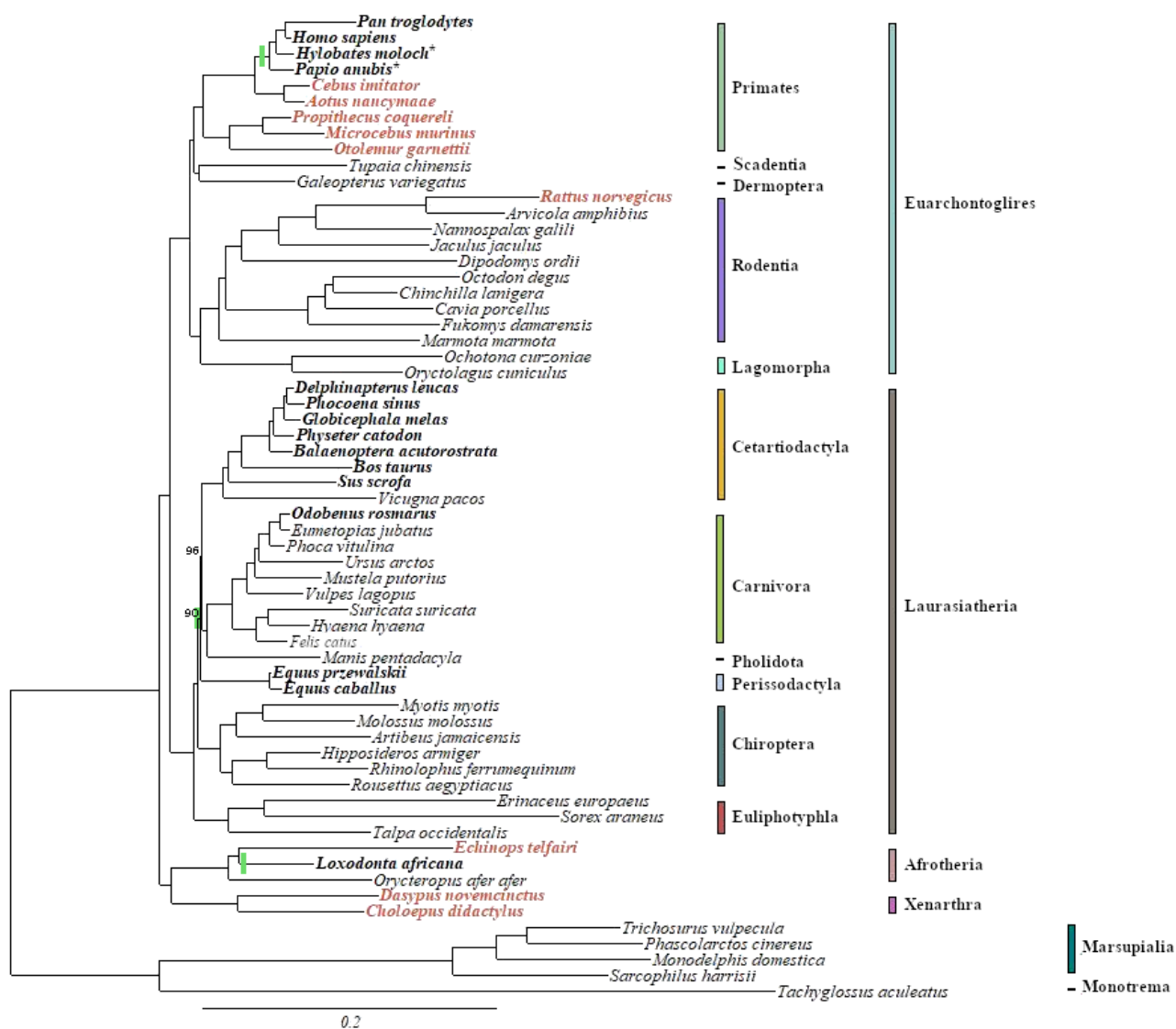
los cuatro subórdenes y dos clados: Glires (Rodentia y Lagomorpha) y Ferae (Pholidota y Carnívora) (Figura 8). A diferencia de la filogenia taxonómica, el orden Dermoptera se agrupa con el clado Glires. Los superórdenes Afrotheria y Xenarthra forman un clado con el superorden Euarchontoglires, sin embargo, dicha relación no es confirmada por los valores de soporte de rama. De hecho, entre las reconstrucciones filogenéticas de inferencia bayesiana y de máxima verosimilitud, varió la posición de los superórdenes Afrotheria y Xenarthra. En la reconstrucción filogenética de inferencia bayesiana, Afrotheria y Xenarthra se posicionan fuera de Boreoeutheria (con soporte de rama: 0.5). Las relaciones del resto de las ramas internas fueron similares en todas las filogenias realizadas para este gen. Persisten los patrones observados en todas las filogenias. Las ramas internas del grupo externo son más cortas en comparación con el resto de las filogenias. Al igual que *VAT1L* y *ADRA1A*, esta reconstrucción es similar a la filogenia taxonómica. Al contrario de *FEZF2* y *CHST8*, en *GABRQ* solo se conserva la posición del gen inmediato adyacente, mientras que el resto del contexto de genes es muy variable.



**Figura 8. Árbol filogenético basado en secuencias de ARNm de *GABRQ* en mamíferos placentarios.** En negritas se señalan las especies que presentan VEN, en rojo las especies que no las poseen. La filogenia está basada en un alineamiento de 41 secuencias que contiene 1,842 caracteres. Los soportes de rama corresponden a valores basados en la prueba de Shimodaira-Hasegawa (SH) con valores de confianza de cada rama entre 0 y 100. Los valores corresponden a 100 en todos los casos, a menos que se indique otro valor. La barra de escala representa el número estimado de sustituciones por sitio para una unidad de

longitud de rama. Los números de acceso de las secuencias utilizadas se encuentran en Tabla Suplementaria 3.

Los patrones de las reconstrucciones filogenéticas antes mencionadas, son más visibles en el árbol de secuencias concatenadas (Figura 11). Al igual que los análisis de genes individuales, este análisis permitió observar que las relaciones filogenéticas se asemejan a la filogenia de especies. Las ramas internas son cortas, por lo que la historia evolutiva compartida por las especies es menor que la evolución independiente de cada especie; y la longitud de las ramas externas difiere entre especies con/sin VEN, aunque esto es más visible en otras reconstrucciones filogenéticas, como la de *ADRA1A*.



**Figura 11.** Árbol filogenético construido a partir de una concatenación de secuencias de ARN mensajero de *ADRA1A*, *VAT1L*, *GABRQ*, *CHST8*, *LYPD1* y *FEZF2* en mamíferos placentarios. En negritas se señalan las especies que presentan el morfotipo de VEN, en rojo las especies que no las poseen y con un asterisco las especies en las que los datos de presencia/ausencia son contradictorios o no fueron publicados. Los rectángulos verdes indican los tres posibles eventos evolutivos en que surgieron las VEN. La filogenia está basada en un alineamiento de secuencias concatenadas correspondientes a 62 especies y contiene 11,934 caracteres. Los soportes de rama corresponden a valores basados en la prueba de Shimodaira-Hasegawa (SH) con valores de confianza de cada rama entre 0 y 100. Los valores corresponden a 100 en todos los

casos, a menos que se indique otro valor. La barra de escala representa el número estimado de sustituciones por sitio para una unidad de longitud de rama. Los números de acceso de las secuencias utilizadas se encuentran en Tabla Suplementaria 3.

### Optimización de caracteres ancestrales de las neuronas Von Economo (VEN) y sociabilidad

La filogenia de genes marcadores de VEN concatenados representa la topología consenso de las relaciones filogenéticas de mamíferos (Figura Suplementaria 2)(Murphy *et al.*, 2021). Debido a que las relaciones filogenéticas entre varios órdenes de mamíferos placentarios aún son controversiales (revisar Marco teórico. Especies con VEN para más información), se optó por utilizar el cladograma de la reconstrucción filogenética de genes marcadores de VEN para el análisis de optimización de caracteres. Los datos de sociabilidad de las especies incluidas en los análisis filogenéticos se presentan en la Tabla 3.

La mayoría de las especies con presencia de VEN exhiben vínculos sociales estables y comportamientos cooperativos, mientras que aquellos que no poseen VEN, sin considerar a primates, presentan grupos variables sin comportamientos cooperativos. (Figura 12). En el caso de *Sus scrofa* no se han reportado comportamientos cooperativos. Mientras que *Balaenoptera acutorostrata scammoni* presenta sistemas sociales y de comunicación, aunque tiene grupos efímeros, ya que en muchos avistamientos suelen encontrarse solas o en grandes conglomeraciones (Risch 2013; Fox *et al.*, 2017). Los Primates Platyrrhini y Strepsirrhini, aunque no poseen VEN, tienen una alta cohesión social. En cuanto a las especies que tienen una alta cohesión social, comportamientos cooperativos y se desconoce si poseen VEN se encuentran cuatro especies de Chiroptera, algunos roedores histricomorfos y esciuromorfos, *Felis catus*, *Suricata suricata* y *Ochotona curzoniae* (Figura 12).

Por otra parte, no se encontró una clara relación entre el tamaño medio del grupo y la presencia de VEN (Figura 13). Las especies que poseen VEN tienen grupos sociales, a excepción de *Phocoena sinus* que se clasificó dentro del grupo social efímero. En el caso particular de esta especie, se encontró poca información social. La dinámica de sus agrupaciones parece cambiar en periodos cortos de tiempo, pero aún no es clara (Rojas-Bracho & Jaramillo-Legoretta 2009). En las especies que han sido poco estudiadas hay que considerar que la información conocida sobre su sociabilidad puede no ser suficiente para clasificarla correctamente.

**Tabla 3. Datos de sociabilidad de mamíferos.** Tamaño de grupo social, duración y estabilidad del vínculo social y comportamientos cooperativos de especies de mamíferos.

Especie	Tamaño de grupo social	Duración y estabilidad del vínculo social	Comportamientos cooperativos	Citas
<i>Bos taurus</i>	32	Estable. Relaciones sólidas con socios específicos, estables y de largo plazo, puede discriminar entre familiares y desconocidos.	Acicalamiento social, aceptación de terneros de otros para lactancia.	Gutmann <i>et al.</i> , 2015; Davis 2017; Hagen & Broom 2003; Takeda <i>et al.</i> , 2003; Boyland <i>et al.</i> , 2016; Sosa <i>et</i>

				<i>al.</i> , 2019
<i>Sus scrofa</i>	13, 20	Estable. Las hembras están en grupos con crías. Las interacciones con otros individuos comienzan muy temprano en la vida y persisten hasta la edad adulta, especialmente entre hembras. Machos generalmente solitarios.	no	Graves 1984; Davis 2017; Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Vicugna pacos</i>	6-7	Variable. Grupos familiares mantenidos durante todo el año. Los grupos pueden cambiar en un día. Hay grupos de machos solteros y machos solitarios.	no	Wheeler <i>et al.</i> , 2009; Arzamendia & Vilá 2003; Franklin 1982
<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	2	Variable. Organización efímera, comúnmente se encuentran solos, a veces en grandes aglomeraciones (400 individuos).	Llamadas de reconocimiento individual, aprendizaje y comunicación social.	Risch 2013; Fox <i>et al.</i> , 2017; Connor <i>et al.</i> , 1998; Rendell & Whitehead 2001
<i>Globicephala melas</i>	56.79	Mega vainas estables. Permanecen en sus grupos natales, con lazos sociales inusualmente fuertes.	Cuidados aloparentales y complejas vocalizaciones.	Fox <i>et al.</i> , 2017
<i>Monodon monoceros</i>	4.08, 3.6	Variable. Forman agrupaciones de pocos individuos, en verano se reúnen en mega vainas, que se vuelven más grandes mientras migran.	Complejas vocalizaciones, llamadas de reconocimiento individual.	Fox <i>et al.</i> , 2017; Dunford 2020
<i>Phocoena sinus</i>	1.86, 2	La dinámica de sus agrupaciones parece cambiar en periodos cortos de tiempo, pero aún no es clara. Su especie hermana <i>Phocoena phocoena</i> tiene vínculos estables y variables con comportamientos cooperativos.	?	Fox <i>et al.</i> , 2017; Rojas-Bracho & Jaramillo Legoretta 2009
<i>Physeter catodon</i>	15	Estable. Forman asociaciones a largo plazo con individuos particulares. Las hembras e individuos inmaduros tienen "compañeros constantes" y "conocidos casuales" con los que se asocian unos días. Los machos pueden ser solitarios, estar en parejas o en escuelas.	Cuidado aloparental, alimentación cooperativa, defensa social, vocalizaciones complejas	Christal <i>et al.</i> , 1998; Mano 1990; Best 1968; Whitehead <i>et al.</i> , 1991
<i>Delphinapterus leucas</i>	2.8	Estable. Las hembras permanecen en la escuela materna durante toda su vida. Los machos abandonan la escuela entre los 4-5 años y sólo regresan en temporada de reproducción.	Vocalizaciones complejas, aprendizaje social, cuidado aloparental, caza grupal.	Fox <i>et al.</i> , 2017
<i>Vulpes lagopus/Alopex lagopus</i>	2-12, 6	Estable. Grupo conformado por el macho, la hembra y su camada. Puede haber estructuras más complejas con individuos no parentales.	Criadores cooperativos facultativos.	Carmichael <i>et al.</i> , 2007; Montgomery <i>et al.</i> , 2018
<i>Mustela putorius</i>	1	No social	no	Pérez-Barbería <i>et al.</i> , 2007
<i>Odobenus rosmarus</i>	<20, >100, 10	Estable. Las hembras y sus crías son la unidad social central, permanecen juntas durante muchos años y después del destete. Se asocian en rebaños mixtos que contienen otras hembras, terneros, y machos jóvenes.	Juego entre crías, cuidado aloparental, asistencia mutua.	Miller 1976; Clutton-Brock 2002; Miller & Kochnev 2021
<i>Eumetopias jubatus</i>	174.9-186.7	Estable. El principal vínculo social es entre madres y cachorros. También hay harén y grupos de hembras. Hay familiaridad entre las hembras que crecen cerca y cada año se colocan junto al mismo grupo. Pueden reconocer individuos a través de la vista, el sonido y el olor.	Juego entre crías.	Reiczigel <i>et al.</i> , 2008
<i>Phoca vitulina</i>	10.3, 2-8	Estable. Son mayormente monógamos, tienen los mismos grupos para cazar y acarrear, se reconocen por sonidos y el olfato. Las hembras forman guarderías, el resto del año forman grupos mixtos en cuanto a edad. Forman un fuerte vínculo	Caza y acarreo cooperativos, juego.	Adams 2020; Fernández 2012; Härkönen & Harding 2001; Bigg 1981; Newby 1973; Padilla-Villavicencio 1990;

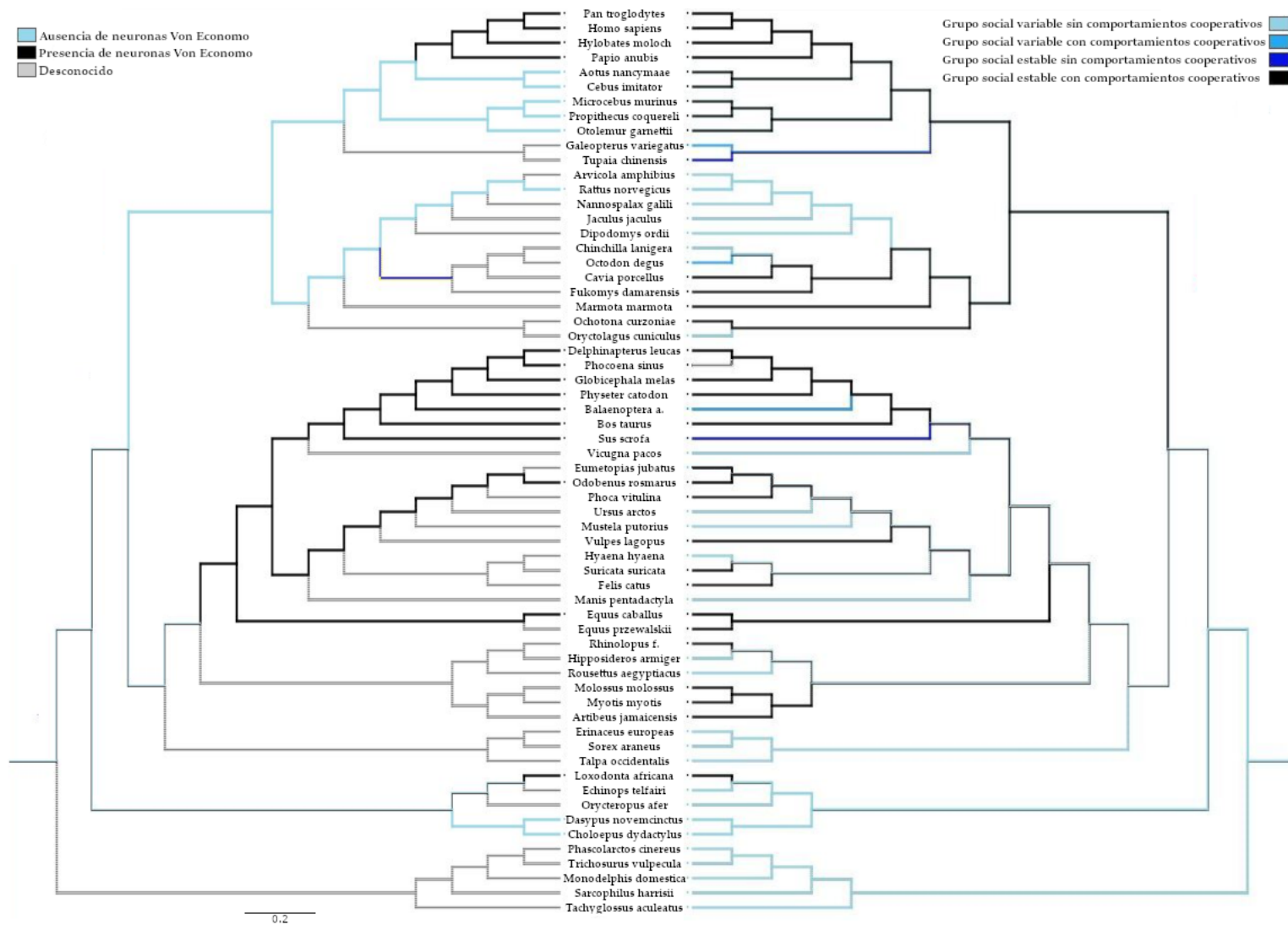


		madre-cría durante la lactancia.		Marine Mammal Commission 1978
<i>Ursus arctos</i>	1	No social	no	Pérez-Barbería <i>et al.</i> , 2007
<i>Felis catus</i>	11, 18	Estable. Si hay poca comida son solitarios, si hay mucha forman grupos cohesivos, pueden reconocerse entre sí. La colonia es matrilineal, las relaciones afiliativas y cooperativas entre las hembras proporcionan la estructura social sobre la que se basa la colonia. Tienen un asociado preferido con el que permanecen juntos en una variedad de contextos.	Acicalamiento recíproco.	Crowell-Davis <i>et al.</i> , 2004; Yamane <i>et al.</i> , 1997; Wolfe 2001
<i>Suricata suricata</i>	7-11 + cachorros	Estable. Unidad familiar, críos que no se reproducen permanecen en la madriguera.	Cuidado aloparental.	Díaz-Muñoz 2014; Griffin <i>et al.</i> , 2003; Clutton-Brock <i>et al.</i> , 1999
<i>Hyaena hyaena</i>	1	No social. Sin embargo, forman grupos espaciales estables y poliándricos compuestos por varios machos y una sola hembra.	no	Wagner <i>et al.</i> , 2008; Pérez-Barbería <i>et al.</i> , 2007
<i>Rousettus aegyptiacus</i>	32, >100	Las colonias pueden ser estables o variables. Se pueden agrupar en machos solteros y hembras con crías, los críos permanecen con la madre un tiempo. Se reconocen por el olfato y distintas vocalizaciones. Realizan actividades sociales.	no	Wolton <i>et al.</i> , 1982; Mickleburgh <i>et al.</i> , 1992
<i>Hipposideros armiger</i>	6, 25, 8.2, >100	Las colonias pueden ser estables o variables. Forman harenes de grupos variables cada año. Protegen su territorio con comportamientos agonistas.	no	Acharya <i>et al.</i> , 2010; Xu <i>et al.</i> , 2010; Yang 2011; Cheng & Lee 2004
<i>Molossus molossus</i>	9.6 ± 6.7	Estable. Grupos sociales estables que se posan y se alimentan juntos, idealmente no debe ser un grupo grande.	Transferencia de información social para eficientizar el tiempo de actividad.	Gager <i>et al.</i> , 2016
<i>Artibeus jamaicensis</i>	5-20, >20. Colonia 225	Harenes estables	Reproducción cooperativa.	Ortega & Arita 1999; Díaz-Muñoz <i>et al.</i> , 2014
<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	43.8. Colonia >100	Estables. Se alimentan y posan solos, en pequeños grupos o en colonias muy grandes. Las hembras pasan gran parte de su vida en la misma colonia, comparten sitios de alimentación y tienen colonias de maternidad, se pueden aparear con el mismo macho durante años.	Compartir alimento con miembros de cercano parentesco.	Froidevaux <i>et al.</i> , 2017; Acharya <i>et al.</i> , 2010; Reiczigel <i>et al.</i> , 2018; von Bubnoff 2005
<i>Myotis myotis</i>	26.8	Estable. Solos o en pequeños grupos. Colonias con crías estables, harenes de hasta 3 hembras, se reproducen con machos de cierto parentesco. Las hembras se quedan en la colonia de nacimiento.	Transferencia de información social.	Castella <i>et al.</i> , 2001; Kerth 2008; Petri <i>et al.</i> , 1997; Patriquin <i>et al.</i> , 2013; Reiczigel <i>et al.</i> , 2008
<i>Erinaceus europaeus</i>	1	No social	no	Nores 007; Blanco 1998
<i>Sorex araneus</i>	1	No social	no	Palomo <i>et al.</i> , 2007
<i>Talpa occidentalis</i>	1	No social	no	Hernandez 2016; Loy <i>et al.</i> , 2017
<i>Equus caballus</i>	3.4-12.3, 10	Estable. Unidad social común es un macho maduro, su harén y su descendencia de no más de 3 años. Hay vínculos sociales entre hembras no emparentadas.	Reproducción cooperativa y comunicación social.	Díaz-Muñoz 2014; Keiper 1986; Álvarez-Romero & Medellín 2005
<i>Manis pentadactyla</i>	1	No social	no	Wu <i>et al.</i> , 2020
<i>Galeopterus variegatus</i>	1-2	Variable. Viven solos o en grupos pequeños poco conectados. La relación cría-madre es la principal.	Acicalamiento recíproco.	Beatson 2011; Tsuji <i>et al.</i> , 2015
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	1-4, 20-55, 6-10, 25-37	Variable. Colonias y madrigueras. Los grupos sociales parecen estar cohesivos, pero es común que haya movimientos de individuos entre grupos.	no	Burnie & Wilson 2001; Surridge <i>et al.</i> , 1999; Villafuerte & Moreno 1997; Álvarez &

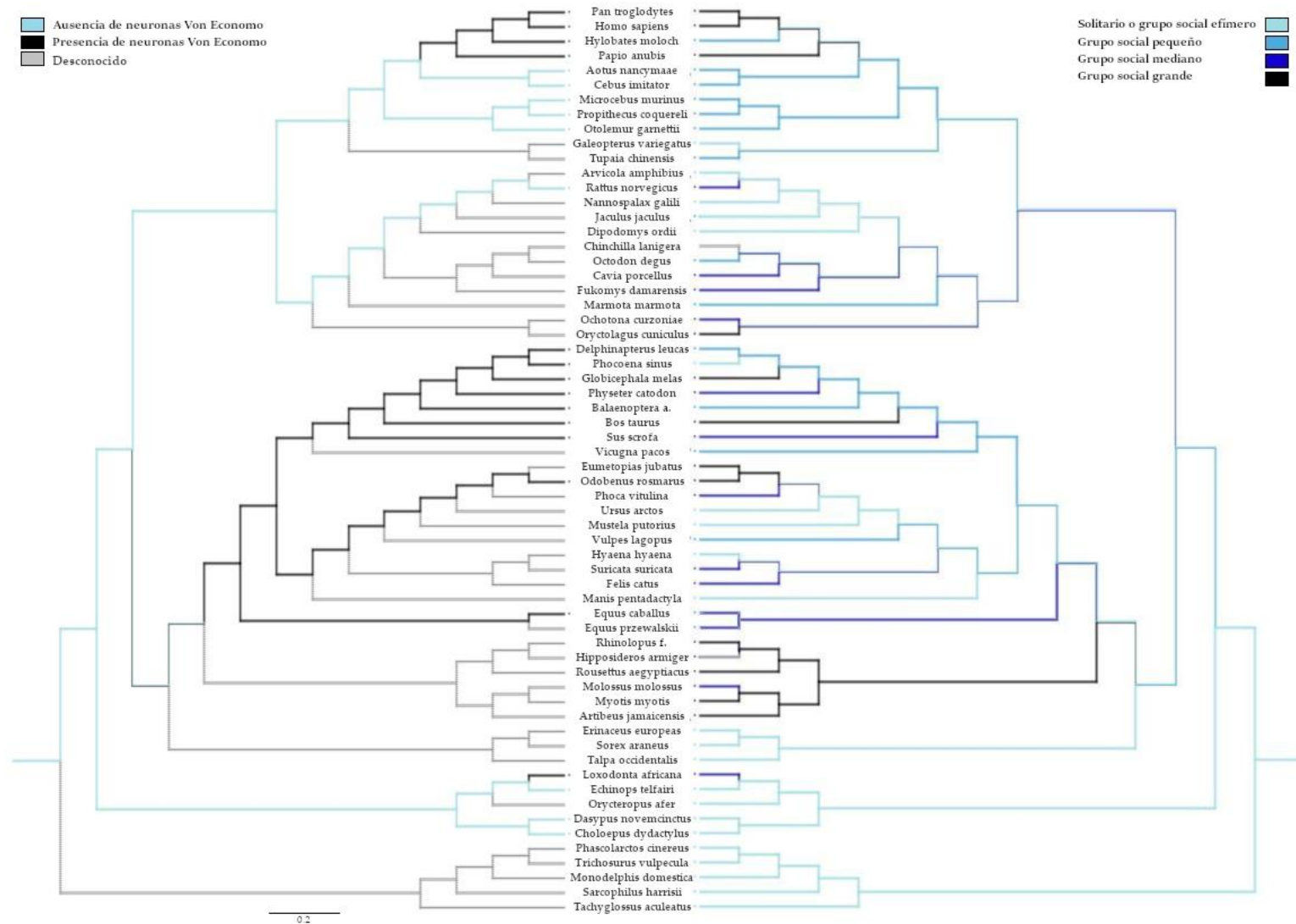


		En hábitats favorables, exhiben una estructura social flexible, si el hábitat está fragmentado y no se satisfacen los requisitos de la población, exhiben una estructura social rígida y forman colonias pequeñas aisladas entre sí.		Medellín 2005; Gálvez & Salvador 2017
<i>Ochotona curzoniae</i>	7-12, 18.1	Estable. La unidad social es una pareja monógama y juveniles. Se mantienen los lazos sociales comunicándose por contacto. Los machos interactúan con los juveniles durante el proceso de aprendizaje y ahuyentan a otras familias.	Cuidado aloparental, aseo recíproco, boxeo.	Dobson <i>et al.</i> , 1998; Díaz-Muñoz <i>et al.</i> , 2014; Ocobock 2006; Jiapeng <i>et al.</i> , 2015
<i>Dipodomys ordii</i>	1	No social	no	Teh 2001; Garner 1970
<i>Fukomys damarensis</i>	16, 8.16 ± 5.0	Estable. Eusociales, grupos que comprenden una pareja reproductora y su descendencia. Viven en familias estables y multigeneracionales en las que solo unos pocos individuos se reproducen, se reconocen entre sí.	La mayoría de su descendencia permanece dentro de la familia como ayudantes no reproductivos. Cooperación cavando y manteniendo las madrigueras, en alimentación, defensa y cuidado aloparental.	Jarvis & Bennett 1993; Kverková <i>et al.</i> , 2018; Leedale <i>et al.</i> , 2021
<i>Cavia porcellus</i>	8-24, 5-10/15, 10.6. Colonia 50	Estable. Hay reconocimiento individual. Forman grandes grupos subdivididos, los machos pueden establecer vínculos sociales duraderos con las hembras de sus subunidades. En cautiverio se aparean de por vida con la misma pareja, son poligínicos si hay oportunidad.	Cuidado aloparental.	McBride & Meredith 2018; Sachser 1998; Sachser 1986; Jacobs 1976; Cohn <i>et al.</i> , 2004
<i>Chinchilla lanigera</i>	>2. Colonia 100	Variable. Pueden formar metapoblaciones, tienen llamadas de reconocimiento individual.	no	Ebensperger & Cofré 2001; Burnie & Wilson 2001; Keeble 2009
<i>Octodon degus</i>	2-13, 3-7	Variable. Grupos con o sin parentesco, inestables porque la especie tiene una vida corta y una gran rotación de miembros del grupo.	Crianza cooperativa.	Ebensperger & Cofré 2001; Quirici <i>et al.</i> , 2001; Ebensperger <i>et al.</i> , 2009; Ebensperger <i>et al.</i> , 2004
<i>Arvicola amphibius</i>	1-2, 37.3	Grupo social variable, la unidad familiar son hasta 3 generaciones juntas.	no	Burnie & Wilson 2001; Telfer <i>et al.</i> , 2003
<i>Jaculus jaculus</i>	1	Variable. Unidad social típica de madre, críos y juveniles.	no	Keeley 2004; Burnie & Wilson 2001
<i>Rattus norvegicus</i>	6-12 + juveniles. Colonia >100	Variable. Colonias y subgrupos constituidos por un macho dominante, de dos a cinco hembras en edad de reproducción, tres o más machos subordinados y juveniles. Carece de cohesión social, solo hay reconocimiento entre individuos a corto plazo.	no	Brudzynski 2014; OPS 2012; Calhoun 1963
<i>Nannospalax galili</i>	1	No social	no	Vejmélka <i>et al.</i> , 2021
<i>Marmota marmota</i>	5	Estable. La unidad familiar es una pareja monógama, críos de los últimos dos años y a veces un adulto extra.	Reproducción cooperativa, cuidado aloparental, llamadas de reconocimiento individual.	Reiczigel <i>et al.</i> , 2008; Blumstein & Armitage 1999; Palomo <i>et al.</i> , 2007
<i>Homo sapiens</i>	25	Vínculos estables.	Caza y crianza cooperativa, intercambio de alimento, intercambio de información.	Davis 2017; Dos Santos & West 2018; Gavrillets 2015
<i>Pan troglodytes</i>	42.30, 50	Hembras y machos tienen asociaciones fuertes y estables. Hay tendencias a formar díadas.	Reproducción, caza cooperativa.	Díaz-Muñoz <i>et al.</i> , 2014; Dunbar <i>et al.</i> , 2018; Kamilar <i>et al.</i> ,

				2010; Tennie <i>et al.</i> , 2009; Gilby & Wrangham 2008
<i>Papio anubis</i>	51.2, 39.90	Estable. Sociedad matrilineal. El parentesco femenino forma el núcleo y la estabilidad de la sociedad. Las hembras tienen asociaciones de por vida. Son grupos mixtos, con jerarquías y poliándricos.	Acicalamiento recíproco, comportamientos afiliativos.	Shefferly 2004; Dunbar <i>et al.</i> , 2018; Pérez-Barbería <i>et al.</i> , 2007
<i>Hylobates moloch</i>	3.30	Estable. Unidad social típica es una pareja monógama, descendientes bebé y juvenil.	Comunicación social, alimentación cooperativa.	Kuester 2000; Amarasinghe & Amarasinghe 2011; Dunbar <i>et al.</i> , 2018
<i>Aotus nancymae</i>	3.9	Estable. Unidad social típica es una pareja monógama y sus descendientes.	Alimentación cooperativa.	Wolovich <i>et al.</i> , 2006; Dunbar <i>et al.</i> , 2018
<i>Cebus imitator</i>	5.7	Estable. Los machos alfa mantienen su posición por 17 años en promedio. El parentesco es un factor importante en la organización estructural social entre hembras. Las hembras proporcionan soporte a otras con las que tienen parentesco por la línea materna.	Reproducción, defensa cooperativa, acicalamiento recíproco.	Díaz-Muñoz <i>et al.</i> , 2014; Pérez-Barbería <i>et al.</i> , 2007; Jack <i>et al.</i> , 2020
<i>Microcebus murinus</i>	2.26	Estable. Se congregan en un nido común durante el día para dormir. Los machos duermen en parejas separados de las hembras, las hembras duermen en grupos. Hay reconocimiento individual.	Cría cooperativa entre hembras emparentadas.	Eberle & Kappeler 2006
<i>Propithecus coquereli</i>	5	Estable. Grupos matriarcales. Las hembras permanecen con su grupo natal, los machos se dispersan al alcanzar la madurez.	Defensa cooperativa.	Pérez-Barbería <i>et al.</i> , 2007; Gardner <i>et al.</i> , 2015
<i>Otolemur garnettii</i>	1-2 al dormir	Estable. Las hembras permanecen en su sitio natal, los machos migran y son miembros transitorios en los grupos.	Acicalamiento recíproco, juego entre crías.	Bearder <i>et al.</i> , 2003; Rowe 1996
<i>Tupaia chinensis</i>	2	Estable. Forman parejas monógamas.	no	Martin 1968
<i>Loxodonta africana</i>	19.5	Estable. Las elefantas son filopátricas, están estrechamente unidas a sus grupos natales de por vida, los grupos sociales se basan en el parentesco.	Defensa, alimentación y crianza cooperativa, intercambio de conocimiento.	Kamilar <i>et al.</i> , 2010; Wittemyer & Getz 2007; Archie <i>et al.</i> , 2006
<i>Echinops telfairi</i>	1	Son solitarios aunque pueden vivir en pequeños grupos, siempre que se hayan criado juntos.	no	Papini 1986
<i>Orycteropus afer</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Dasybus novemcinctus</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Choloepus didactylus</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Monodelphis domestica</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Sarcophilus harrisi</i>	1-5 en alimentación	Variable. Comúnmente solitarios. Las interacciones sociales se restringen a tres contextos: encuentros en la alimentación, relación entre la madre y la cría, y la formación de parejas durante el apareamiento. Ausencia de reconocimiento individual.	no	Pembererton & Renouf 1993
<i>Trichosurus vulpecula</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Phascolarctos cinereus</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010
<i>Tachyglossus aculeatus</i>	1	No social	no	Kamilar <i>et al.</i> , 2010



**Figura 12. Optimización de caracteres de sociabilidad (estabilidad de vínculos sociales y comportamientos cooperativos) y presencia/ausencia de neuronas Von Economo (VEN) en mamíferos.** La optimización se basa en el cladograma de la reconstrucción filogenética de genes marcadores de VEN concatenados descrita en la Figura 11. La reconstrucción está basada en un alineamiento de 62 secuencias que contiene 11,934 caracteres.



**Figura 13. Optimización de caracteres de sociabilidad (tamaño de grupo) y presencia/ausencia de neuronas Von Economo (VEN) en mamíferos.** La optimización se basa en el cladograma de la reconstrucción filogenética de genes marcadores de VEN concatenados descrita en la Figura 11. La reconstrucción está basada en un alineamiento de 62 secuencias que contiene 11,934 caracteres.

## XI. DISCUSIÓN

Los genes *ADRA1A* y *VAT1L* siguen la distribución de la filogenia taxonómica y se localizan en una misma zona genómica. En contraste, el gen *GABRQ* ha evolucionado en diferentes contextos genómicos entre órdenes. La filogenia del gen *CHST8* presenta un mayor número de cambios en comparación con la filogenia taxonómica, la mayoría de las secuencias genéticas de especies sin VEN se agrupan en el mismo clado. Finalmente, en el gen *FEZF2* Roedores y Primates forman un clado, pero hay una diferencia entre el contexto genómico de roedores y el resto de las especies. La correlación evolutiva reveló una asociación entre la presencia de VEN y la formación de grupos sociales cohesivos con comportamientos cooperativos. No hubo una relación entre el tamaño del grupo y la presencia de VEN.

### Reconstrucciones Filogenéticas

En las filogenias de genes únicos, las topologías de los genes *VAT1L*, *ADRA1A* y *GABRQ* son similares a la filogenia taxonómica. La filogenia del gen *VAT1L* (Figura 6) coincide perfectamente con la filogenia consenso de Murphy *et al.* (2021). En otras reconstrucciones para este gen, la agrupación de *Sorex araneus* con los grupos externos refleja una mayor semejanza de sus secuencias, en comparación con otros órdenes de Laurasiatheria que poseen VEN. En la filogenia del gen *ADRA1A* (Figura 7) se posicionó al orden Chiroptera como grupo hermano de los órdenes Perissodactyla y/o Cetartiodactyla, formando un mismo clado con Ferae (Pholidota y Carnívora). En uno de los alineamientos, el representante del suborden Megachiroptera permaneció con el orden Perissodactyla, mientras que el representante del suborden Microchiroptera permaneció con el orden Eulipotyphla. Por otra parte, en la filogenia del gen *GABRQ* (Figura 8) el orden Dermoptera forma un clado con Glires (Rodentia y Lagomorpha) en lugar de con Primates, y el orden Chiroptera forma un clado con el orden Eulipotyphla. Entonces, ocurren cambios en las relaciones de los órdenes Chiroptera, Dermoptera y Eulipotyphla, que varían de acuerdo al gen. El agrupamiento de estos órdenes con otros caracterizados por la presencia o ausencia de VEN, sugiere semejanzas en las funciones que los genes desempeñan.

Además de la conservación de las secuencias de los genes *ADRA1A* y *VAT1L*, se encontró que se localizan en una misma zona genómica. Probablemente han evolucionado en un bloque de genes conservado que están implicados en funciones que no pueden variar y que siguen la distribución de la filogenia taxonómica. Al contrario de *GABRQ* que ha evolucionado en diferentes contextos genómicos, revelando historias evolutivas contrastantes entre órdenes, y que está potencialmente sujeto a diferentes presiones de selección, dependientes de la función más importante con la que se asocia. Adicionalmente, los alineamientos del gen *GABRQ* tuvieron menos regiones conservadas compartidas por todas las especies. Tiene secuencias significativamente más largas que pertenecen a marsupiales y primates. Las diferencias entre las secuencias de Monotrema, Marsupialia y el resto de las especies fue mayor que en otros genes.

Estas observaciones coinciden con información antes reportada, referente a la rápida evolución del gen *GABRQ*, en comparación con otras subunidades del receptor de GABA-A. Esta afirmación se basa en la divergencia reportada entre las secuencias de ADN de roedores y humanos (Sinkkonen *et al.*, 2000; Martyniuk *et al.*, 2007). Lo que podría representar una especialización evolutiva (Dijkstra *et al.*, 2018).

En el caso de las filogenias de los genes *CHST8* y *FEZF2*, las relaciones observadas entre órdenes son diferentes a la filogenia de especies y en algunos casos también lo son las relaciones entre las especies de un mismo orden. En la filogenia de ***CHST8*** (Figura 4) se agrupan especies que no poseen VEN junto a los órdenes Eulipotyphla, Lagomorpha, Dermoptera y Scandentia. Todas las especies del clado Boreoeutheria que no tienen VEN y Xenarthra, se agrupan como un carácter plesiomórfico de las VEN en Primates. La reconstrucción filogenética del gen *CHST8* es la que presenta un mayor número de cambios en comparación con la filogenia taxonómica.

La filogenia del gen ***FEZF2*** (Figura 5), presenta cambios en las relaciones de los órdenes de Boreoeutheria, el único grupo que se conserva es el clado Ferae (Pholidota y Carnívora). *Microcebus murinus* (lémur ratón) y *Oryctolagus cuniculus* (conejo) forman un clado con los órdenes Cetartiodactyla y Perissodactyla. Esta agrupación coincide en todas las reconstrucciones de *FEZF2*, lo que refleja diferencias entre las secuencias de estas especies y el resto de especies de su orden natural. Otra posibilidad es que otros aspectos no considerados en este estudio han influido en su evolución (Blomberg *et al.*, 2003; Ives *et al.*, 2007). También se agrupa *Sus scrofa* (jabalí) con el orden Chiroptera, revelando de nuevo una semejanza de Chiroptera con especies que poseen VEN. En *FEZF2*, los órdenes Roedores y Primates comparten patrones similares de expresión genética en el cerebro (Chen *et al.*, 2005). Esta similitud entre ambos órdenes también se puede observar en la filogenia, ya que se agrupan en un clado, a pesar que se ha caracterizado a Rodentia por no poseer VEN. Por lo que la reconstrucción filogenética del gen *FEZF2* no es informativa en la evolución de VEN. Es interesante que las especies con VEN tienen ramas cortas en comparación con las especies que no las poseen. Lo que revela una menor cantidad de mutaciones por posición, tasas mutacionales distintas, o bien, altos niveles de selección purificadora (Rodríguez 2013).

Las secuencias de nucleótidos utilizadas en este estudio mostraron regiones conservadas en los alineamientos, mientras que las secuencias de aminoácidos resultaron ser casi idénticas entre especies. Esto se debe a que cumplen funciones homeostáticas básicas o de neurogénesis. *FEZF2* y *LYPD1* participan en el desarrollo de las VEN, en la diferenciación de otras células piramidales, el destino de proyección y el crecimiento de los axones (Cobos & Seeley 2015; Chen *et al.*, 2008; Rouaux & Arlotta 2013; Long & Lemmon 2000; Dessaud *et al.*, 2006). *ADRA1A* y *GABRQ* también podrían participar en el desarrollo de las VEN, activando respuestas mitogénicas para su proliferación (Dijkstra *et al.*, 2018; Meier *et al.*, 2003; Haydar *et al.*, 2000). *GABRQ* y *ADRA1A* modulan la acción del SNA, como la regulación de la ansiedad, y pueden participar en circuitos de respuestas conductuales subyacentes a la regulación (Sirvio & MacDonald 1999; Dijkstra *et*

*al.*, 2018; Puumala *et al.*, 1997; Bonnert *et al.*, 1999). LYPD1, participa en vías de señalización glutamatérgica (Tekinay *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2015), y *GABRQ* y *ADRA1A* en vías noradrenérgicas (Martínez-Salas *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2015; Freitas *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2010; Neelands *et al.*, 1999). El papel funcional de *CHST8* y *VAT1L* en las VEN humanas aún no es claro, aunque también se han relacionado con comportamientos de ansiedad (Martin *et al.*, 2011; Barret *et al.*, 2005; Yang *et al.*, 2019). Además, mutaciones en todos los genes estudiados están relacionados con enfermedades neuropsiquiátricas y trastornos neurodegenerativos (revisar Marco teórico. Marcadores genéticos de ven de primates, para más información).

### **Origen y evolución de las neuronas Von Economo (VEN)**

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que las VEN evolucionaron en múltiples eventos independientes en los mamíferos placentarios y por lo tanto, mantienen una estructura superficialmente similar. Sin embargo, no es posible afirmar si evolucionaron por presiones selectivas similares (en cuyo caso compartirían una misma función) o diferentes (con diferentes funciones entre ordenes o especializaciones posteriores), ya que los resultados obtenidos no son suficientes para afirmar que las VEN evolucionaron de forma adaptativa a la sociabilidad en cualquiera de los órdenes que las presentan.

La presencia de VEN en el superorden Euarchontoglires es un carácter apomórfico de Primates Catarrhini. En el superorden Laurasiatheria el origen de VEN no es claro, probablemente tuvieron un origen único en el ancestro común más reciente de los órdenes Carnívora, Cetartiodactyla y Perissodactyla. Posteriormente, las VEN se perdieron en algunas especies como *Damaliscus pygargus* y *Tragelaphus eurycerus* (bontebok y bongo occidental) o no se completó el desarrollo de este morfotipo neural. Ello puede deberse a diferencias en la regulación de genes y/o la expresión genética, producto de la variación de condiciones en que vive cada especie. Recordemos que las VEN se desarrollan principalmente en el periodo postnatal y son dependientes de los factores externos, al igual que la ACC (Pauc & Young 2006, 2010; Baumann & Bogerts 2001). Tal fue el caso de un individuo de *Gorilla gorilla* que vivió en un entorno enriquecido. En él se encontró un alto porcentaje de VEN, que corresponde al porcentaje de VEN mínimo en humanos (Patterson & Gordon 2002).

Si el origen de VEN en el orden Carnívora fuera independiente del orden Cetartiodactyla, con los datos disponibles hasta ahora en la literatura, la presencia de VEN en Carnívora se podría situar en el antepasado común más reciente de las superfamilias Pinnipedia y Musteloidea (siguiendo la filogenia de Flynn *et al.*, 2005: Figura Suplementaria 3). En el orden Cetartiodactyla se ha reportado la presencia y ausencia de VEN en especies pertenecientes a las mismas familias. Por ejemplo, Bovidae y Delphinidae, o incluso resultados contrastantes en las mismas especies (Tabla Suplementaria 1). Esto también ocurre en Primates, por lo que es indispensable corroborar la información de presencia de VEN o de un morfotipo

similar, considerando los factores que se discutirán más adelante. Finalmente, en el superorden Afrotheria, las VEN son un carácter apomórfico de la familia Elephantidae, *Procavia capensis* y *Trichechus manatus latirostris*. Pudieron surgir en el último antepasado común de los órdenes Sirenia, Hyracoidea y Proboscidea, y perderse o no desarrollarse por completo en *Heterohyrax brucei*.

Considerando orígenes independientes, la primera aparición de las VEN pudo ocurrir en el antepasado común más reciente de los órdenes Carnívora, Cetartiodactyla y Perissodactyla hace 61-77.2 m.a., o en el antepasado común de los órdenes Sirenia, Hyracoidea y Proboscidea, hace 62-71 m.a. (Murphy *et al.*, 2007; Foley *et al.*, 2016; Murphy *et al.*, 2021). En Primates se sugirió que las VEN de la ACC surgieron en el clado de los homínidos en los últimos 15 m.a. y en la FI hace 9 m.a. (Watson 2006). Recientemente se encontraron VEN en monos Cercopithecoidea (Evrard *et al.*, 2012, 2011: resultados no publicados). Por lo tanto, en Primates debieron surgir antes, en un ancestro común de las superfamilias Cercopithecoidea y Hominoidea, entre 25-15 m.a. atrás (Napier & Napier 1985; Fleagle 1988).

En la literatura se ha considerado VEN a los morfotipos neuronales que coinciden con el descrito por von Economo & Koskinas (1925) y que tienen un traslape con la ubicación restringida de las VEN en el cerebro humano. La visualización de estas neuronas por tinción de Nissl (la más utilizada en estudios de identificación de VEN) limita observar la morfología dendrítica y axonal, necesarias para la correcta identificación del morfotipo (Cajal 1899; Banovac *et al.*, 2019). Solo con el soma y las dendritas principales se puede confundir VEN con neuronas piramidales modificadas (Banovac *et al.*, 2021). Además de la falta de estudios morfológicos estrictos, en otros animales no humanos no se ha verificado que el morfotipo neuronal descrito como VEN tenga el mismo perfil de expresión génica o función que las VEN humanas. Por lo tanto, aún quedan interrogantes que aclarar para afirmar que el morfotipo parecido a las VEN en otras especies realmente lo es.

### **Optimización de caracteres ancestrales de las neuronas Von Economo (VEN) y sociabilidad**

Se puede identificar una topología consenso de las relaciones filogenéticas de mamíferos placentarios (Figura Suplementaria 2) (Murphy *et al.*, 2021). Esta topología coincide con otras reportadas en la literatura (Murphy *et al.*, 2001a; Murphy *et al.*, 2001b; Murphy *et al.*, 2004; Murphy *et al.*, 2007; Murphy *et al.*, 2021; Springer *et al.*, 2004, Foley *et al.*, 2016; Esselstyn *et al.*, 2017), al igual que con la filogenia de genes concatenados. La única diferencia es que, en la filogenia de especies, Cetartiodactyla precede a Perissodactyla. En la filogenia de genes concatenados, la divergencia entre estos dos órdenes es mínima y no afecta el orden de aparición de los caracteres (Figura 12 y 13).

La evolución convergente es considerada una fuerte evidencia de adaptación (Wanntorp *et al.*, 1990), pero no es suficiente para afirmarla. En la optimización de caracteres se pudo evaluar el origen de las capacidades cognitivas sociales, con respecto al origen de las VEN. Se encontró una clara relación entre la



presencia de VEN y la alta cohesión social y comportamientos cooperativos (Figura 12). A pesar de ello, no es posible esclarecer si ambas surgieron de manera simultánea, debido a la falta de datos sobre la presencia o ausencia de las VEN.

De acuerdo a las filogenias obtenidas, en el orden Cetartiodactyla las VEN aparecieron por primera vez en *Sus scrofa*. Después de la aparición de las VEN, parece haber una tendencia hacia los grupos sociales más cohesionados y cooperativos. Posiblemente las VEN han facilitado la evolución de los sistemas sociales, que a su vez influyó en la evolución de la cognición social. Esto supone que las VEN surgieron en Cetartiodactyla como respuesta a otras variables, ya sea de forma adaptativa o como resultado de un evento azaroso. Aunque hay una relación entre las VEN y grupos sociales cohesionados y cooperativos, pudieron haber evolucionado en respuesta a algún factor no considerado.

El jabalí (*Sus scrofa*) es una de las dos excepciones a la relación de VEN y la cohesión social, aunque se ha clasificado como una especie social de cerebro grande (Pérez-Barbería *et al.*, 2007). La falta de comportamientos cooperativos para esta especie puede significar la ausencia de ellos o la insuficiencia de conocimiento detallado sobre su comportamiento social. Sobre todo, teniendo en mente que esta especie vive mayormente en un entorno domesticado y la interacción entre los individuos del grupo puede ser afectada en gran medida o en su totalidad. Otra posibilidad es que al ser una especie domesticada que no persiste en su estructura social natural, la transición de vivir en un ambiente social a uno solitario podría explicar la disminución de la complejidad de sus vínculos sociales, similar a otras especies de Carnívora y ungulados que habitan espacios cerrados y a diferencia de sus especies hermanas, son asociales (Pérez-Barbería *et al.*, 2007).

En el caso de la ballena *Balaenoptera acutorostrata scammoni*, probablemente las VEN evolucionaron en respuesta al agrandamiento del cerebro o girificación, que coincide con la distribución ubicua de las VEN (Hof & Van der Gucht 2007; Butti *et al.*, 2009; Raghanti *et al.*, 2015), a diferencia de otros grupos que presentan distribución restringida. Esto corresponde con el caso de la ballena de Groenlandia, una especie basal en Mysticeti, que tiene una distribución extendida de VEN y una alta girificación, pero más baja que otros cetáceos (Raghanti *et al.*, 2019). El alargamiento de las neuronas piramidales propiciado por el crecimiento del cerebro en especies basales de ballenas, pudo dar paso al morfotipo de VEN. Esto pudo generar una transferencia de señales más eficiente que incrementó los mecanismos de tensión entre las células (van Essen 1997), aumentando la girificación en otros cetáceos. Los alineamientos también revelaron mayor diferencia entre las secuencias de *Balaenoptera acutorostrata*, *Tursiops truncatus* y *Odobenus rosmarus d.* en comparación con otras especies que poseen VEN.

Se esperaba que la presencia de VEN estuviera relacionada a tamaños de grupo pequeños o medianos en mamíferos no primates, ya que se han relacionado con tasas más altas de evolución del tamaño

del cerebro (Castiglione *et al.*, 2021). Sin embargo, no se encontró un patrón entre el tamaño medio de grupo y la presencia de VEN (Figura 13). Esto puede deberse a que el tamaño del grupo como un parámetro independiente, no explica la complejidad del vínculo social (Whiten 2000; Zuberbühler & Byrne 2006) y predice en menor medida la cognición social (Shultz & Dunbar 2007). Por ejemplo, en grandes manadas se puede dificultar la formación de vínculos sociales estables, siendo menos influenciadas por la evolución del cerebro social (Castiglione *et al.*, 2021). Esto no ocurre en primates con grupos sociales grandes, pues a pesar de que tienen sistemas sociales espacialmente dispersos, sus vínculos sociales son estables y duraderos (Pérez-Barbería *et al.*, 2007). Especies que no tienen VEN también presentaron grupos sociales, por lo que su presencia puede estar relacionada al contexto social.

No hay una relación entre la cantidad de VEN y el tamaño relativo del cerebro o la encefalización, pero sí con el tamaño absoluto del cerebro (Allman *et al.*, 2010; Allman *et al.*, 2011). A su vez, el tamaño absoluto del cerebro se relaciona con la capacidad de flexibilidad cognitiva (Rumbaugh 1997; Gibson *et al.*, 2001; Reader & Laland 2002; Deaner *et al.*, 2007; Sherwood *et al.*, 2008). Lo mismo se esperaría del nivel de girificación, que aún no ha sido estudiado. Sobre todo, en ungulados que presentan la mayor girificación (Pillay & Manger 2007). El aumento de la girificación coincide con una baja densidad neuronal en el orden Cetartiodactyla (Manger 2006; Chow *et al.*, 1950), que puede atribuirse a una mayor interconexión entre neuronas, con axones alargados como las VEN. Además, las VEN son más abundantes en la cresta de los giros en cetáceos, el manatí de Florida y los humanos (Butti & Hof 2010; Hof & Van der Gucht 2007; Butti *et al.*, 2009). En estos grupos la aparición de VEN podría estar relacionada con la girificación.

Conviene señalar que en este estudio solo se hace referencia a las capacidades cognitivas necesarias para la interacción y supervivencia social. Al estudiar las capacidades cognitivas que no involucran necesariamente la sociabilidad (ej. autorreconocimiento espejo, la conciencia motora, el sentido del conocimiento), podríamos encontrar un patrón diferente.

### **Otras consideraciones**

En los últimos años ha aumentado la información sobre las VEN en diferentes especies y áreas corticales, incluyendo taxones en los que antes se registró su ausencia. Esto generó controversia sobre si la identificación de las VEN era correcta. Banovac *et al.* (2019) publicaron un estudio con la intención de generar un consenso sobre las características morfológicas que definen a las VEN y discutieron la efectividad de distintos métodos para evaluar su morfología. En este estudio se menciona que las preparaciones teñidas por el método de Nissl y NeuN no son confiables, debido a que solo muestran la morfología somática de las VEN. En cambio, la tinción por el método de Golgi muestra la morfología somato-dendrítica que es específica de las VEN y necesaria para hacer una correcta identificación. Estas aclaraciones enfatizan la necesidad de

confirmar los resultados de las VEN identificadas en la mayoría de los estudios previos en los que se utiliza tinción de Nissl (Tabla Suplementaria 1).

Se requiere confirmar los resultados de presencia/ausencia de VEN en estudios pasados. Por ejemplo, Nimchinski (1999) ha sido el único en estudiar VEN en el cerebro en monos y estrepsirinos. En los últimos años se reportaron contradicciones en sus datos de primates catarrinos, algunos de ellos no fueron publicados (Evrard *et.al.*, 2011). En las filogenias presentadas pudimos notar muy poca divergencia entre catarrinos y platirinos, de modo que es necesario verificar la presencia/ausencia de VEN en estos grupos. Esta aclaración es indispensable para la correcta interpretación de hipótesis evolutivas.

La limitada cantidad de especies disponibles para investigación de la corteza cerebral restringe la comprensión de un panorama completo sobre la evolución de las VEN. Lo mismo ocurre con el bajo número de muestras por individuos, y el número de individuos por especie. Por ejemplo, en un estudio reciente donde se probó la presencia de VEN en otra área cerebral (BA10), solo se tuvo acceso a una muestra por persona, lo que limitó la búsqueda a un área restringida del lóbulo frontal medial (González *et al.*, 2018). Por otro lado, muestrear a un individuo por especie elimina la variedad de condiciones que pudieron repercutir en el desarrollo de las neuronas y en consecuencia, influir en la estimación de presencia/ausencia de VEN.

Es necesario obtener datos de expresión génica en otras especies, ya que existe la posibilidad que los genes analizados en el presente estudio solo sean marcadores con expresión diferencial de VEN humanas. Lo que reforzaría la hipótesis de que estas neuronas tienen especializaciones diferentes entre especies (Stimpson *et al.*, 2011). La expresión genética y la presencia de VEN en ciertas áreas corticales (Butti & Hof 2010), reflejará la función principal que estas neuronas desempeñan en otras especies. Incluso podría haber cambios de expresión génica entre las neuronas piramidales modificadas de especies sin VEN y de especies con VEN, que tengan que ver con su reclutamiento en diferentes grupos de mamíferos.

Vale la pena resaltar que en algunos estudios de expresión genética de VEN humanas (Tabla Suplementaria 2), no hubo selectividad bioquímica exclusiva. Los genes y productos génicos expresados en las VEN también se expresan en un subconjunto de neuronas piramidales circundantes y neuronas fork, conocidas por ser igualmente restringidas en el espacio cortical y entre especies (Hodge *et al.*, 2020). Esto respalda la propuesta de que las VEN son neuronas piramidales especializadas (Wang *et al.*, 2008). Por tal razón, la distribución filogenética de los genes analizados podría ser explicada por la evolución de este subgrupo de neuronas piramidales de la capa V. Las neuronas piramidales se encuentran de forma extendida en mamíferos. Asimismo, casi todos los genes analizados se expresan principalmente en el cerebro, pero ADRA1A se expresa principalmente en otros tejidos como el conducto biliar o el hígado. Este factor también puede repercutir en la interpretación de la filogenia y se procuró reducir al seleccionar la isoforma con mayor expresión en el cerebro.

## XII. CONCLUSIONES

### ¿Cuál ha sido la historia evolutiva de los genes expresados diferencialmente en VEN humanas?

Los genes marcadores de VEN humanas elegidos para este estudio influyen en la especificidad de las VEN y diferenciación de otras neuronas. Los genes ADRA1A y VAT1L están implicados en funciones que no pueden variar y que siguen la distribución de la filogenia taxonómica. Posiblemente, estén sujetos a altos niveles de selección purificadora, pero que no es única de las VEN. En contraste, el gen GABRQ ha tenido historias evolutivas contrastantes entre órdenes. Mientras que, la filogenia del gen CHST8 parece indicar variaciones en las secuencias genéticas entre especies con y sin VEN. Finalmente, en el gen FEZF2 no se encontraron patrones consistentes.

### ¿Las reconstrucciones filogenéticas aportan información en el esclarecimiento de la evolución de las VEN?

En las reconstrucciones filogenéticas no se encontraron diferencias marcadas entre las secuencias genéticas de especies con presencia/ausencia de VEN, de modo que no se encontró un dominio funcional que determine la presencia de VEN en los genes estudiados. Por lo tanto, la reclutación de VEN probablemente está determinada por mecanismos de regulación de la expresión genética y plasticidad neuronal. En todas las filogenias se encontraron algunas similitudes o divergencias que brindan algunas pistas sobre la evolución de las VEN. Tal como las agrupaciones que conforman órdenes aún no estudiados como Chiroptera, Dermoptera y Eulipotyphla, y las ramas cortas de especies con VEN.

### ¿Cómo surgieron las neuronas Von Economo?

Las VEN pudieron evolucionar a partir de neuronas piramidales en tres eventos independientes en los mamíferos placentarios, y hacia tres variantes de un morfotipo, siendo las VEN de primates uno de ellos. Estos tres eventos coinciden con el aumento de la cohesión social y comportamientos cooperativos, que de acuerdo a la hipótesis de la inteligencia social (MacLean *et al.*, 2012), deberían ir acompañados de cambios en las habilidades cognitivas necesarias para vivir en grupos cada vez más sociales. Mientras que en *Balaenoptera acutorostrata*, el morfotipo de VEN pudo evolucionar como resultado del agrandamiento del cerebro y el aumento de la girificación. Aun así, los resultados no son suficientes para afirmar que las VEN son un carácter adaptativo. Finalmente, tampoco se puede descartar un origen monofilético de las VEN.

## XIII. PERSPECTIVAS FINALES

Con los datos recaudados hasta ahora, el origen de las VEN en el orden Carnívora se situó en el antepasado común más reciente de las superfamilias Pinnipedia y Musteloidea. Sería conveniente priorizar el análisis de la presencia/ausencia de VEN en especies de estas familias que no han sido analizadas. Esto para determinar si las VEN están restringidas a unas especies, como en el superorden Afrotheria, o si se puede

evaluar un posible origen único de los órdenes Carnívora, Cetartiodactyla y Perissodactyla. Otro grupo prioritario es el orden Chiroptera, ya que algunas especies tienen grupos estables y comportamientos cooperativos. Sus secuencias son largas, al igual que otras especies con VEN y en algunos casos se agrupan en un mismo clado.

Es necesario realizar perfiles transcriptómicos de VEN en otras especies, incluso de neuronas piramidales modificadas para evaluar una posible transición hacia VEN. También, se pueden realizar estudios de expresión de genes candidatos como los seleccionados en este estudio, por medio de ensayos de hibridación *in situ* (ISH), inmunohistoquímica (IHC) e inmunocitoquímica (ICC) con anticuerpos y qPCR. Considerando que todas las especies de mamíferos tuvieron los marcadores estudiados, para futuros estudios se puede tomar en cuenta la expresión de las isoformas, ya que especies con VEN podrían expresar una isoforma específica o más isoformas que las especies sin VEN. Sería interesante analizar la expresión de los genes marcadores de VEN en más individuos, en diferentes etapas de desarrollo, en diferentes entornos y con distintos grados de relaciones sociales. Considerando a los animales que viven en un entorno enriquecido o conviven con los humanos. Debido a que estas especies (ej. gatos, perros, cuervos) aciertan en la evaluación de capacidades cognitivas sociales, incluso más que otros simios (Campenni 2016).

Las secuencias de aminoácidos fueron muy conservadas, sin embargo, algunos pequeños cambios podrían reflejarse en modificaciones estructurales de la proteína. Por lo tanto, sería interesante explorar modelos de estructura tridimensional en especies con y sin VEN y en especies con VEN de diferentes grupos taxonómicos. El estudio de otro marcador, como *POU3F1*, *BMP3* y *ITGA4* (Hodge *et al.*, 2020), podría dar una señal diferente a las encontradas en este trabajo, o amplificar un patrón no observado. También se pueden realizar pruebas de resonancia magnética funcional (ver glosario) en animales no humanos para conocer con qué tarea específica se activan las zonas cerebrales que tienen VEN. Con ello tener información sobre el funcionamiento de las VEN, como su especialización en el procesamiento de una tarea (revisar Watson 2006; Allman *et al.*, 2011; Cauda *et al.*, 2013 para más información). Esto con el fin de determinar si las VEN de otras especies tienen las mismas funciones que las VEN humanas.

Se debe obtener más información que sea representativa de la filogenia taxonómica para realizar pruebas de correlación más rigurosas. Por ejemplo, prueba de contrastes independientes, de mínimos cuadrados o de reconstrucción de estados ancestrales. Además, se podrían realizar pruebas de evolución adaptativa sobre las secuencias de los genes marcadores de VEN, con la prueba de cambios no sinónimos-sinónimos (dN/dS) y D de Tajima, que analizan las diferencias en las tasas de mutación de diferentes genes.

Las VEN se popularizaron porque se pensaba que sólo estaban presentes en primates, cetáceos y elefantes. Esta aclaración no se debió al estudio previo de las VEN en diferentes grupos de mamíferos, sino a un sesgo por estudiar las especies de mamíferos que son conocidas por presentar capacidades cognitivas

más costosas, que implican un mayor número de mecanismos involucrados. Este sesgo ha permanecido en estudios más recientes, en los cuales se omite los datos de presencia de VEN, o su morfotipo similar, en otras especies de *Perissodactyla*, *Carnivora* y *Cetartiodactyla*. Dicho sesgo también estuvo presente en la búsqueda de datos de sociabilidad. Por tanto, se debe reforzar el estudio de otras especies para tener una mayor representatividad de la distribución filogenética de los caracteres. Así, podremos identificar capacidades cognitivas que se pueden estudiar como un gradiente de funciones que se encuentran en mayor y menor medida a lo largo de la filogenia, y no solo como un carácter de dos estados.

#### XIV. GLOSARIO

**Apomorfía.** Carácter derivado de un estado ancestral.

**Catecolaminas.** “Tipo de neurohormona (sustancia química elaborada por las células nerviosas y usada para enviar señales a otras células) [...] importantes para responder al estrés. La dopamina, la epinefrina (adrenalina) y la norepinefrina (noradrenalina) son ejemplos de catecolaminas” (INdC. N. I. H. 2015).

**Demencia frontotemporal.** “Enfermedad neurodegenerativa [...] caracterizada por un deterioro en la capacidad del cerebro para representarse a sí mismo (tanto visceral como abstractamente) y para representar los sentimientos y pensamientos de los demás. [...] La enfermedad presenta una lesión temprana de la ACC y FI” (Seeley *et al.*, 2006, 2007a).

**Efecto Dalila.** “Comportamiento anormal de acicalamiento agresivo que muestra un ratón sobre sí mismo o sobre otros compañeros, implica arrancarse la piel, los pelos o los bigotes” (Maze Engineers 2019).

**Enfermedades priónicas.** “Entidades neurodegenerativas producidas por el metabolismo aberrante de una proteína priónica (partícula acelular, patógena y transmisible, posee la propiedad de desnaturalizar otras proteínas), que presentan un período de incubación prolongado” (Rubio & Verdecia 2009).

**Error de predicción del riesgo.** “El cerebro codifica una señal de error de predicción de recompensa. Sin embargo, los organismos también deben predecir el nivel de riesgo asociado con los pronósticos de recompensa, monitorear los errores en esas predicciones de riesgo y actualizarlas a la luz de nueva información. La predicción del riesgo tiene un doble propósito: (1) guiar la elección en organismos sensibles al riesgo y (2) modular el aprendizaje de recompensas inciertas” (Preuschoff *et al.*, 2008).

**Funcionamiento ejecutivo.** Capacidades metacognitivas de la corteza prefrontal, tales como la toma de decisiones, flexibilidad conductual, solución de problemas, formación de conceptos, planeación y memoria de trabajo. “Están críticamente involucradas en la propia adaptación a situaciones nuevas [...] son en sí mismas procesos cognitivos que orquestan o dirigen las ideas, movimientos o acciones relativamente simples en comportamientos complejos dirigidos hacia un fin” (Estévez *et al.*, 2000) (Valdivia 2014).

**Hibridación *in situ* (ISH).** Técnica empleada para localizar una secuencia de ADN o ARN en una muestra biológica (cortes de tejido, células o cromosomas de un individuo). “La muestra se fija a un portaobjetos y se

expone a una “sonda” de ADN de una sola hebra marcado con un tinte químico o fluorescente. La sonda marcada halla su secuencia correspondiente y se une a ella en la muestra biológica” (NHGRI s.f.).

**Hibridación *in situ* cromogénica (CISH).** Técnica empleada para localizar una secuencia de ADN o ARN en una muestra biológica (cortes de tejido, células o cromosomas de un individuo). “La muestra se fija a un portaobjetos y se expone a una “sonda” marcada, que halla su secuencia correspondiente y se une a ella en la muestra” (NHGRI s.f.). En CISH la sonda se marca con sustancias cromogénicas que tienen un fuerte poder de tinción o con un antígeno que se detecta por medio de anticuerpos conjugados con una enzima (Isola & Tanner 2004).

**Hibridación *in situ* fluorescente (FISH).** “Técnica utilizada para localizar un fragmento de ADN en el genoma. El conjunto total de cromosomas del genoma de origen se fija en un portaobjetos de vidrio y luego se expone a una “sonda” (una pequeña cantidad de ADN purificado marcado con una sustancia fluorescente) que halla su secuencia correspondiente en el conjunto de cromosomas y se une a ella” (NHGRI s.f.).

**Inmunocitoquímica (ICC).** “Técnica para la que se usan anticuerpos a fin de determinar si hay ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de células. Por lo general, los anticuerpos van unidos a una enzima o un tinte fluorescente. Cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de células, se activa la enzima o el tinte y se observa el antígeno al microscopio” (INdC. N. I. H. 2015).

**Inmunofluorescencia (IF).** “Conjunto de técnicas en donde se emplean anticuerpos para detectar y localizar, antígenos específicos en células y/o tejidos” (García s.f.).

**Inmunohistoquímica (IHC).** “Es una técnica utilizada para determinar la presencia y el nivel específico de proteínas celulares. Mide la expresión proteica utilizando especialmente anticuerpos etiquetados o marcados que se unen a las proteínas de interés. [...] Las muestras con más proteínas se unirán más al anticuerpo por lo que el cambio de color aumentará” (Emory Winship Cancer Institute s.f.)

**Neurogénesis.** “Proceso de generar neuronas funcionales a partir de células madre neurales” (Navarro *et al.*, 2018).

**Neuronas postmitóticas.** “Son aquellas que una vez han salido del ciclo mitótico no vuelven a dividirse y quedan como una población permanente y estable. [...] Son eliminadas por acciones externas, envejecimiento, etc., no son renovadas y su eliminación está ligada a su pérdida definitiva” (Dámaso 2011).

**Oligodendrocitos.** “Célula glial que forma la vaina de mielina (una capa que reviste y protege las células nerviosas) del cerebro y la médula espinal” (INdC. N. I. H. 2015).

**Plesiomorfía.** Estado primitivo (ancestral) de un carácter.

**Propiocepción.** Sentido somático que proporciona información sensorial. La propiocepción engloba la sensación de posición del cuerpo (estática o dinámica) y el control neuromuscular de las articulaciones. Puede ser consciente o inconsciente (Lluch *et al.*, 2015).

**Prurigo lumbar.** “Enfermedad neurodegenerativa que afecta a los ovinos y caprinos. La vía de transmisión es de la madre a sus críos después del parto, o a otros neonatos expuestos a fluidos infectados” (OMSA 2021).

**Resonancia magnética funcional.** Es una técnica que se utiliza para conocer las zonas cerebrales que se especializan en el procesamiento de una tarea específica. Para ello, se mide el cambio de actividad neuronal en estado de reposo vs. al realizar dicha tarea.

**Señalización glutamatérgica.** “El glutamato es el neurotransmisor más abundante del sistema nervioso. La neurotransmisión glutamatérgica está implicada y regula sistemas motores, sensitivos y cognitivos. Igualmente, desempeña un papel primordial en la plasticidad sináptica” (Giménez *et al.*, 2018).

**Síndrome de descamación cutánea.** Síndrome caracterizado por el desprendimiento de las capas más externas de la epidermis o descamación superficial de la piel (Jonca & Mazereeuw 2013).

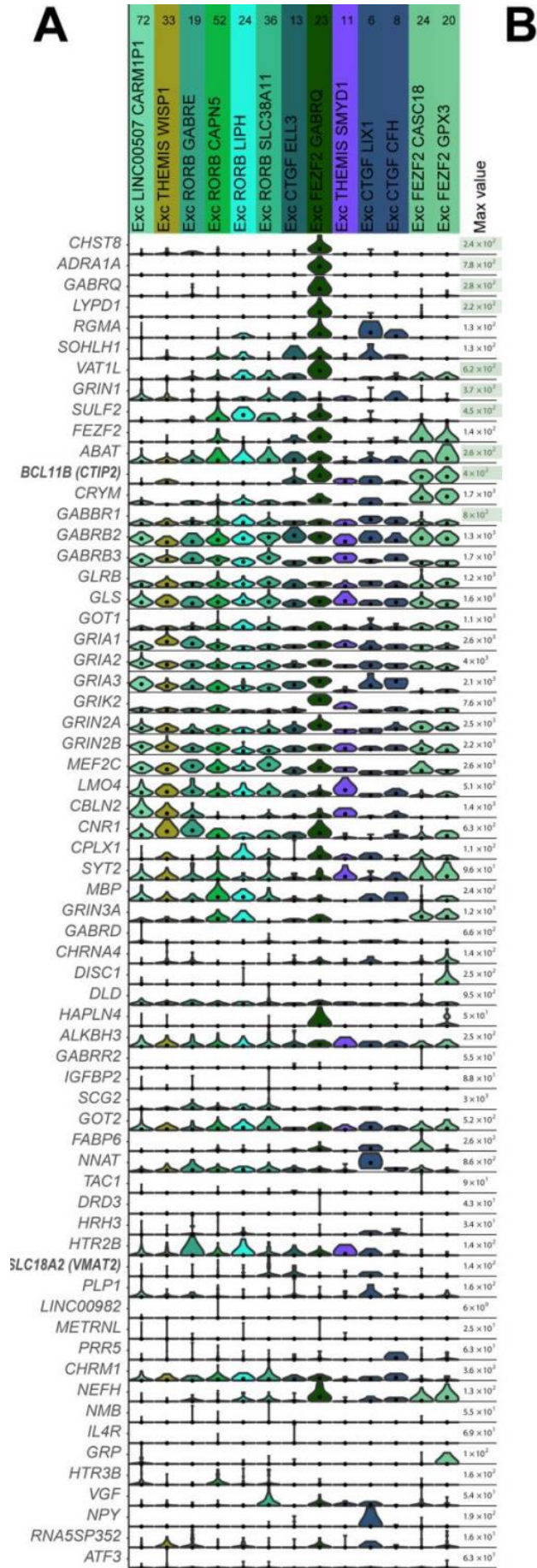
**Transducción de señal.** “Proceso por el que la célula responde a sustancias del exterior de la célula mediante moléculas de señalización que están en la superficie de la célula o dentro de ella. [...] Las señales producen una respuesta celular específica, como multiplicación o destrucción celular. La transducción de la señal es importante para el crecimiento y funcionamiento celular normal” (INdC. N. I. H. 2015).

**Transformación fusiforme.** Tendencia de las células a adoptar formas estrechas y alargadas, ocurre mayormente en los pliegues corticales (donde se encuentran las VEN) y otorga a la corteza una apariencia radialmente estriada (von Economo & Koskinas 1925; Seeley *et al.*, 2012).

## XV. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Figura Suplementaria 1. Expresión de marcadores moleculares de VEN.** “**A.** Gráficos de violín que muestran la expresión de genes marcadores VEN informados en Hodge *et al.* (2020) por grupo excitatorio. Los genes están ordenados de más a menos selectivos para Exc FEZF2 GABRQ (correspondiente a VEN). Cada fila representa un gen, los puntos negros muestran la expresión génica mediana dentro de los grupos. El valor de expresión máxima para cada gen se muestra en el lado derecho de cada fila, los valores resaltados corresponden con los valores de expresión más altos para los genes más selectivos de VEN. **B.** Evidencia específica de estudios previos sobre la especificidad de los genes en A. Cada columna corresponde a la publicación listada, junto con los métodos utilizados para identificar los marcadores VEN (ICC, IHC, ISH, dFISH, ISH doble fluorescente; ABA, Allen Brain Atlas; LMD, microdissección láser; IF). Los recuadros marcados indican que un gen dado se expresó en VEN en un estudio determinado (e = expresado en VEN, pero no selectivo; X = selectivo en VEN en comparación con las neuronas piramidales circundantes; X\* = validado como selectivo usando al menos un método adicional). Los asteriscos verdes indican genes que muestran una concordancia cualitativa entre los resultados de A y de estudios previos”. Los valores subrayados corresponden a los genes validados y que muestran concordancia cualitativa entre aquellos de mayor selectividad (Tomado de: Hodge *et al.*, 2020).

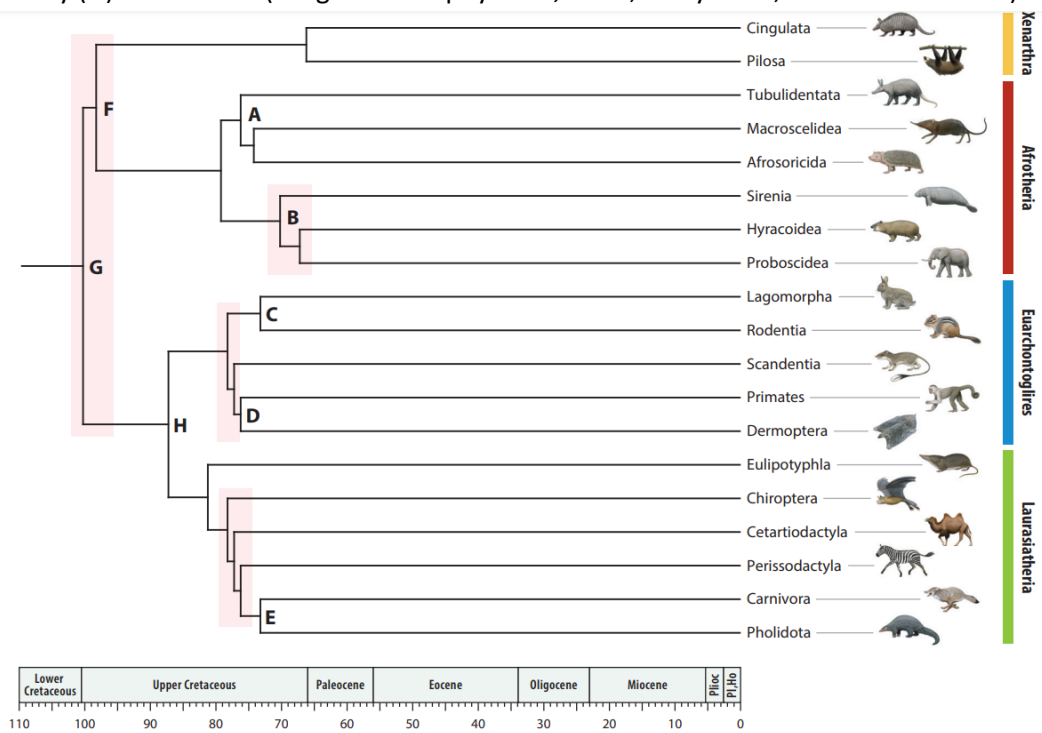




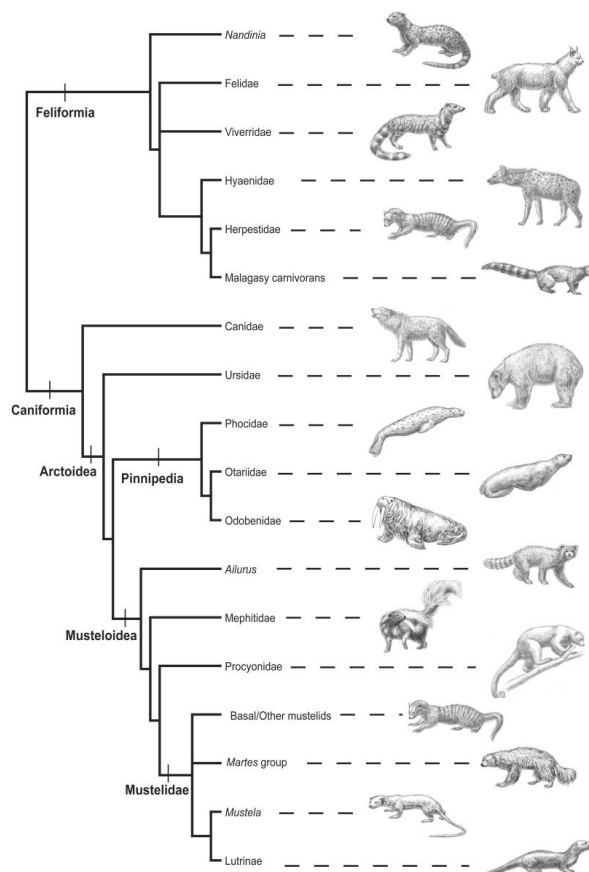
**B**

Gene	Allman 2005 (ICC)	Allman 2010 (IHC)	Stimpson 2011 (ICC)	Cobos 2013 (ISH/IHC/dFISH)	Dijkstra 2016 (ISH from ABA, IHC/ISH*)	Yang 2018 (LMD + RNA-seq, IHC/ISHIF*)
CHST8					X*	*
ADRA1A				X*		*
GABRQ				X*		*
LYPD1					X*	*
RGMA					X	
SOHLH1					X	
VAT1L					X*	*
GRIN1					e	*
SULF2					X*	*
FEZF2				X	X	
ABAT					e	*
BCL11B				X		
CRYM					e	*
GABBR1					e	*
GABRB2					e	*
GABRB3					e	*
GLRB					e	*
GLS					e	*
GOT1					e	*
GRIA1					e	*
GRIA2					e	*
GRIA3					e	*
GRIK2					e	*
GRIN2A					e	*
GRIN2B					e	*
MEF2C					X	
LMO4				e		*
CBLN2					e	*
CNR1					e	*
CPLX1					X	
SYT2					e	*
MBP					X	
GRIN3A					e	
GABRD					e	
CHRNA4					e	
DISC1		X				
DLD					e	
HAPLN4					X	
ALKBH3					X	
GABRR2					e	
IGFBP2					X	
SCG2					e	
GOT2					e	*
FABP6					X	
NNAT					e	
TAC1					e	
DRD3		X				
HRH3					e	
HTR2B		X				
SLC18A2					X*	
PLP1					X	
LINC00982					X	
METRNL					X	
PRR5					X	
CHRM1					e	
NEFH					e	*
NMB		X	X			
IL4R			X			
GRP		X				
HTR3B					e	
VGF					e	
NPY					X	
RNA5SP352					X	
ATF3			X			

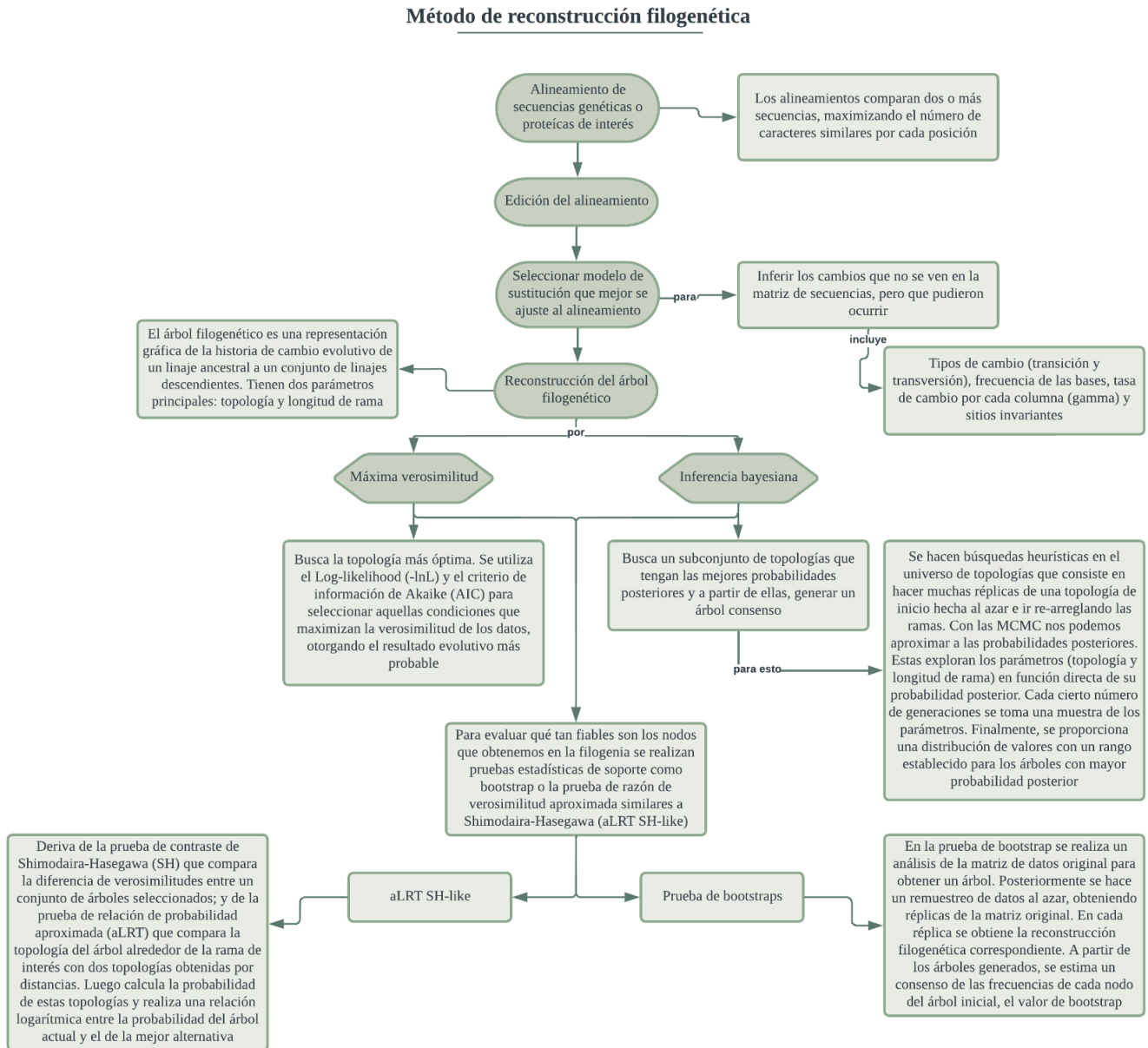
**Figura Suplementaria 2. Relaciones filogenéticas de mamíferos con escala de tiempo.** Basada en un consenso de estudios publicados, en rosa se muestran las relaciones aún controversiales. Los clados superordinales son: (A) Afroinsectiphila, (B) Paenungulata, (C) Glires, (D) Primatomorpha, (E) Ferae, (F) Atlantogenata y (G) Placentalia. (Filogenia: Murphy *et al.*, 2021; Foley *et al.*, 2016 Arte: C. Buell).



**Figura Suplementaria 3. Cladograma de las principales relaciones evolutivas de Carnívora** (Tomado de: Flynn *et al.*, 2005).



**Figura Suplementaria 4. Método de reconstrucción filogenética.** MCMC. Cadenas de Markov y Monte Carlo (Felsenstein 1981, 1985; Rannala & Yang 1996; Shimodaira & Hasegawa 1999; Huelsenbeck *et al.*, 2004; García-Sandoval s.f.; Leopardi & Escobedo 2021; Guindon *et al.*, 2010; Yang & Rannala).



**Tabla Suplementaria 1. Artículos que reportan el morfotipo de las neuronas Von Economo (VEN) y su distribución cortical en mamíferos no humanos.** Los estudios aparecen en orden cronológico, presentando primero todas las especies en las que se reporta presencia de VEN y posteriormente todas las especies para las que se reporta ausencia de VEN. Las especies con asterisco han sido analizadas en más de un estudio, en algunos casos los resultados de presencia/ausencia de VEN coinciden (señalados en color verde), o reportan resultados contradictorios (señalados en color naranja). ACC. Circunvolución cingulada anterior, FI. Corteza frontoinsular, IA. Ínsula anterior, FP. Frontotemporal, DL. Corteza frontal dorsolateral, DMRH. Área dorsomedial del hemisferio derecho, SUBG. Corteza subgenual o BA25.

Especie	Nombre común	Familia	Orden	Ubicación cerebral	Tinción	Referencia
<b>NEURONAS VON ECONOMO PRESENTES</b>						
<i>Phocoena phocoena</i> / <i>Phocoenoides phocoena</i>	marsopa común	Phocoenidae	Cetartiodactyla	no especifica		Behrmann 1993
<i>Pan paniscus</i>	bonobo	Hominidae	Primates: Catarrhini	capa V de la ACC	Nissl	Nimchinsky <i>et al.</i> , 1999
<i>Pan troglodytes</i>	chimpancé común	Hominidae	Primates: Catarrhini			
<i>Gorilla gorilla</i> / <i>Gorilla trogloditas</i>	gorila	Hominidae	Primates: Catarrhini			
<i>Pongo pygmaeus</i>	orangután	Hominidae	Primates: Catarrhini			
<i>Pongo abelii</i> / <i>Pongo pygmaeus abelii</i>	orangután	Hominidae	Primates: Catarrhini			
<i>Megaptera novaeangliae</i> **	ballena jorobada	Balaenopteridae	Cetartiodactyla	capa V de la ACC, Ínsula anterior y FP, más numerosas en la parte anterior o corona de circunvoluciones	Nissl	Hof & Van der Gucht 2007
<i>Physeter macrocephalus</i>	cachalote	Physeteridae	Cetartiodactyla			
<i>Orcinus orca</i>	orca	Delphinidae	Cetartiodactyla			
<i>Balaenoptera physalus</i>	rorcual / ballena de aleta	Balaenopteridae	Cetartiodactyla			
<i>Trichechus manatus latirostris</i> **	manatí de Florida	Trichechidae	Sirenia	sólo una célula aislada de VEN en la FI y ACC	Nissl	Hakeem <i>et al.</i> , 2009
<i>Elephas maximus</i>	Elefante indio	Elephantidae	Proboscidea	FI, ACC, DL DMRH, FP		
<i>Loxodonta africana</i>	Elefante africano	Elephantidae	Proboscidea	FI, ACC, DL DMRH, FP		
<i>Megaptera novaeangliae</i> **	ballena jorobada	Balaenopteridae	Cetartiodactyla	capa V y III de la ACC, Ínsula anterior, FP y de forma aislada en la corteza paralímbica, la corteza temporal inferior, la región occipital de la corteza ecto y suprasilviana	Nissl	Butti <i>et al.</i> , 2009
<i>Tursiops truncatus</i> **	delfín nariz de botella	Delphinidae	Cetartiodactyla	ACC, SUBG		
<i>Grampus griseus</i>	delfín de Risso	Delphinidae	Cetartiodactyla	ACC, SUBG		
<i>Delphinapterus leucas</i> **	ballena beluga	Delphinidae	Cetartiodactyla	ACC, Ínsula anterior		
<i>Odobenus rosmarus rosmarus</i>	morsa del Atlántico	Odobenidae	Carnivora	capa V de la corteza insular		
<i>Trichechus manatus latirostris</i> **	manatí de Florida	Trichechidae	Sirenia			
<i>Hexaprotodon liberiensis</i> / <i>Choeropsis liberiensis</i> **	hipopótamo pigmeo	Hippopotamidae	Cetartiodactyla			
<i>Delphinapterus leucas</i> **	ballena beluga	Delphinidae	Cetartiodactyla			
<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	ballena minke	Balaenopteridae	Cetartiodactyla			
<i>Equus burchellii quagga</i> / <i>Equus quagga</i>	cebra común	Equidae	Perissodactyla	corteza insular		
<i>Diceros bicornis michaeli</i>	rinoceronte negro	Rhinocerotidae	Perissodactyla	no especifica	no especifica	Butti <i>et al.</i> , 2011
<i>Equus caballus</i> / <i>Equus przewalskii f. caballus</i> **	caballo	Equidae	Perissodactyla			

<i>Papio</i> sp. **	babuinos	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini	capa V de la ínsula agranular		Evrard <i>et al.</i> , 2011, resultados no publicados		
<i>Cercocebus</i> sp.	mangabeys	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini					
	langures	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini					
	colobo	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini					
<i>Cercopithecus mitis</i>	mono azul	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini					
<i>Erythrocebus patas</i> / <i>Cercopithecus patas</i>	mono patas	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini					
<i>Hylobates</i> spp.**	gibones	Hylobatidae	Primates: Catarrhini					
<i>Hylobates syndactylus</i> / <i>Symphalangus syndactylus</i>	siamang	Hylobatidae	Primates: Catarrhini					
<i>Macaca mulatta</i> **	macaco rhesus	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini				Nissl y Golgi	Evrard <i>et al.</i> , 2012
<i>Macaca fascicularis</i> **	macaco cynomolgus	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini				Nissl	
<i>Hexaprotodon liberiensis</i> / <i>Choeropsis liberiensis</i> **	hipopótamo pigmeo	Hippopotamidae	Cetartiodactyla	capa V de la ACC, ínsula anterior FP, corteza parietal, temporal y occipital y en menor cantidad en capa III	Nissl y Golgi	Butti <i>et al.</i> , 2014		
<i>Balaena mysticetus</i> **	ballena franca de Groenlandia	Balaenidae	Cetartiodactyla	capa III, V y II en el polo frontal, la ACC, ínsula anterior y el polo occipital	Nissl	Raghanti <i>et al.</i> , 2015		
<i>Sus scrofa domesticus</i>	cerdo domesticado	Suidae	Cetartiodactyla					
<i>Ovis aries</i>	oveja	Bovidae	Cetartiodactyla					
<i>Bos taurus</i>	vaca	Bovidae	Cetartiodactyla					
<i>Odocoileus virginianus</i>	venado cola blanca	Cervidae	Cetartiodactyla					
<i>Procavia capensis</i>	damán del cabo o roca hyrax	Procavia	Hyracoidea	capa III en el polo frontal, la ACC, ínsula anterior				
<i>Equus caballus</i> / <i>Equus przewalskii</i> f. <i>caballus</i> **	caballo	Equidae	Perissodactyla	capa III y V en el polo frontal, la ACC, ínsula anterior y el polo occipital				
<i>Balaena mysticetus</i> **	ballena franca de Groenlandia	Balaenidae	Cetartiodactyla	ubicua: en cada área cortical examinada, principalmente en la capa V, también en la III y II.	Nissl	Raghanti <i>et al.</i> , 2019		
<i>Procyon lotor</i>	mapache del norte	Procyonidae	Carnivora	FI	Nissl	Jacob <i>et al.</i> , 2021		
<b>NEURONAS VON ECONOMO AUSENTES</b>								
<i>Eulemur fulvus</i>	lémur marrón	Lemuridae	Primates: Strepsirrhini	revisión de la ACC	Nissl	Nimchinsky <i>et al.</i> , 1999		
<i>Lemur catta</i>	lémur de cola anillada	Lemuridae	Primates: Strepsirrhini					
<i>Propithecus verreauxi</i>	sifaka blanco de Verreaux	Indriidae	Primates: Strepsirrhini					
<i>Cheirogaleus medius</i>	lémur enano de cola gorda	Cheirogaleidae	Primates: Strepsirrhini					
<i>Microcebus murinus</i>	lémur ratón gris	Cheirogaleidae	Primates: Strepsirrhini					
<i>Galago senegalensis</i>	senegal galago	Galagidae	Primates: Strepsirrhini					



<i>Galagoides demidoff</i>	galago de Demidoff	Galagidae	Primates: Strepsirrhini			
<i>Loris tardigradus</i>	loris esbelto rojo	Lorisidae	Primates: Strepsirrhini			
<i>Nycticebus coucang</i>	loris lento	Lorisidae	Primates: Strepsirrhini			
<i>Perodicticus potto</i>	potto	Lorisidae	Primates: Strepsirrhini			
<i>Carlito syrichta/ Tarsius syrichta</i>	tarsero filipino	Tarsiidae	Primates: Tarsiiformes			
<i>Callithrix jaco/ Callithrix jacchus</i>	tití de orejas blancas	Cebidae	Primates: Platyrrhini			
<i>Aotus trivirgatus</i>	mono nocturno del norte	Aotidae	Primates: Platyrrhini			
<i>Sapajus apella/ Cebus apella</i>	capuchino copetudo	Cebidae	Primates: Platyrrhini			
<i>Saimiri sciureus</i>	mono ardilla sudamericano	Cebidae	Primates: Platyrrhini			
<i>Macaca fascicularis</i> **	macaco cynomolgus	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Macaca fuscata</i>	macaco japonés	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Macaca mulatta</i> **	mono rhesus	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Macaca nemestrina</i>	macaco coleta	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Macaca nigra</i>	macaco crestado de Célebes	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Erythrocebus patas / Cercopithecus patas</i> **	guenon rojo	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Papio cynocephalus/ Papio hamadryas cynocephalus</i> **	babuino amarillo	Cercopithecidae	Primates: Catarrhini			
<i>Hylobates lar</i> **	gibón de manos blancas	Hylobatidae	Primates: Catarrhini			
<i>Tursiops sp.</i> **	delfines nariz de botella	Delphinidae				
<i>Lagenorhynchus obliquidens</i>	delfín de costados blancos del Pacífico	Delphinidae	Cetartiodactyla		Nissl	Hof & Van der Gucht 2007
<i>Sotalia fluviatilis</i>	delfín gris	Delphinidae				
<i>Choloepus spp.</i>	perezosos de dos dedos	Megalonychidae	Pilosa			
<i>Dasypodidae spp.</i>	armadillos	Dasypodidae	Cingulata			
<i>Cyclopes didactylus</i>	oso hormiguero sedoso	Cyclopedidae	Pilosa			
<i>Myrmecophaga tridactyla</i>	oso hormiguero gigante	Myrmecophagidae	Pilosa			
<i>Tenrecidae spp. (3sp)</i>	tenrecs	Tenrecidae		revisión del hemisferio izquierdo	Nissl	Hakeem et al., 2009
<i>Damaliscus pygargus</i>	bontebok	Bovidae	Cetartiodactyla			
<i>Rattus norvegicus</i>	rata marrón	Muridae	Rodentia			
<i>Cuniulus paca / Agouti paca</i>	paca de tierras bajas	Cuniculidae	Rodentia			
<i>Macroscelidea spp.</i>	musarañas elefante	Macroscelidea				
<i>Heterohyrax brucei</i>	damán de Bruce	Procaviidae	Hyracoidea			
<i>Tragelaphus eurycerus</i>	bongo occidental	Bovidae	Cetartiodactyla	revisión de la corteza insular	Nissl	Butti & Hof 2010

**Tabla Suplementaria 2. Estudios de identidad molecular de neuronas Von Economo (VEN).**

Producto génico	Zona cerebral	Especie	Cita
Genes que codifican las proteínas <i>AVPR1A</i> , <i>DRD3</i> y <i>HTR2B</i>	ACC y FI	<i>Homo sapiens</i>	Allman <i>et al.</i> , 2005
Genes que codifican proteínas <i>DRD3</i> , <i>DRD5</i> , <i>5HT1b</i> y <i>5HT2b</i>	ACC y FI	<i>Homo sapiens</i>	Watson 2006
Gen PGRN y VCP en proteína <i>TDP-43</i> , gen <i>MAPT</i> en proteína Tau y gen <i>CHMP2b</i> en proteína desconocida	ACC y FI, especialmente izquierdo	<i>Homo sapiens</i>	Seeley <i>et al.</i> , 2006, 2008
Genes que codifican proteínas <i>NMB</i> , <i>GRP</i> y <i>DISC1</i>	Capa V de la FI y LA	Homínidos	Allman <i>et al.</i> , 2010
NO DISPONIBLE			Tetreault <i>et al.</i> , 2010
Proteínas <i>ATF3</i> , <i>IL4Ra</i> y <i>NMB</i>	Capa V de la ACC	Homínidos	Stimpson <i>et al.</i> , 2011
Anticuerpo <i>SMI-32</i> , gen <i>GLS</i> que codifica isoforma <i>KGA</i> , <i>5HT2b</i> , <i>DRD3</i> , <i>DISC1</i>	Capa V de la Ínsula anterior agranular	<i>M. mulatta</i> , <i>M.fascicularis</i> , <i>Homo sapiens</i>	Evrard <i>et al.</i> , 2012
Genes que codifican para proteínas <i>FEZF2</i> , <i>CTIP2</i> , <i>LMO4</i> , <i>TBR1</i> y <i>SATB2</i>	Neuronas de proyección de la ACC y FI (capa II III Va Vb VI)	<i>Homo sapiens</i>	Cobos & Seeley 2015
Gen <i>C9ORF72</i> para proteína <i>FU5</i>	ACC y FI	<i>Homo sapiens</i>	Miller & Boeve 2016
Genes que codifican para proteínas <i>VMAT2/SLC18A2</i> , <i>GABA/GABRQ</i> y <i>ADRA1A</i>	Neuronas VEN y horquilla de capa V de la ACC y FI	<i>Homo sapiens</i>	Dijkstra <i>et al.</i> , 2018
Genes que codifican para proteínas <i>VAT1L</i> , <i>SULF2</i> , <i>CHST8</i> y <i>LYPD1</i>	Neuronas VEN piramidales de capa V de la ACC derecho	<i>Homo sapiens</i>	Yang <i>et al.</i> , 2019
Genes del grupo transcriptómico Exc <i>FEZF2 GABRQ</i> : mayor expresión en <i>FEZF2</i> , <i>GABRQ</i> , <i>ADRA1A</i> , <i>C8ORF4</i> , <i>BMP3</i> , <i>POU3F1</i> , <i>ITGA4</i> , expresión menor <i>ASPM</i>	Neuronas piramidales, VEN y horquilla de capa V de la FI	<i>Homo sapiens</i>	Hodge <i>et al.</i> , 2020

**Tabla Suplementaria 3. Números de acceso de las secuencias de ARN mensajero.** Números de acceso de las isoformas consenso para seis genes marcadores de VEN. Solo incluye las secuencias utilizadas en los árboles finales.

CHST8		VAT1L		FEZF2	
<i>Aotus nancymae</i>	XM_012448471.1	<i>Aotus nancymae</i>	XM_012437497.2	<i>Aotus nancymae</i>	XM_012462846.1
<i>Artibeus jamaicensis</i>	XM_037139123.1	<i>Artibeus jamaicensis</i>	XM_037144776.1	<i>Artibeus jamaicensis</i>	XM_037163401.1
<i>Arvicola amphibius</i>	XM_038340769.1	<i>Arvicola amphibius</i>	XM_038312235.1	<i>Arvicola amphibius</i>	XM_038350161.1
<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	XM_028165338.1	<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	XM_007182601.2	<i>Balaenoptera acutorostrata</i>	XM_007192382.1
<i>Bos taurus</i>	XM_005218898.4	<i>Bos taurus</i>	NM_001046624.2	<i>Bos taurus</i>	NM_001038198.2
<i>Camelus bactrianus</i>	XM_010950050.1	<i>Camelus ferus</i>	XM_006178225.3	<i>Camelus ferus</i>	XM_032458017.1
<i>Carlito syrichta</i>	XM_021710481.1	<i>Carlito syrichta</i>	XM_008061797.2	<i>Carlito syrichta</i>	XM_008069836.2
<i>Cavia porcellus</i>	XM_003467206.4	<i>Cavia porcellus</i>	XM_013144674.2	<i>Castor canadensis</i>	XM_020172725.1
<i>Cebus imitator</i>	XM_037729809.1	<i>Cebus imitator</i>	XM_017541847.2	<i>Cavia porcellus</i>	XM_003480135.4
<i>Chinchilla lanigera</i>	XM_005399989.2	<i>Chinchilla lanigera</i>	XM_005409340.2	<i>Cebus imitator</i>	XM_037738069.1
<i>Choloepus didactylus</i>	XM_037819884.1	<i>Choloepus didactylus</i>	XM_037816254.1	<i>Chinchilla lanigera</i>	XM_005409044.2
<i>Chrysochloris asiatica</i>	XM_006867314.1	<i>Chrysochloris asiatica</i>	XM_006860149.1	<i>Choloepus didactylus</i>	XM_037829136.1
<i>Dasyopus novemcinctus</i>	XM_004474412.3	<i>Condylura cristata</i>	XM_004690359.2	<i>Dasyopus novemcinctus</i>	XM_004482453.2
<i>Delphinapterus leucas</i>	XM_022585813.1	<i>Dasyopus novemcinctus</i>	XM_004465067.2	<i>Delphinapterus leucas</i>	XM_022572473.1
<i>Dipodomys ordii</i>	XM_013026164.1	<i>Delphinapterus leucas</i>	XM_022583135.2	<i>Dipodomys ordii</i>	XM_013010433.1
<i>Echinops telfairi</i>	XM_013005217.2	<i>Dipodomys ordii</i>	XM_013012696.1	<i>Echinops telfairi</i>	XM_013004598.1
<i>Elephantulus edwardii</i>	XM_006887876.1	<i>Echinops telfairi</i>	XM_004704534.1	<i>Elephantulus edwardii</i>	XM_006893834.1

<i>Equus caballus</i>	XM_023649501.1	<i>Elephantulus edwardii</i>	XM_006888816.1	<i>Equus caballus</i>	XM_023620158.1
<i>Equus przewalskii</i>	XM_008526094.1	<i>Equus caballus</i>	XM_023637363.1	<i>Equus przewalskii</i>	XM_008526050.1
<i>Erinaceus europaeus</i>	XM_007539475.2	<i>Equus przewalskii</i>	XM_008536767.1	<i>Erinaceus europaeus</i>	XM_007529162.2
<i>Eumetopias jubatus</i>	XM_028123503.1	<i>Erinaceus europaeus</i>	XM_007516633.2	<i>Eumetopias jubatus</i>	XM_028110482.1
<i>Felis catus</i>	XM_023245166.1	<i>Eumetopias jubatus</i>	XM_028091719.1	<i>Felis catus</i>	XM_023249900.1
<i>Fukomys damarensis</i>	XM_033765980.1	<i>Felis catus</i>	XM_023246187.1	<i>Fukomys damarensis</i>	XM_010606579.3
<i>Galeopterus variegatus</i>	XM_008564894.1	<i>Fukomys damarensis</i>	XM_033757895.1	<i>Galeopterus variegatus</i>	XM_008574855.1
<i>Globicephala melas</i>	XM_030874842.1	<i>Galeopterus variegatus</i>	XM_008570587.1	<i>Globicephala melas</i>	XM_030867614.1
<i>Hipposideros armiger</i>	XM_019654469.1	<i>Globicephala melas</i>	XM_030863276.1	<i>Hipposideros armiger</i>	XM_019626512.1
<i>Homo sapiens</i>	NM_001127896.2	<i>Hipposideros armiger</i>	XM_019646404.1	<i>Homo sapiens</i>	NM_018008.4
<i>Hyaena hyaena</i>	XM_039231895.1	<i>Homo sapiens</i>	NM_020927.3	<i>Hyaena hyaena</i>	XM_039257257.1
<i>Hylobates moloch</i>	XM_032170397.1	<i>Hyaena hyaena</i>	XM_039223466.1	<i>Hylobates moloch</i>	XM_032149398.1
<i>Jaculus jaculus</i>	XM_004659955.1	<i>Hylobates moloch</i>	XM_032156367.1	<i>Jaculus jaculus</i>	XM_004661266.2
<i>Loxodonta africana</i>	XM_003416325.2	<i>Jaculus jaculus</i>	XM_004659597.1	<i>Loxodonta africana</i>	XM_003410035.2
<i>Macaca mulatta</i>	XM_028838814.1	<i>Loxodonta africana</i>	XM_003418096.3	<i>Macaca fascicularis</i>	XM_015446131.1
<i>Manis pentadactyla</i>	XM_036929930.1	<i>Macaca mulatta</i>	XM_028841289.1	<i>Manis javanica</i>	XM_037019106.1
<i>Marmota marmota</i>	XM_015497072.1	<i>Manis javanica</i>	XM_036993813.1	<i>Manis pentadactyla</i>	XM_036878417.1
<i>Microcebus murinus</i>	XM_012775142.1	<i>Manis pentadactyla</i>	XM_036909328.1	<i>Marmota marmota</i>	XM_015494534.1
<i>Molossus molossus</i>	XM_036275956.1	<i>Marmota marmota</i>	XM_015496293.1	<i>Microcebus murinus</i>	XM_012748375.2
<i>Monodelphis domestica</i>	XM_007474759.2	<i>Microcebus murinus</i>	XM_012749328.2	<i>Molossus molossus</i>	XM_036267160.1
<i>Mustela putorius</i>	XM_032326267.1	<i>Molossus molossus</i>	XM_036275024.1	<i>Monodelphis domestica</i>	XM_007499997.2
<i>Myotis myotis</i>	XM_036346988.1	<i>Monodelphis domestica</i>	XM_007477043.2	<i>Mustela putorius</i>	XM_013053515.1
<i>Nannospalax galili</i>	XM_017799754.2	<i>Mustela putorius</i>	XM_004753955.2	<i>Myotis myotis</i>	XM_036333834.1
<i>Ochotona curzoniae</i>	XM_040976669.1	<i>Myotis myotis</i>	XM_036346910.1	<i>Nannospalax galili</i>	XM_008827504.2
<i>Octodon degus</i>	XM_004636730.2	<i>Nannospalax galili</i>	XM_008826909.2	<i>Ochotona curzoniae</i>	XM_040995055.1
<i>Odobenus rosmarus divergens</i>	XM_004405360.1	<i>Ochotona curzoniae</i>	XM_040982036.1	<i>Octodon degus</i>	XM_004644791.1
<i>Ornithorhynchus anatinus</i>	XM_007671503.3	<i>Octodon degus</i>	XM_004625770.2	<i>Odobenus rosmarus divergens</i>	XM_004415601.2
<i>Orycteropus afer afer</i>	XM_007957825.1	<i>Odobenus rosmarus divergens</i>	XM_004392059.1	<i>Ornithorhynchus anatinus</i>	XM_029051597.1
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	XM_008253813.1	<i>Ornithorhynchus anatinus</i>	XM_029053110.2	<i>Orycteropus afer afer</i>	XM_007937296.1
<i>Otolemur garnettii</i>	XM_012810532.2	<i>Orycteropus afer afer</i>	XM_007939109.1	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	XM_008260871.2
<i>Pan troglodytes</i>	XM_001153717.4	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	XM_008257643.2	<i>Otolemur garnettii</i>	XM_012802499.1
<i>Papio anubis</i>	XM_003915302.4	<i>Otolemur garnettii</i>	XM_003791311.3	<i>Pan troglodytes</i>	XM_016941434.1
<i>Phascolarctos cinereus</i>	XM_020985023.1	<i>Papio anubis</i>	XM_00391139539.6	<i>Phascolarctos cinereus</i>	XM_021934276.2
<i>Phoca vitulina</i>	XM_032390601.1	<i>Phascolarctos cinereus</i>	XM_020964872.1	<i>Phoca vitulina</i>	XM_032412205.1
<i>Phocoena sinus</i>	XM_032614805.1	<i>Phoca vitulina</i>	XM_032389747.1	<i>Phocoena sinus</i>	XM_032649624.1
<i>Physeter catodon</i>	XM_007126423.2	<i>Phocoena sinus</i>	XM_032613707.1	<i>Physeter catodon</i>	XM_024124155.1
<i>Propithecus coquereli</i>	XM_012651521.1	<i>Physeter catodon</i>	XM_024125010.1	<i>Pongo abelii</i>	XM_002813578.3
<i>Pteropus alecto</i>	XM_006926788.1	<i>Propithecus coquereli</i>	XM_012641529.1	<i>Propithecus coquereli</i>	XM_012650157.1





<i>Galeopterus variegatus</i>	XM_008594984.1	<i>Globicephala melas</i>	XM_030879084.1	<i>Hylobates moloch</i>	XM_032145729.1
<i>Globicephala melas</i>	XM_030846990.1	<i>Gorilla gorilla</i>	XM_019032676.2	<i>Jaculus jaculus</i>	XM_004659648.1
<i>Hipposideros armiger</i>	XM_019664278.1	<i>Heterocephalus glaber</i>	XM_004848377.2	<i>Loxodonta africana</i>	XM_003406029.3
<i>Homo sapiens</i>	NM_018558.4	<i>Hipposideros armiger</i>	XM_019659560.1	<i>Manis pentadactyla</i>	XM_036886552.1
<i>Hyaena hyaena</i>	XM_039220689.1	<i>Homo sapiens</i>	NM_000680.4	<i>Marmota marmota</i>	XM_015501684.1
<i>Hylobates moloch</i>	XM_032757752.1	<i>Hyaena hyaena</i>	XM_039250437.1	<i>Microcebus murinus</i>	XM_012740063.1
<i>Jaculus jaculus</i>	XM_004668912.1	<i>Hylobates moloch</i>	XM_032143547.1	<i>Molossus molossus</i>	XM_036254507.1
<i>Loxodonta africana</i>	XM_003421225.2	<i>Jaculus jaculus</i>	XM_004665835.1	<i>Monodelphis domestica</i>	XM_001363438.3
<i>Macaca mulatta</i>	XM_001093973.3	<i>Lontra canadensis</i>	XM_032855634.1	<i>Mustela putorius</i>	XM_004773365.2
<i>Manis javanica</i>	XM_017645840.2	<i>Loxodonta africana</i>	XM_003412463.3	<i>Myotis myotis</i>	XM_036320494.1
<i>Manis pentadactyla</i>	XM_036887291.1	<i>Macaca mulatta</i>	XM_015145001.2	<i>Nannospalax galili</i>	XM_008832468.3
<i>Marmota marmota</i>	XM_015498058.1	<i>Manis javanica</i>	XM_017654415.2	<i>Ochotona curzoniae</i>	XM_040971480.1
<i>Microcebus murinus</i>	XM_012761967.1	<i>Manis pentadactyla</i>	XM_017654415.2	<i>Octodon degus</i>	XM_004626372.2
<i>Molossus molossus</i>	XM_036271663.1	<i>Marmota marmota</i>	XM_015499456.1	<i>Odobenus rosmarus</i>	XM_012566187.1
<i>Monodelphis domestica</i>	XM_007507297.2	<i>Microcebus murinus</i>	XM_012775351.2	<i>Orycteropus afer afer</i>	XM_042780555.1
<i>Mustela putorius</i>	XM_013047914.1	<i>Miniopterus natalensis</i>	XM_016203462.1	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	XM_002712411.3
<i>Myotis myotis</i>	XM_036306139.1	<i>Molossus molossus</i>	XM_036240716.1	<i>Otolemur garnettii</i>	XM_003794369.2
<i>Nannospalax galili</i>	XM_008829501.2	<i>Monodelphis domestica</i>	XM_007477809.1	<i>Pan troglodytes</i>	XM_016949720.1
<i>Ochotona curzoniae</i>	XM_041000022.1	<i>Mustela putorius</i>	XM_004775085.2	<i>Papio anubis</i>	XM_017947905.3
<i>Ochotona princeps</i>	XM_004598537.1	<i>Myotis myotis</i>	XM_036315067.1	<i>Phascolarctos cinereus</i>	XM_021009477.1
<i>Octodon degus</i>	XM_004645131.1	<i>Nannospalax galili</i>	XM_008830974.3	<i>Phoca vitulina</i>	XM_032411801.1
<i>Odobenus rosmarus divergens</i>	XM_004414235.1	<i>Ochotona curzoniae</i>	XM_040966035.1	<i>Phocoena sinus</i>	XM_032638430.1
<i>Orycteropus afer afer</i>	XM_007958256.1	<i>Octodon degus</i>	XM_004630683.2	<i>Physeter catodon</i>	XM_024115050.2
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	XM_002721335.3	<i>Odobenus rosmarus</i>	XM_004412992.1	<i>Propithecus coquereli</i>	XM_012650532.1
<i>Otolemur garnettii</i>	XM_003800931.1	<i>Orcinus orca</i>	XM_004270686.2	<i>Rattus norvegicus</i>	NM_001007727.1
<i>Pan troglodytes</i>	XM_001136669.4	<i>Ornithorhynchus anatinus</i>	XM_029064387.2	<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	XM_033111653.1
<i>Papio anubis</i>	XM_003918429.4	<i>Orycteropus afer afer</i>	XM_007938744.1	<i>Rousettus aegyptiacus</i>	XM_016156294.2
<i>Phascolarctos cinereus</i>	XM_020975084.1	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	NM_001082380.1	<i>Sarcophilus harrisii</i>	XM_003763811.3
<i>Phoca vitulina</i>	XM_032397504.1	<i>Otolemur garnettii</i>	XM_003793950.3	<i>Sorex araneus</i>	XM_004608169.2
<i>Phocoena sinus</i>	XM_032620707.1	<i>Pan troglodytes</i>	XM_009455064.3	<i>Suricata suricatta</i>	XM_029933324.1
<i>Physeter catodon</i>	XM_007120072.1	<i>Papio anubis</i>	XM_003902573.5	<i>Sus scrofa</i>	NM_001185064.2
<i>Pipistrellus kuhlii</i>	XM_036413163.1	<i>Phascolarctos cinereus</i>	XM_021007717.1	<i>Tachyglossus aculeatus</i>	XM_038752431.1
<i>Propithecus coquereli</i>	XM_012659958.1	<i>Phoca vitulina</i>	XM_032389210.1	<i>Talpa occidentalis</i>	XM_037523257.1
<i>Rattus norvegicus</i>	NM_031733.1	<i>Phocoena sinus</i>	XM_032635383.1	<i>Trichosurus vulpecula</i>	XM_036743005.1
<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	XM_033113573.1	<i>Physeter catodon</i>	XM_007110206.3	<i>Tupaia chinensis</i>	XM_006150802.3
<i>Rousettus aegyptiacus</i>	XM_016164576.2	<i>Propithecus coquereli</i>	XM_012663027.1	<i>Ursus arctos</i>	XM_026510250.1
<i>Sarcophilus harrisii</i>	XM_031945223.1	<i>Rattus norvegicus</i>	XM_006252107.4	<i>Vicugna pacos</i>	XM_006196106.3
<i>Sorex araneus</i>	XM_004606616.1	<i>Rhinolophus ferrumequinum</i>	XM_033134266.1	<i>Vulpes lagopus</i>	XM_041739594.1

<i>Suricata suricatta</i>	XM_029929454.1	<i>Rousettus aegyptiacus</i>	XM_016154297.2
<i>Sus scrofa</i>	XM_013986506.2	<i>Sarcophilus harrisii</i>	XM_023495290.2
<i>Tachyglossus aculeatus</i>	XM_038748147.1	<i>Sorex araneus</i>	XM_004619135.1
<i>Talpa occidentalis</i>	XM_037512781.1	<i>Suricata suricatta</i>	XM_029938135.1
<i>Trichosurus vulpecula</i>	XM_036739983.1	<i>Sus scrofa</i>	XM_005657244.3
<i>Tupaia chinensis</i>	XM_006168037.1	<i>Tachyglossus aculeatus</i>	XM_038746608.1
<i>Tursiops truncatus</i>	XM_019939256.1	<i>Talpa occidentalis</i>	XM_037496595.1
<i>Ursus arctos</i>	XM_026487516.1	<i>Trichosurus vulpecula</i>	XM_036750201.1
<i>Vicugna pacos</i>	XM_031675085.1	<i>Tupaia chinensis</i>	XM_006153237.3
<i>Vombatus ursinus</i>	XM_027845088.1	<i>Ursus arctos</i>	XM_026518957.1
<i>Vulpes lagopus</i>	XM_041741898.1	<i>Vicugna pacos</i>	XM_006203210.3
		<i>Vombatus ursinus</i>	XM_027840021.1
		<i>Vulpes lagopus</i>	XM_041768057.1

## REFERENCIAS

- Abascal F., Zardoya R., Posada D. (2005). *ProtTest: selection of best-fit models of protein evolution*. *Bioinformatics*. 21: 2104-2105.
- Ackermann H., Riecker A. (2010) The contribution(s) of the insula to speech communication: a review of the clinical and functional imaging literature. *Brain Struct Funct*. 214: 5-6.
- Akaike H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control*. 19(6): 716-723.
- Alcamo EA., Chirivella L., Dautzenberg M., Dobрева G., Fariñas I., Grosschedl R., McConnell SK. (2008). *Satb2* regulates callosal projection neuron identity in the developing cerebral cortex. *Neuron*. 57: 364-377.
- Allen JS., Bruss J., Damasio H. (2005). Estructura del cerebro humano. *Investigación y Ciencia*. 340, 68-75.
- Allman JM., Hakeem A., Erwin JM., Nimchinsky E., Hof P. (2001). The anterior cingulate cortex: the evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 935: 107-117.
- Allman J., Hakeem A., Watson K. (2002). Two phylogenetic specializations in the human brain. *Neuroscientist*. 8: 335-346.
- Allman J., Hasenstaub A. (1999). Brains, maturation times, and parenting. *Neurobiol Aging*. 20: 447-454.
- Allman JM., Tetreault NA., Hakeem AY., Manaye KF., Semendeferi K., Erwin JM., Park S., Goubert V., Hof PR. (2010). The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct*. 214: 495-517.
- Allman JM., Tetreault NA., Hakeem AY., Manaye KF., Semendeferi K., Erwin JM., Park S., Goubert V., Hof PR. (2011). The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci*. 1225: 59.
- Allman JM., Watson KK., Tetreault NA., Hakeem AY. (2005). Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci*. 9: 367-373.
- Altschul SF., Madden TL., Schäffer AA., Zhang J., Zhang Z., Miller W., Lipman D. J. (1997). Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res*. 25: 3389-3402.
- Aziz ZL., Kaplan JT., Iacoboni M. (2009). "Aha!": The neural correlates of verbal insight solutions. *Hum Brain Mapp*. 30: 908-916.
- Banovac I., Sedmak D., Džaja D., Jalšovec D., Jovanov Milošević N., Rašin M. R., Petanjek Z. (2019). Somato-dendritic morphology and axon origin site specify von Economo neurons as a subclass of modified pyramidal neurons in the human anterior cingulate cortex. *J Anat*. 235: 651-669.
- Banovac I., Sedmak D., Judaš M., Petanjek Z. (2021). Von Economo neurons-primate-specific or commonplace in the mammalian brain?. *Front Neural Circuits*. 89.
- Baron CS., Baron CS., Ring HA., Ring HA., Wheelright S., Wheelright S., Williams S. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur. J. Neurosci*. 11: 1891-1898.
- Barret A., Forestier L., Deslys J. P., Julien R., Gallet P. F. (2005). Glycosylation-related gene expression in prion diseases: PrPSc accumulation in scrapie infected GT1 cells depends on  $\beta$ -1, 4-linked GalNAc-4-SO4 hyposulfation. *J Biol Chem*. 280: 10516-10523.
- Bauernfeind AL., de Sousa AA., Avasthi T., Dobson SD., Raghanti MA., Lewandowski AH., Zilles K., Semendeferi K., Allman J., Craig A., Hof P., Sherwood CC. (2013). A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates. *J Hum Evol*. 64: 263-279.
- Baumann B., Bogerts B. (2001). Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 178: s142-s147.
- Baumgarten H., Göthert M. (1997). Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS. Berlin. Springer Verlag.
- Bayer SA., Altman J. (2007). The human brain during the early first trimester. CRC Press.

- Berthoz S., Armony JL., Blair RJR., Dolan RJ. (2002). An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain*. 125: 1696-1708.
- Betz W. (1881). Ueber die feinere Structur der Gehirnrinde des Menschen. *Zentralbl Med Wiss*. 19: 231-234.
- Blakeslee S. (2007). A Small Part of the Brain, and Its Effects. *N Y Times*.
- Blomberg SP., Garland T., Ives AR. (2003). Testing for phylogenetic signal in comparative data: behavioral traits are more labile. *Evolution*. 57: 717-745.
- Bonnert TP., McKernan RM., Farrar S., le Bourdelles B., Heavens RP., Smith DW., Hewson L., Rigby MR., Sirinathsinghi DJ., Brown N., Wafford A., Whiting J. (1999). Theta, a novel gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 96: 9891-9896.
- Brodal P. (1978). The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain*. 101: 251-283.
- Brüne M., Schobel A., Karau R., Benali A., Faustmann PM., Juckel G., Petrasch PE. (2010). Von Economo neuron density in the anterior cingulate cortex is reduced in early onset schizophrenia. *Acta Neuropathol*. 119: 771-778.
- Brüne M., Schobel A., Karau R., Faustmann PM., Dermietzel R, Juckel G, Petrasch PE (2011). Neuroanatomical correlates of suicide in psychosis: the possible role of von Economo neurons. *PLoS One*. 6: e20936.
- Burgess PW., Dumontheil I., Gilbert SJ. (2007a). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn. Sci*. 11: 290-298.
- Burgess PW., Gilbert SJ., Dumontheil I. (2007b). Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 362: 887-899.
- Burnham P. Kenneth, Anderson RD. (2002). Model Selection and Multimodel Inference. A Practical Information - Theoretic Approach. Second Edition.
- Bush EC., Allman JM. (2004). The scaling of frontal cortex in primates and carnivores. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101: 3962-3966.
- Butti C., Hof PR. (2010). The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Struct Funct*. 214: 477- 493.
- Butti C., Ewan FR., Raghanti M, Gu X, Bonar CJ., Wicinski BA., Wong EW., Roman J, Brake A, Eaves E, Spocter MA., Tang CY., Jacobs B, Sherwood CC., Hof PR. (2014). The cerebral cortex of the pygmy hippopotamus, *Hexaprotodon liberiensis* (Cetartiodactyla, Hippopotamidae): MRI, cytoarchitecture, and neuronal morphology. *Anat Rec*. 297: 670-700.
- Butti C., Raghanti MA., Sherwood CC., Hof PR. (2011). The neocortex of cetaceans: cytoarchitecture and comparison with other aquatic and terrestrial species. *Ann N Y Acad Sci*. 1225: 47- 58.
- Butti C., Santos M., Uppal N., Hof PR. (2013). Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. *Cortex*. 49: 312-326.
- Butti C., Sherwood CC., Hakeem AY., Allman JM., Hof PR. (2009). Total number and volume of Von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans. *J Comp Neurol*. 515: 243-259.
- Cabral RM., Kurban M., Wajid M., Shimomura Y., Petukhova L., Christiano AM. (2012). Whole-exome sequencing in a single proband reveals a mutation in the CHST8 gene in autosomal recessive peeling skin syndrome. *Genomics*. 99: 202-208.
- Cajal RS. (1899). *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid: Nicolás Moya.
- Cajal RS. (1900). Studies on the human cerebral cortex III: structure of the acoustic cortex. *RTM*. 5: 129-183.
- Cajal RS. (1901-1902). Studies on the human cerebral cortex IV: Structure of the olfactory cerebral cortex of man and mammals. *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid*. 1: 1-140.
- Campbell CJ., Fuentes A., MacKinnon KC., Panger M., Bearder SK. (2007). *Primates in perspective*. Chicago University Press
- Campenni M. (2016). Cognitively rich architectures for agent-based models of social behaviors and dynamics: A multi-scale perspective. In *New frontiers in the study of social phenomena*. Springer. Cham. 11-40.
- Carmichael S. T., Price J. L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol*. 363: 642-664.
- Castiglione S., Serio C., Piccolo M., Mondanaro A., Melchionna M., Di Febbraro M., Sansalone G., Wroe E., Raia P. (2021). The influence of domestication, insularity and sociality on the tempo and mode of brain size evolution in mammals. *Biol J Linn Soc*. 132: 221-231.
- Castresana J. (2002). GBLOCKS: selection of conserved blocks from multiple alignments for their use in phylogenetic analysis. Version 0.91 b. *Mol Biol Evol*. 17: 540-552
- Cauda F., D'Agata F., Sacco K., Duca S., Geminiani G., Vercelli A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage*. 55: 8-23.
- Cauda F., Geminiani GC., Vercelli A. (2014). Evolutionary appearance of von Economo's neurons in the mammalian cerebral cortex. *Front Hum Neurosci*. 8: 104.
- Cauda F, Torta DM., Sacco K., D'Agata F., Geda E., Duca S., Geminiani G., Vercelli A. (2013). Functional anatomy of cortical areas characterized by Von Economo neurons. *Brain Struct Funct*. 218: 1-20.
- Chang S., Fang K., Zhang K., Wang J. (2015). Network-based analysis of schizophrenia genome-wide association data to detect the joint functional association signals. *PLoS One*. 10: e0133404.
- Chen B., Wang SS., Hattox AM., Rayburn H., Nelson SB., McConnell SK. (2008). The *Fezf2-Ctip2* genetic pathway regulates the fate choice of subcortical projection neurons in the developing cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105: 11382-11387.
- Chen BP., Wolfgang CD., Hai T. (1996). Analysis of ATF3, a transcription factor induced by physiological stresses and modulated by *gadd153/Chop10*. *Mol Cell Biol*. 16: 1157-1168.

- Chen B., Schaevitz LR., McConnell SK. (2005). Fezl regulates the differentiation and axon targeting of layer 5 subcortical projection neurons in cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102: 17184-17189.
- Chen G., Fan X., Li Y., He L., Wang S., Dai Y., Bin C., Zhou D., Lin H. (2020). Promoter aberrant methylation status of ADRA1A is associated with hepatocellular carcinoma. *Epigenetics*. 15: 684-701.
- Chevenet F., Brun C., Bañuls AL., Jacq B., Christen R. (2006). TreeDyn: towards dynamic graphics and annotations for analyses of trees. *BMC Bioinform*. 7: 1-9.
- Chow KL., Blum JS., Blum K. (1950). Cell ratios in the thalamocortical visual system of *Macaca mulatta*. *J Comp Neurol*. 92: 227-239.
- Chubb JE., Bradshaw NJ., Soares DC., Porteous DJ., Millar JK. (2008). The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*. 13: 36-64.
- Cobos I, Seeley WW. (2015). Human von Economo neurons express transcription factors associated with layer V subcerebral projection neurons. *Cereb Cortex*. 25: 213-220.
- Collette KM., Zhou XD., Amoth HM., Lyons MJ., Papay RS., Sens DA., Perez DM., Doze VA. (2014). Long-term alpha1B-adrenergic receptor activation shortens lifespan, while alpha1A-adrenergic receptor stimulation prolongs lifespan in association with decreased cancer incidence. *Age*. 36: 1-10.
- Corbetta M., Shulman GL. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3: 201-215.
- Craig AD. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 10: 59-70.
- Craig AD. (2010). The sentient self. *Brain Struct Funct*. 214: 563-577.
- Craig AD. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 3: 655-666.
- Craig AD. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*. 13: 500-505.
- Craig AD. (2005) Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis?. *Trends Cogn Sci*. 912: 566-571.
- Crespi B., Summers K., Dorus S. (2007). Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proc Roy Soc B*. 274: 2801-2810.
- Critchley HD. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*. 493: 154-166.
- Critchley HD., Elliott R., Mathias CJ., Dolan RJ. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses. *J Neurosci*. 20: 3033-3040.
- Critchley HD., Mathias C., Dolan R. (2001a). Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron*. 29: 537-545.
- Critchley HD., Melmed RN., Featherstone E., Mathias CJ., Dolan RJ. (2001b). Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation. *Brain*. 124: 1003-1012.
- Damasio AR. (1999). *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*. Harcourt Brace. New York.
- Dámaso CS. (2011). Capítulo 5. Bases celulares del envejecimiento. *Curso de Biogerontología*. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Universidad de Cantabria.
- Darriba D., Taboada GL., Doallo R., Posada D. (2012). jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing. *Nat Methods*. 9: 772-772.
- Day HE., Campeau S., Watson Jr SJ., Akil H. (1997). Distribution of  $\alpha$ 1a-,  $\alpha$ 1b- and  $\alpha$ 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat*. 13: 115-139.
- Deaner R., Van Schaik C, Johnson V. (2006). Do some taxa have better domain-general cognition than others? A meta-analysis of nonhuman primate studies. *Evol Psychol*. 4: 149-196.
- Deaner RO., Isler K., Burkart J., Van Schaik C. (2007). Overall brain size, and not encephalization quotient, best predicts cognitive ability across non-human primates. *Brain Behav Evol*. 70: 115-124.
- Dehaene S., Posner MI., Tucker DM. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychol Sci*. 5: 303-305.
- Dehaene S., Changeux JP. (2011). Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 70: 200-227.
- Dehaene S., Lau H., Kouider S. (2017). What is consciousness, and could machines have it?. *Science*. 358: 486-492.
- Deji C., Li Y., Chen Y., Lai J., Wei S. (2021). Association study of Catechol-o-methyltransferase and Alpha-1-adrenergic receptor gene polymorphisms with multiple phenotypes of heroin use disorder. *Neurosci Lett*. 748: 135677.
- Dessaud E., Salaün D., Gayet O., Chabbert M., Delapeyrière O. (2006). Identification of lynx2, a novel member of the ly-6/neurotoxin superfamily, expressed in neuronal subpopulations during mouse development. *Mol Cell Neurosci*. 31: 232-242.
- Devue C., Collette F., Balteau E., Degueldre C., Luxen A., Maquet P., Bredart S. (2007). Here I am: the cortical correlates of visual self-recognition. *Brain Res*. 1143: 169-182.
- Dijkstra AA., Gami PP., Rozemuller AJ., Bugiani M., Pijnenburg YA., Smit GA., Dols A., Hoozemans JJ. (2021). Reduction of GABA subunit theta-containing cortical neurons in schizophrenia. *Schizophr Res*. 228: 611-613.
- Dijkstra AA., Lin LC., Nana AL., Gaus SE., Seeley WW. (2018). Von Economo neurons and fork cells: a neurochemical signature linked to monoaminergic function. *Cereb Cortex*. 28: 131-144.
- Dosenbach NU., Visscher KM., Palmer ED., Miezin FM., Wenger KK., Kang HC., Burgund DE., Grimes LA., Schlaggar LB., Petersen ES. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 50: 799-812.

- Dosenbach NU., Fair DA., Miezin FM., Cohen AL., Wenger KK., Dosenbach RA., Fox MD., Snyder AZ., Vincent JL., Raichle ME., Schlaggar BL., Petersen SE. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104: 11073-11078.
- Doze VA., Papay RS., Goldenstein BL., Gupta MK., Collette KM., Nelson BW., Lyons M., Davis B., Luger E., Wood S., Haselton J., Simpson P., Perez DM. (2011). Long-term  $\alpha$ 1A-adrenergic receptor stimulation improves synaptic plasticity, cognitive function, mood, and longevity. *Mol Pharmacol*. 80: 747-758.
- Duan X., Chang JH., Ge S., Faulkner RL., Kim JY., Kitabatake Y., Liu XB., Yang CH., Jordan JD., Ma DK., Liu CY., Ganesan S., Cheng HJ., Ming GL., Lu B., Song H. (2007). Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell*. 130: 1146-1158.
- Dunbar RI. (2003). The social brain: mind, language, and society in evolutionary perspective. *Annu. Rev. Anthropol*. 32: 163-181.
- Dunbar RI. (1998). The social brain hypothesis. *Evol Anthropol*. 6: 178-190.
- Dunbar RI., Bever J. (1998). Neocortex size predicts group size in carnivores and some insectivores. *Ethology*. 104:695-708.
- Edgar RC. (2004). MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Res*. 32: 1792-1797.
- Egerod KL., Holst B., Petersen PS., Hansen JB., Mulder J., Hökfelt T., Schwartz TW. (2007). GPR39 splice variants versus antisense gene LYPD1: expression and regulation in gastrointestinal tract, endocrine pancreas, liver, and white adipose tissue. *J. Mol. Endocrinol*. 21: 1685-1698.
- Elia J., Capasso M., Zaheer Z., Lantieri F., Ambrosini P., Berrettini W., Devoto M., Hakonarson H. (2009). Candidate gene analysis in an on-going genome-wide association study of attention-deficit hyperactivity disorder: suggestive association signals in ADRA1A. *Psychiatr. Genet*. 19: 134-141.
- Emory Winship Cancer Institute. (s.f.). Inmunohistoquímica (IHC). *Cancer Quest*. Fecha de consulta: junio 2022. <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnos/inmunohistoquimica>.
- Esselstyn JA., Oliveros CH., Swanson MT., Faircloth BC. (2017). Investigating difficult nodes in the placental mammal tree with expanded taxon sampling and thousands of ultraconserved elements. *Genome Biol. Evol*. 9: 2308-2321.
- Estévez GA., García SC., Barraquer BL. (2000). Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol*. 31: 566-577.
- Evrard HC., Forro T., Logothetis NK. (2012). Von Economo neurons in the anterior insula of the macaque monkey. *Neuron*. 74: 482-489.
- Evrard HC., Zilles K., Sherwood Chet C., Logothetis NK. (2011). Large spindle-shaped neurons in the anterior insula in lesser apes and monkeys. In 41st Abstr Soc Neurosci.
- Fajardo C., Escobar MI., Buritica E., Arteaga G., Umbarila J., Casanova MF., Pimienta H. (2008). Von Economo neurons are present in the dorsolateral (dysgranular) prefrontal cortex of humans. *Neurosci Lett*. 435: 215-218.
- Felsenstein J. (1981). Evolutionary trees from DNA sequences: a maximum likelihood approach. *J. Mol. Evol*. 17:368-376.
- Felsenstein J. (1985). Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution*. 39: 783-791.
- Fischer DB., Boes AD., Demertzi A., Evrard HC., Laureys S., Edlow BL., ..., Geerling JC. (2016). A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*. 87: 2427-2434.
- Fleagle JG. (1988) *Primate Adaptation and Evolution*. Academic Press. San Diego, CA.
- Flynn JJ., Finarelli JA., Zehr S., Hsu J., Nedbal MA. (2005). Molecular phylogeny of the Carnivora (Mammalia): assessing the impact of increased sampling on resolving enigmatic relationships. *Syst Biol*. 54: 317-337.
- Foley NM., Springer MS., Teeling EC. (2016). Mammal madness: is the mammal tree of life not yet resolved?. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci*. 371: 20150140.
- Fox KC., Muthukrishna M., Shultz S. (2017). The social and cultural roots of whale and dolphin brains. *Nat Ecol Evol*. 1: 1699-1705.
- Franks DD. (2010). What is social about the human brain?. In *Neurosociology*. Springer. New York, NY. 39-61
- Freitas SR., Pereira AC., Floriano MS., Mill JG., Krieger JE. (2008). Association of alpha1a-adrenergic receptor polymorphism and blood pressure phenotypes in the Brazilian population. *BMC Cardiovasc. Disord*. 8: 1-7.
- Friederici AD. (2018). The neural basis for human syntax: Broca's area and beyond. *Curr Opin Behav Sci*. 21: 88-92.
- Gami PP., van Dijken I., van Swieten J. C., Pijnenburg Y. A., Netherlands Brain Bank, Rozemuller A. J. M., Hoozemans, Dijkstra A. A. (2019). Von Economo neurons are part of a larger neuronal population that are selectively vulnerable in C9orf72 frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 45: 671-680.
- García DM. (s.f.) Inmunofluorescencia. Instituto de Investigaciones Biotecnológicas. UNSAM.
- García ME., Martínez C., Alonso NH., Benito LJ., Lorenzo BO., Pastor P., Puertas I., Rubio L., Lopez A., Tomás A., Jose A., Jimenez J. (2011). Gamma-aminobutyric acid GABRA4, GABRE, and GABRQ receptor polymorphisms and risk for essential tremor. *Pharmacogenet Genomics*. 21: 436-439.
- García-Sandoval (s.f.). Modelos de sustitución de nucleótidos (y otros modelos). *Sistemática molecular y bioinformática*. 171.
- Gehring WJ., Goss B., Coles MG., Meyer DE., Donchin E. (1993). A neural system of error detection and compensation. *Psychol Sci*. 4: 385-390.
- Gibson KR., Rumbaugh G., Beran M. (2001). Bigger is better: primate brain size in relationship to cognition. In *Evolutionary Anatomy of the Primate Cerebral Cortex*. Cambridge: Cambridge University Press. 79-97.
- Giménez C., Zafra F., Aragón C. (2018). Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: nuevas dianas terapéuticas. *Rev. neurol*. 491-504.

- Glickstein M., May J., Mercier B. (1990). Visual corticopontine and tectopontine projections in the macaque. *Arch Ital Biol.* 128: 273-293.
- González AC., Escobar MI., Casanova MF., Pimienta HJ., Buriticá E. (2018). Von Economo Neurons in the Human Medial Frontopolar Cortex. *Front Neuroanat.* 12.
- Greicius MD., Krasnow B., Reiss AL., Menon V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 253-258.
- Gu X., Liu X., Guise KG., Naidich TP., Hof PR., Fan J. (2010). Functional dissociation of the frontoinsula and anterior cingulate cortices in empathy for pain. *J Neurosci.* 30: 3739-3744.
- Guindon S., Dufayard JF., Lefort V., Anisimova M., Hordijk W., Gascuel O. (2010). New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol.* 59: 307-321.
- Gündel H., López SA., Ceballos Baumann A. O., Deus J., Cardoner N., Marten Mittag B., Birgit MS., Soriano M., Carles, Pujol J. (2004). Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosom Med.* 66: 132-140.
- Hakeem AY., Sherwood CC., Bonar CJ., Butti C., Hof PR., Allman JM. (2009). Von Economo neurons in the elephant brain. *Anat Rec.* 292: 242-248.
- Hammarberg C. (1895) Studien über Klinik und Pathologie der Idiotie nebst Untersuchungen über die normale Anatomie des Hirnrinde. Berling, Uppsala.
- Han W., Kwan KY., Shim S., Lam MM., Shin Y., Xu X., Zhu Y., Li M., Šestan N. (2011). TBR1 directly represses Fezf2 to control the laminar origin and development of the corticospinal tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108: 3041-3046.
- Hasegawa M., Kishino K., Yano T. (1985). Dating the human-ape splitting by a molecular clock of mitochondrial dna. *J Mol Evol.* 22: 160-174.
- Hashimoto R., Numakawa T., Ohnishi T., Kumamaru E., Izumi A., Chiba S., Ozaki N. (2006). Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet.* 15: 3024-3033.
- Haydar TF., Wang F., Schwartz ML., Rakic P. (2000). Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. *J. Neurosci.* 20: 5764-5774.
- He L., Huang C. (2017). MiR-19b and miR-16 cooperatively signaling target the regulator ADRA1A in Hypertensive heart disease. *Biomed. Pharmacother.* 91: 1178-1183.
- Heimer L., Van Hoesen GW. (2006). The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 30: 126-147.
- Hodge R., Miller J., Novotny M., Kalmbach B., Ting J., Bakken T., Aevermann B., Barkan E., Berkowitz M., Cobbs C., Diez F., Ding S., McCarrison J., Schork N., Shehata S., Smith K., Sunkin S., Tran D., Venepally P., Marie A., Steemers F., Phillips J., Bernard A., Koch C., Diez F. (2020). Transcriptomic evidence that von Economo neurons are regionally specialized extratelencephalic-projecting excitatory neurons. *Nat. Commun.* 11: 1-14.
- Hof PR., Van der Gucht E. (2007). Structure of the cerebral cortex of the humpback whale, *Megaptera novaeangliae* (Cetacea, Mysticeti, Balae nopteridae). *Anat Rec.* 290: 1-31.
- Holloway, Ralph L., Douglas CB., Michael SY. (2005). The human fossil record. *Brain Endocasts-The Paleoneurological Evidence.* John Wiley and Sons. 1-315.
- Horn FM., Hertl M., Logothetis NK., Evrard HC. (2017). Elemental localization of the von Economo neuron in the macaque monkey insula. *Front. Neurosci. Conference Abstract: 12th National Congress of BSN.*
- Hou Y., Hu M., Zhou H., Li C., Li X., Liu X., Liu X., Zhao S. (2018). Neuronal signal transduction-involved genes in pig hypothalamus affect feed efficiency as revealed by transcriptome analysis. *BioMed Res. Int.*
- Houdé O., Rossi S., Lubin A., Joliot M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: an fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Develop. Sci.* 1: 1-10.
- Hu Y., Tan H., Li C., Zhang H. (2021). Identifying genetic risk variants associated with brain volumetric phenotypes via K-sample Ball Divergence method. *Genet Epidemiol.* 45: 710-720.
- Huelsenbeck JP., Larget B., Alfaro ME. (2004). Bayesian phylogenetic model selection using reversible jump Markov chain Monte Carlo. *Mol. Biol. Evol.* 21: 1123-1133.
- Huynh MB., Ouidja MO., Chantepie S., Carpentier G., Maïza A., Zhang G., Vilares J., Raisman V., Papy-Garcia D. (2019). Glycosaminoglycans from Alzheimer's disease hippocampus have altered capacities to bind and regulate growth factors activities and to bind tau. *PLoS one.* 14: e0209573.
- INdC. N. I. H. (2015). Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Fecha de consulta: octubre 2021. [<https://www.cancer.gov/espanol>].
- Isola J., Tanner M. (2004). Chromogenic in situ hybridization in tumor pathology. In *Molecular Diagnosis of Cancer.* Humana Press. 133-144.
- Ives AR., Midford PE., Garland T. (2007). Within-species variation and measurement error in phylogenetic comparative methods. *Syst Biol.* 56: 252-270.
- Jacob J., Kent M., Benson AS., Herculan HS., Raghanti MA., Ploppert E., Drake J., Hindi B., Natale N., Daniels S., Fanelli R., Miller A., Landis T., Gibert A., Johnson S., Lai A., Hyer M., Rzucidlo A., Anchor C., Gehrt S., Lambert K. (2021). Cytoarchitectural characteristics associated with cognitive flexibility in raccoons. *J. Comp. Neurol.*
- Jefferson TA., Webber MA., Pitman RL. (2011). *Marine mammals of the world: A comprehensive guide to their identification.* Academic Press. San Diego.

- Jensen R., Battey J., Spindel R., Benya R. (2008). Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev.* 60: 1- 42.
- Jezini A., Caruana F., Stoianov I., Gallese V., Rizzolatti G. (2012). Functional organization of the insula and inner perisylvian regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109: 10077-10082.
- Jonca N., Mazereeuw-Hautier J. (2013). Síndrome de descamación cutánea generalizada tipo B. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Orphanet. Fecha de consulta: octubre 2021. [[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=es&Expert=263553](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=263553)].
- Karnath HO., Baier B. (2010). Right insula for our sense of limb ownership and self-awareness of actions. *Brain Struct Funct.* 214: 5-6.
- Karnath HO., Baier B., Nagele T. (2005). Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex?. *J Neurosci.* 25: 7134-7138.
- Kaufman JA., Paul LK., Manaye KF., Granstedt AE., Hof PR., Hakeem AY., Allman JM. (2008). Selective reduction of von Economo neuron number in agenesis of the corpus callosum. *Acta Neuropathol.* 116: 479-489.
- Kikyo H., Ohki K., Miyashita Y. (2002). Neural correlates for feeling-of-knowing: an fMRI parametric analysis. *Neuron* 36: 177-186.
- Kimura M. (1981). Estimation of evolutionary distances between homologous nucleotide sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78: 454-458.
- Klein TA., Endrass T., Kathmann N., Neumann J., von Cramon DY., Ullsperger M. (2007). Neural correlates of error awareness. *NeuroImage.* 34: 1774-1781.
- Koo J., Lee MS., Ham B., Won ES. (2015). R347C Polymorphisms in ADRA1A Genes and Mirtazapine Treatment Response in Koreans with Major Depression. *Korean J Biol Psychiatry.* 22: 179-186.
- Kosillo P., Smith AT. (2010). The role of the human anterior insular cortex in time processing. *Brain Struct Funct.* 214: 5-6.
- Lamm C., Singer T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct.* 214: 5-6.
- Latremolier A., Mauborgne A., Masson J., Bourgoin S., Kayser V., Hamon M., Pohl M. (2008). Differential implications of proinflammatory cytokine interleukin-6 in the development of cephalic versus extracephalic neuropathic pain in rats. *J Neurosci.* 28: 8489- 8501.
- Laureys S., Boly M., Moonen G., Maquet P. (2009). Two dimensions of consciousness: arousal and awareness. *Encycl Neurosci.* 2: 1133-1142.
- Lefort V., Longueville JE., Gascuel O. (2017). SMS: smart model selection in PhyML. *Mol Biol Evol.* 34: 2422-2424.
- Leigh S. R. (2004). Brain growth, life history, and cognition in primate and human evolution. *Am. J. Primatol.* 62.3: 139-164.
- Leopardi-Verde CL., Escobedo-Sarti GJ. (2021). Filogenias: conceptos y generalidades. Tequio. Revista de divulgación, investigación e innovación. 4: 7-25.
- Liu YR., Loh EW., Lan TH., Chen SF., Yu YH., Chang YH., Huang C., Lin K., Yao Y., Chiu HJ. (2010). ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Pharmacogenomics J.* 10: 30-39.
- Lluch A., Salvà G., Esplugas M., Llusà M., Hagert E., Garcia EM. (2015). El papel de la propiocepción y el control neuromuscular en las inestabilidades del carpo. *RICMA.* 43: 070-078.
- Long KE., Lemmon V. (2000). Dynamic regulation of cell adhesion molecules during axon outgrowth. *J. Neurobiol.* 44: 230-245.
- Lonsdale J., Thomas J., Salvatore M., Phillips R., Lo E., Shad S., ... Moore HF. (2013). The genotype-tissue expression (GTEx) project. *Nat Genet.* 45: 580-585.
- López-Ojeda W., Hurley RA. (2022). Von Economo Neuron Involvement in Social Cognitive and Emotional Impairments in Neuropsychiatric Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 34: 302-306.
- Lorberbaum JP., Newman JD., Horwitz AR., Dubno JR., Lydiard RB., Hamner MB., Bohning D., George MS. (2002). A potential role for thalamo cingulate circuitry in human maternal behavior. *Biol Psychiatry.* 51: 431-445.
- Loughner CL., Bruford EA., McAndrews MS., Delp EE., Swamynathan S., Swamynathan SK. (2016). Organization, evolution and functions of the human and mouse Ly6/uPAR family genes. *Hum Genet.* 10: 1-19.
- MacCarron, Dunbar (2016). *Animal Behaviour.* 114: 119-128.
- MacLean EL., Matthews LJ., Hare BA., Nunn CL., Anderson RC., Aureli F., Brannon E., Call J., Drea C., Emery N., Haun D., Herrmann E., Jacobs L., Platt M., Rosati A., Sandel A., Schroepfer K., Seed A., Tan J., Schaik C., Wobber V. (2012). How does cognition evolve? Phylogenetic comparative psychology. *Anim Cogn.* 15: 223-238.
- MacNeilage PF., Rogers LJ., Vallortigara G. (2009). Origins of the left and right brain. *Sci. Am.* 301: 60-67.
- Maddison WP., Maddison DR.. (2021). Mesquite: a modular system for evolutionary analysis. Versión 3.70.
- Manger PR. (2006) An examination of cetacean brain structure with a novel hypothesis correlating thermogenesis to the evolution of a big brain. *Biol Rev.* 81: 293-338.
- Martin R., Chantepie S., Chapuis J., Le-Duc A., Maftah A., Papy-Garcia D., Laude H., Petit J.M., Gallet P.F. (2011). Variation in Chst8 gene expression level affects PrPC to PrPSc conversion efficiency in prion-infected Mov cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 414: 587-591.
- Martin RD. (1983). Human brain evolution in an ecological context. James Arthur lecture on the evolution of the human brain. AMNH. New York.
- Martínez SS., Campos PJ., Pares HJ., Gallardo OI., Ibarra M., Villalobos MR. (2007).  $\alpha$ 1A-Adrenoceptors predominate in the control of blood pressure in mouse mesenteric vascular bed. *Auton Autacoid Pharmacol.* 27: 137-142.



- Martyniuk CJ., Aris BS., Drouin G., Cahn J., Trudeau VL. (2007). Early evolution of ionotropic GABA receptors and selective regimes acting on the mammalian-specific theta and epsilon subunits. *PLoS One*. 2: e894.
- Maze Engineers. (2019). Mouse ethogram: barbering behavior. Fecha de consulta: octubre 2021. [<https://conductscience.com/maze/mouse-ethogram-barbering-behavior/>].
- McKenna WL., Betancourt J., Larkin KA., Abrams B., Guo C., Rubenstein JL., Chen B. (2011). *Tbr1* and *Fezf2* regulate alternate corticofugal neuronal identities during neocortical development. *J Neurosci*. 31: 549-564.
- Meier J., Akyeli J., Kirischuk S., Grantyn R. (2003). GABAA receptor activity and PKC control inhibitory synaptogenesis in CNS tissue slices. *Mol Cell Neurosci*. 23: 600-613.
- Menon V., Uddin LQ. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 214: 655-667.
- Michel M. (2017). A role for the anterior insular cortex in the global neuronal workspace model of consciousness. *Conscious Cogn*. 49: 333-346.
- Miller BL., Boeve BF. (2016). *The behavioral neurology of dementia*. Cambridge University Press.
- Miwa JM., Anderson KR., Hoffman KM. (2019). Lynx prototoxins: Roles of endogenous mammalian neurotoxin-like proteins in modulating nicotinic acetylcholine receptor function to influence complex biological processes. *Front Pharmacol*. 10: 343.
- Morgan CC., Creevey CJ. O'Connell MJ. (2014). Mitochondrial data are not suitable for resolving placental mammal phylogeny. *Mamm Genome*. 25: 636-647.
- Moro RE., Figols J., Alvira M., Fernández GG., C. Roush, García G., Nieto B., Uranga O., García P. (2005). Menor supervivencia y peor pronóstico en oligodendrogliomas con alta inmunoreactividad para el alfa-1a-adrenoceptor. VII CVHAP y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet.
- Murphy WJ., Eizirik E., Johnson WE., Zhang YP., Ryder OA., O'Brien SJ. (2001a). Molecular phylogenetics and the origins of placental mammals. *Nature*. 409: 614-618.
- Murphy WJ., Eizirik E., O'Brien SJ., Madsen O., Scally M., Douady CJ., Teeling E., Ryser O., Stanhope M., Jong W., Springer MS. (2001b). Resolution of the early placental mammal radiation using Bayesian phylogenetics. *Science*. 294: 2348-2351.
- Murphy WJ., Foley NM., Bredemeyer KR., Gatesy J., Springer MS. (2021). Phylogenomics and the Genetic Architecture of the Placental Mammal Radiation. *Annu. Rev. Anim. Biosci*. 9: 29-53.
- Murphy WJ., Pevzner PA., O'Brien SJ. (2004). Mammalian phylogenomics comes of age. *Trends Genet*. 20: 631-639.
- Murphy WJ., Pringle TH., Crider TA., Springer MS., Miller W. (2007). Using genomic data to unravel the root of the placental mammal phylogeny. *Genome Res*. 17: 413-421.
- Naaijen J., Bralten J., Poelmans G., Glennon J., Franke B., Buitelaar J. (2017). Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Transl Psychiatry*. 7: e999-e999.
- Napier J., P. Napier (1985) *The Natural History of the Primates*. MIT Press. Cambridge, MA.
- NHGRI. (s.f). Glosario parlante de términos genómicos y genéticos. Fecha de consulta: agosto 2022. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>
- Navarro QE., Navarro QR., España PP., Ahmad M., Díaz PA., Villarreal JL., Vasquez L., Torres A. (2018). Neurogenesis in adult brain. *Salud Uninorte*. 34: 144-159.
- Neelands TR., Zhang J., Macdonald RL. (1999). GABAA receptors expressed in undifferentiated human teratocarcinoma NT2 cells differ from those expressed by differentiated NT2-N cells. *J Neurosci*. 19: 7057-7065.
- Nelson SM., Dosenbach NUF., Cohen AL., Wheeler ME., Schlaggar BL., Petersen SE. (2010). Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct Funct*. 214: 669-680.
- Ngowyang G. (1932). Beschreibung einer Art von Spezialzellen in der Inselrinde-zugleich Bemerkungen über die v. Economoschen Spezialzellen. *J Psychol Neurol*. 44: 671-674.
- Ngowyang, G. (1936). Neuere Befunde über die Gabelzellen. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 25: 236-239.
- Nie J., Guo L., Li K., Wang Y., Chen G., Li L., ... Liu T. (2012). Axonal fiber terminations concentrate on gyri. *Cereb. Cortex*. 22: 2831-2839.
- Nimchinsky EA., Gilissen E., Allman JM., Perl DP., Erwin JM., Hof PR. (1999). A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 96: 5268-5273.
- Nimchinsky EA., Vogt BA., Morrison JH., Hof PR. (1995). Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex. *J Comp Neurol*. 355: 27-37.
- O'Leary N., Wright M., Brister J., Ciuffo S., Haddad D., McVeigh R., ... Pruitt K. (2016). Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Res*. 44: D733-D745.
- OMSA. (2021). Código sanitario para los animales terrestres. Capítulo 14.8. Prurigo lumbar. OIE.
- Ornelas JF. (1998). Filogenias y método comparativo: identificación y evaluación de hipótesis evolutivas y establecimiento de criterios para conservar especies en riesgo. *Acta Zool Mex. (nueva serie)*. 74: 5-42.
- Papadopoulos JS., Agarwala R. (2007). COBALT: constraint-based alignment tool for multiple protein sequences. *Bioinformatics*. 23: 1073-1079.
- Papay R., Gaivin R., Jha A., Mccune DF., Mcgrath JC., Rodrigo MC. ..., Perez DM. (2006). Localization of the mouse  $\alpha$ 1A-adrenergic receptor (AR) in the brain:  $\alpha$ 1AAR is expressed in neurons, GABAergic interneurons, and NG2 oligodendrocyte progenitors. *J. Comp. Neurol*. 497: 209-222.

- Patterson FG., Gordon W. (2002). Twenty-seven years of project Koko and Michael. In *All apes great and small*. Springer. Boston, MA. 165-176.
- Pauc R., Young A. (2006). Foetal distress and birth interventions in children with developmental delay syndromes: a prospective controlled trial. *Clinical Chiropractic*. 9: 182-185.
- Pauc R., Young A. (2010). Little-known neurons of the medial wall: a literature review of pyramidal cells of the cingulate gyrus. *J Chiropr Med*. 9: 115-120.
- Paul LK., Brown WS., Adolphs R., Tyszka MJ., Richards LJ., Mukherjee P., Sherr E.H. (2007). Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 8:287-299.
- Paulus MP., Stein MB. (2006). An insular view of anxiety. *Biol. Psychiatry*. 60: 383-387.
- Pérez-Barbería FJ., Gordon IJ. (2005). Gregariousness increases brain size in ungulates. *Oecologia*. 145: 41-52.
- Pillay P., Manger PR. (2007). Order-specific quantitative patterns of cortical gyrification. *Eur. J. Neurosci*. 25: 2705-2712.
- Preuschhoff K., Quartz SR., Bossaerts P. (2008). Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J. Neurosci*. 28: 2745-2752.
- Preuss TM. (2004). What is it like to be a human? in the cognitive neurosciences III. Cambridge, MA: MIT Press. 5-22.
- Puumala T., Riekkinen PS., Sirvio J. (1997). Modulation of vigilance and behavioral activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 56: 705-712.
- Raghanti MA., Wicinski B., Meierovich R., Warda T., Dickstein DL., Reidenberg JS. ..., Hof PR. (2019). A comparison of the cortical structure of the bowhead whale (*Balaena mysticetus*), a basal mysticete, with other cetaceans. *Anat Rec*. 302: 745-760.
- Raghanti MA., Spurlock LB., Treichler FR., Weigel SE., Stimmelmayer R., Butti C., Thewissen JG., Hof PR. (2015). An analysis of von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans, artiodactyls, and perissodactyls. *Brain Struct Funct*. 220: 2303-2314.
- Raichle ME., Snyder AZ. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*. 37: 1083-1090.
- Rambaut A. (2017). FigTree, a graphical viewer of phylogenetic trees v.1.4. 3. Programa distribuido por los autores. Fecha de consulta: diciembre 2021. [<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>].
- Rannala B., Yang Z. (1996). Probability distribution of molecular evolutionary trees: A new method of phylogenetic inference. *J. Mol. Evol*. 43: 304-311.
- Reader SM., Laland KN. (2002). Social intelligence, innovation, and enhanced brain size in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99: 4436- 4441.
- Ren J., Isakova A., Friedmann D., Zeng J., Grutzner SM., Pun A., Zhao GQ., Kolluru SS., Wang R., Lin R., Li P., Li A., Raymond JL., Luo Q., Luo M., Quake SR., Luo L. (2019). Single-cell transcriptomes and whole-brain projections of serotonin neurons in the mouse dorsal and median raphe nuclei. *eLife*. 8.
- Rilling JK., Insel TR. (1999). Evolution of the cerebellum in primates: differences in relative volume among monkeys, apes and humans. *Brain Behav Evol*. 52: 308- 314.
- Robson SL., Bernard W. (2008). Hominin life history: reconstruction and evolution. *J Anat*. 212.4: 394-425.
- Rodríguez AG., Shishkova S. (2019). Estudio del transcriptoma mediante RNA-seq con énfasis en las especies vegetales no modelo. *REB*. 37: 75-88.
- Rodríguez PA. (2013). Filogenia, morfometría y especiación de dos topillos ibéricos: *Microtus duodecimcostatus* y *Microtus lusitanicus*.
- Rouaux C., Arlotta P. (2010). *Fzf2* directs the differentiation of corticofugal neurons from striatal progenitors in vivo. *Nat Neurosci*. 13: 1345-1347.
- Rouaux C., Arlotta P. (2013). Direct lineage reprogramming of post-mitotic callosal neurons into corticofugal neurons in vivo. *Nat Cell Biol*. 15: 214-221.
- Rubio GT., Verdecia JM. (2009). Enfermedades priónicas. *Medisan*. 13: 0-0.
- Rumbaugh DM. (1997). Competence, cortex, and primate models: a comparative primate perspective. In *development of the prefrontal cortex: evolution, neurobiology, and behavior*. MD: Paul H. Brookes. Baltimore. 117-139.
- Saha S., Chatterjee M., Sinha S., Mukhopadhyay K. (2021). A pioneering study indicate role of GABRQ rs3810651 in ASD severity of Indo-Caucasoid female probands. *Sci Rep*. 11: 1-5.
- Sanfey AG., Rilling RJ., Aronson JA., Nystrom LE., Cohen JD. (2003). The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science*. 300: 1755-1758.
- Santos M., Uppal N., Butti C., Wicinski B., Schmeidler J., Giannakopoulos P., Heinsen H., Schmitz C., Hof P. R. (2011). Von Economo neurons in autism: a stereologic study of the fronto-insular cortex in children. *Brain Res*. 1380: 206-217.
- Seeley WW., Carlin DA., Allman JM., Macedo MN., Bush C., Miller BL., DeArmond SJ. (2006). Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol*. 60: 660-667.
- Seeley W.W., Allman J.M., Carlin D.A., Crawford R.K., Macedo M.N., Greicius M.D., DeArmond S.J., Miller B.L. (2007a). Divergent social functioning in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease: reciprocal networks and neuronal evolution. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 21: S50-S57.
- Seeley WW., Menon V., Schatzberg AF., Keller J., Glover GH., Kenna H., Reiss AL., Greicius MD. (2007b). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 27: 2349-2356.

- Seeley WW., Merkle FT., Gaus SE., Craig AD., Allman JM., Hof PR. (2012). Distinctive neurons of the anterior cingulate and fronto-insular cortex: a historical perspective. *Cereb Cortex* 22: 245-250.
- Semendeferi K., Lu A., Schenker N., Damásio H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nat Neurosci.* 5: 272-276.
- Seth AK., Critchley HD. (2013). Extending predictive processing to the body: emotion as interoceptive inference. *Behav. Brain Sci.* 36: 227-228.
- Seth AK., Suzuki K., Critchley HD. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Front. Psychol.* 2: 395.
- Sherwood CC., Lee PW., Rivara CB., Holloway RL., Gilissen EP., Simmons RM., Hakeem A., Allman J., Erwin J., Hof PR. (2003). Evolution of specialized pyramidal neurons in primate visual and motor cortex. *Brain Behav. Evol.* 61: 28-44.
- Sherwood CC., Subiaul F., Zawidzki TW. (2008). A natural history of the human mind: tracing evolutionary changes in brain and cognition. *J Anat.* 212: 426-454.
- Shim S., Kwan KY., Li M., Lefebvre V., Šestan N. (2012). Cis-regulatory control of corticospinal system development and evolution. *Nature.* 486: 74-79.
- Shimodaira H. & Hasegawa M. (1999). Multiple comparisons of log-likelihoods with applications to phylogenetic inference. *Mol. Biol. Evol.* 16: 1114.
- Shin LM., Dougherty DD., Orr SP., Pitman RK., Lasko M., Macklin ML., Alpert N., Fischam A., Rauch SL. (2000). Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biol Psychiatry.* 48: 43-50.
- Shultz S., Dunbar RI. (2007). The evolution of the social brain: anthropoid primates contrast with other vertebrates. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 274:2429-2436.
- Shultz S., Dunbar R. (2010). Encephalization is not a universal macroevolutionary phenomenon in mammals but is associated with sociality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107: 21582-21586.
- Simms ML., Kemper TL., Timbie CM., Bauman ML., Blatt GJ. (2009). The anterior cingulate cortex in autism: heterogeneity of qualitative and quantitative cytoarchitectonic features suggests possible subgroups. *Acta Neuropathol.* 118: 673-684.
- Singer T., Critchley HD., Preuschoff K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci.* 13: 334-340.
- Singer T., Kiebel SJ., Winston JS., Dolan RJ., Frith CD. (2004b). Brain responses to the acquired moral status of faces. *Neuron.* 41: 653-662.
- Singer T., Seymour B., O'Doherty J., Kaube H., Dolan RJ., Frith CD. (2004a). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science.* 303: 1157-1162.
- Sinkkonen ST., Hanna MC., Kirkness EF., Korpi ER. (2000). GABAA receptor  $\epsilon$  and  $\theta$  subunits display unusual structural variation between species and are enriched in the rat locus ceruleus. *J Neurosci.* 20: 3588-3595.
- Sirviö J., MacDonald E. (1999). Central  $\alpha$ 1-adrenoceptors: their role in the modulation of attention and memory formation. *Pharmacol Ther.* 83: 49-65.
- Smuts BB., Cheney DL., Seyfarth RM., Wrangham RW., Struhsaker TT. (1987). *Primate societies.* Chicago. University Press.
- Spence SA., Farrow TF., Herford AE., Wilkinson ID., Zheng Y., Woodruff PW. (2001). Behavioural and functional anatomical correlates of deception in humans. *Neuro Report.* 12: 2849-2853.
- Spreng RN., Stevens WD., Chamberlain JP., Gilmore AW., Schacter DL. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage.* 53: 303-317.
- Springer MS., Stanhope MJ., Madsen O., de Jong WW. (2004). Molecules consolidate the placental mammal tree. *Trends Ecol. Evol.* 19: 430-438.
- Sridharan D., Levitin DJ., Menon V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105: 12569- 12574.
- Srinivasan K., Leone DP., Bateson RK., Dobrova G., Kohwi Y., Kohwi ST., Grosschedl R., McConnell SK. (2012). A network of genetic repression and derepression specifies projection fates in the developing neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109: 19071-19078.
- Stimpson CD., Tetreault NA., Allman JM., Jacobs B., Butti C., Hof PR., Sherwood CC. (2011). Biochemical specificity of von Economo neurons in hominoids. *Am J Hum Biol.* 23: 22-28.
- Sylvester JB., Rich CA., Loh YH., van Staaden MJ., Fraser GJ., Strelman JT. (2010). Brain diversity evolves via differences in patterning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107: 9718-9723.
- Tabares SR., Rubenstein JL. (2009). Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer. *Mol Psychiatry.* 14: 563-589.
- Tamura K., Nei M. (1993). Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial dna in humans and chimpanzees. *Mol. Biol. Evol.* 10: 512-526.
- Tamura K., Dudley J., Nei M., Kumar S. (2007). MEGA4: molecular evolutionary genetics analysis (MEGA) software version 4.0. *Mol Biol Evol.* 24: 1596-1599.
- Tavare S. (1986). Some probabilistic and statistical problems in the analysis of dna sequences. Some mathematical questions in biology. DNA sequence analysis. Amer. Math. Soc. Providence, RI. 57-86.
- Taylor S., Semionowicz DA., Davis KD. (2009). Two systems of resting state connectivity between insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp.* 30: 2731-2745.

- Tekinay AB. (2007). Targeted disruption of *Lynx2* reveals distinct functions for *Lynx* homologues in learning and behavior. The Rockefeller University.
- Tekinay AB., Nong Y., Miwa JM., Lieberam I., Ibanez TI., Greengard P., Heintz N. (2009). A role for *LYNX2* in anxiety-related behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106: 4477-4482.
- Tobe SS., Kitchener AC., Linacre AM. (2010). Reconstructing mammalian phylogenies: a detailed comparison of the cytochrome b and cytochrome oxidase subunit I mitochondrial genes. *PloS one.* 5: e14156.
- Uddin LQ., Supekar K., Lynch CJ., Khouzam A., Phillips J., Feinstein C., Ryali S., Menon, V. (2013). Saliency network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry.* 70: 869-879.
- Valdivia JA. (2014). Funcionamiento ejecutivo: Modelos conceptuales. *Revista de Psicología.* 16: 108-119.
- Valverde F. (2002). Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex. *Rev Neurol.* 34: 758-780.
- Van den Heuvel MP., Sporns O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 17: 683-696.
- Van Essen DC. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature.* 385: 313-318.
- Vincent JL., Kahn I., Snyder AZ., Raichle ME., Buckner RL. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 100: 3328- 3342.
- Von Economo CF., Koskinas GN. (1925). Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen. *J Springer.*
- Von Economo CF. (1926). Eine neue Art Spezialzellen des Lobus cinguli und Lobus insulae. *Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr.* 100: 706-712.
- Wang SS., Shultz JR., Burish MJ., Harrison KH., Hof PR., Towns LC., Wagers MW., Wyatt KD. (2008). Functional trade-offs in white matter axonal scaling. *J Neurosci.* 28: 4047-4056.
- Wanntorp HE., Brooks DR., Nilsson T., Nylin S., Ronquist F., Stearns SC., Wedell N. (1990). Phylogenetic approaches in ecology. *Oikos.* 119-132.
- Watkins KE., Paus T., Lerch JP., Zijdenbos A., Collins DL., Neelin P., Taylor J., Worsley K., Evans A. C. (2001). Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cereb Cortex.* 11: 868-877.
- Watson K. K. (2006). The von Economo neurons: from cells to behavior. California Institute of Technology.
- Whiten A. (2000). Social complexity and social intelligence. In *Novartis foundation symposium.* Chichester. New York. John Wiley. 185-196.
- Williamson P., Allman JM. (2011). The human illnesses: neuropsychiatric disorders and the nature of the human brain. Oxford University Press. USA.
- Wu M., Puddifoot CA., Taylor P., Joiner WJ. (2015). Mechanisms of inhibition and potentiation of  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors by members of the Ly6 protein family. *J. Biol. Chem.* 290: 24509-24518.
- Yang IS., Son H., Kim S., Kim S. (2016). ISOexpresso: a web-based platform for isoform-level expression analysis in human cancer. *BMC Genom.* 17: 1-14.
- Yang L., Yang Y., Yuan J., Sun Y., Dai J., Su B. (2019). Transcriptomic Landscape of von Economo Neurons in Human Anterior Cingulate Cortex Revealed by Microdissected-Cell RNA Sequencing. *Cereb Cortex.* 29: 838-851.
- Yang Z., Rannala B. (1997). Bayesian phylogenetic inference using DNA sequences: A Markov chain Monte Carlo method. *Mol Biol Evol.* 14: 717-724.
- Young LJ., Lim MM., Gingrich B., Insel TR. (2001). Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav.* 40: 133-138.
- Zeng H., Shen EH., Hohmann JG., Oh SW., Bernard A., Royall JJ., ... Jones AR. (2012). Large-scale cellular-resolution gene profiling in human neocortex reveals species-specific molecular signatures. *Cell.* 149: 483-496.
- Zhang H., Ye J., Weng X., Liu F., He L., Zhou D., Liu Y. (2015). Comparative transcriptome analysis reveals that the extracellular matrix receptor interaction contributes to the venous metastases of hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet.* 208: 482-491.
- Zhang X., Norton J., Carrière I., Ritchie K., Chaudieu I., Ryan J., Ancelin M. L. (2017). Preliminary evidence for a role of the adrenergic nervous system in generalized anxiety disorder. *Sci Rep.* 7: 1-9.
- Zhang Z., Miller W., Schäffer A. A., Madden T. L., Lipman D. J., Koonin E. V., Altschul S. F. (1998). Protein sequence similarity searches using patterns as seeds. *Nucleic Acids Res.* 26: 3986-3990.
- Zuberbühler K., Byrne RW. (2006). Social cognition. *Curr. Biol.* 16: R786-R790.

## REFERENCIAS DE SOCIABILIDAD

- Acharya PR., Adhikari H., Dahal S., Thapa A., Thapa S. (2010). *Bats of Nepal. A field guide.*
- Adams D. (2020). Cooperative Hunting Behavior of Harbor Seals (*Phoca vitulina*) in Whatcom Creek.
- Álvarez-Romero J., Medellín RA. (2005). *Equus caballus. Vertebrados superiores exóticos en México: diversidad, distribución y efectos potenciales.* Instituto de Ecología, Universidad Nacional Autónoma de México. Bases de datos SNIB-CONABIO. Proyecto U020. México. D.F.
- Amarasinghe N., Amarasinghe AA. (2011). Social behaviours of captive *Hylobates moloch* (Primates: Hylobatidae) in the Javan gibbon rescue and rehabilitation center, Gede-Pangrango national park, Indonesia. *Taprobanica. J Asia Pac Biodivers.* 2.
- Archie EA., Morrison TA., Foley CA., Moss CJ., Alberts SC. (2006). Dominance rank relationships among wild female African elephants, *Loxodonta africana*. *Anim. Behav.* 71: 117-127.

- Arzamendia Y., Vilá B. (2003). Estudios de comportamiento y organización social de vicuñas, en la Reserva de la Biosfera Laguna de Pozuelos, Jujuy, Argentina, como línea de base para el manejo sostenible de la especie. In *Memorias del 3er Congreso Mundial sobre Camélidos*. Primer Taller internacional de DECAMA. (CIF, FCA y PUMSS). 187-192.
- Bearder SK., Ambrose L., Harcourt C., Honess P., Perkin A., Pimley E., ..., Svoboda, N. (2003). Species-typical patterns of infant contact, sleeping site use and social cohesion among nocturnal primates in Africa. *Folia Primatol.* 74: 337-354.
- Beatson K. (2011). *Galeopterus variegates*. Animal Diversity Web. Fecha de consulta: 2022 en [https://animaldiversity.org/accounts/Galeopterus\\_variegates/](https://animaldiversity.org/accounts/Galeopterus_variegates/).
- Best PB. (1968). The sperm whale (*Physeter catodon*) off the west coast of South Africa 2. Reproduction in the female. *Investl Rep. Div. Sea Fish. S. Afr.* 66: 1-32.
- Bigg MA. (1981). Harbour Seal - *Phoca vitulina* and *P. largha*. In: S. H. Ridway & R. J. Harrison. *Handbook of Marine Mammals*. Academic Press. London. Vol. 2. Seals.
- Blanco JC. (1998). Mamíferos de España. I. Insectívoros, Quirópteros, Primates y Carnívoros de la península Ibérica, Baleares y Canarias. *Geo Planeta Guías de campo*. Barcelona. 457.
- Blumstein DT., Armitage KB. (1999). Cooperative breeding in marmots. *Oikos*. 369-382.
- Boyland NK., Mlynski DT., James R., Brent LJN., Croft DP. (2016). La estructura de la red social de un grupo dinámico de vacas lecheras: de patrones a nivel individual a grupal. *Appl Anim Behav Sci.* 174: 1-10.
- Brudzynski SM. (2014). Social origin of vocal communication in rodents. In *Biocommunication of animals*. Springer, Dordrecht. 63-79.
- Burnie DW., Wilson DE. (2001). *Animal. The definitive visual guide to the world's wildlife*. Washington DC. Smithsonian Institution.
- Carmichael LE., Szor G., Berteaux D., Giroux MA., Cameron C., Strobeck C. (2007). Free love in the far north: plural breeding and polyandry of arctic foxes (*Alopex lagopus*) on Bylot Island, Nunavut. *Can. J. Zool.* 85: 338-343.
- Castella V., Ruedi M., Excoffier L. (2001). Contrasted patterns of mitochondrial and nuclear structure among nursery colonies of the bat *Myotis myotis*. *J. Evol. Biol.* 14: 708-720.
- Cheng HC., Lee LL. (2004). Temporal Variations in the Size and Composition of Formosan Leaf-nosed Bat (*Hipposideros terasensis*) Colonies in Central Taiwan. *Zool. Stud.* 43: 787-794.
- Christal J., Whitehead H., Lettevall E. (1998). Sperm whale social units: variation and change. *Can. J. Zool.* 76: 1431-1440.
- Clutton-Brock J. (2002). Manual de identificación. Mamíferos. Ediciones Omega. No. 599 C5.
- Clutton-Brock TH., Gaynor D., McIlrath GM., Maccoll AD., Kansky R., Chadwick P., ... & Brotherton PN. (1999). Predation, group size and mortality in a cooperative mongoose, *Suricata suricatta*. *J Anim Ecol.* 68: 672-683.
- Cohn DWH., Tokumaru RS., Ades C. (2004). Female novelty and the courtship behavior of male guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 37: 847-851.
- Connor RC., Mann J., Tyack PL., Whitehead H. (1998). Social evolution in toothed whales. *Trends Ecol. Evol.* 13: 228-232.
- Crowell-Davis SL., Curtis TM., Knowles RJ. (2004). Social organization in the cat: a modern understanding. *JFMS.* 6(1): 19-28.
- Davis, M. (2017). What North America's skeleton crew of megafauna tells us about community disassembly. *Proc. Royal Soc. B. Biological Sciences.* 284: 20162116.
- Díaz-Muñoz SL., DuVal EH., Krakauer AH., Lacey EA. (2014). Cooperating to compete: altruism, sexual selection and causes of male reproductive cooperation. *Anim. Behav.* 88: 67-78.
- Dobson FS., Smith AT., Gao WX. (1998). Social and ecological influences on dispersal and philopatry in the plateau pika (*Ochotona curzoniae*). *Behav. Ecol.* 9: 622-635.
- Dos Santos M., West SA. (2018). The coevolution of cooperation and cognition in humans. *Proc. Royal Soc.* 285: 20180723.
- Dunbar RI., Mac Carron P., Shultz, S. (2018). Primate social group sizes exhibit a regular scaling pattern with natural attractors. *Biol. Lett.* 14: 20170490.
- Dunford A. (2020). *Monodon monoceros*. Animal Diversity Web. Fecha de acceso: agosto, 2021 en [https://animaldiversity.org/accounts/Monodon\\_monoceros/](https://animaldiversity.org/accounts/Monodon_monoceros/).
- Ebensperger LA., Chesh AS., Castro RA., Tolhuysen LO., Quirici V., Burger JR., Hayes LD. (2009). Instability rules social groups in the communal breeder rodent *Octodon degus*. *Ethology.* 115: 540-554.
- Ebensperger LA., Cofré H. (2001). On the evolution of group-living in the New World cursorial hystricognath rodents. *Behav. Ecol.* 12: 227-236.
- Ebensperger LA., Hurtado MJ., Soto-Gamboa M., Lacey EA., Chang AT. (2004). Communal nesting and kinship in *degus* (*Octodon degus*). *Sci. Nat.* 91: 391-395.
- Eberle M., Kappeler PM. (2006). Family insurance: kin selection and cooperative breeding in a solitary primate (*Microcebus murinus*). *Behav. Ecol. Sociobiol.* 60: 582-588.
- Fernández ME. (2012). Fenología de los nacimientos y de la muda de *Phoca vitulina richardsi* (Gray, 1864) en el Estero de Punta Banda, BC, México. Centro De Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada.
- Franklin W. (1982). Biology, ecology and relationship to man of the South American Camelids. In: *Mammalian Biology in South America*. Ed. Mares MA y Genoways HH. University of Pittsburgh. Biology in South America. University of Pittsburgh.
- Froidevaux JS., Boughey KL., Barlow KE., Jones G. (2017). Factors driving population recovery of the greater horseshoe bat (*Rhinolophus ferrumequinum*) in the UK: implications for conservation. *Biodivers. Conserv.* 26: 1601-1621.
- Gager Y., Gimenez O., O'Mara MT., Dechmann DK. (2016). Group size, survival and surprisingly short lifespan in socially foraging bats. *BMC Ecol.* 16: 1-12.

- Gálvez L., Salvador A. (2017). Conejo—*Oryctolagus cuniculus* (Linnaeus, 1758).
- Gardner CJ., Radolalaina P., Rajerison M., Greene HW. (2015). Cooperative rescue and predator fatality involving a group-living strepsirrhine, Coquerel's sifaka (*Propithecus coquereli*), and a Madagascar ground boa (*Acrantophis madagascariensis*). *Primates*. 56: 127-129.
- Garner HW. (1970). Population dynamics, reproduction, and activities of the kangaroo rat, *Dipodomys ordii*, in western Texas. Doctoral dissertation. Texas Tech University.
- Gavrilets S. (2015). Collective action and the collaborative brain. *J. R. Soc. Interface*. 12: 20141067.
- Gilby IC., Wrangham RW. (2008). Association patterns among wild chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) reflect sex differences in cooperation. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 62: 1831-1842.
- Graves, H B. (1984). Behavior and ecology of wild and feral swine (*Sus scrofa*). *Anim. Sci. J.* 58: 482-492.
- Griffin AS., Pemberton JM., Brotherton PN., McIlrath G., Gaynor D., Kansky R., ..., Clutton-Brock TH. (2003). A genetic analysis of breeding success in the cooperative meerkat (*Suricata suricatta*). *Behav. Ecol.* 14: 472-480.
- Gutmann AK., Špinková M., Winckler C. (2015). Long-term familiarity creates preferred social partners in dairy cows. *Appl Anim Behav Sci.* 169: 1-8.
- Hagen K., Broom DM. (2003). Cattle discriminate between individual familiar herd members in a learning experiment. *Appl Anim Behav Sci.* 82: 13-28.
- Härkönen T., Harding KC. (2001). Spatial structure of harbour seal populations and the implications thereof. *Can. J. Zool.* 79: 2115-2127.
- Hernández M. (2016). Topo ibérico—*Talpa occidentalis* (Cabrera. 1907).
- Jack KM., Brown MR., Buehler MS., Cheves S., Ferrero N., Kulick NK., Lieber SE. (2020). Cooperative rescue of a juvenile capuchin (*Cebus imitator*) from a Boa constrictor. *Sci. Rep.* 10: 1-7.
- Jacobs WW. (1976). Male-female associations in the domestic guinea pig. *Anim. Learn Behav.* 4: 77-83.
- Jarvis JUM., Bennett NC. (1993). Eusociality has evolved independently in two genera of bathyergid mole rats but occurs in no other subterranean mammal. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 33: 253-260.
- Jiapeng QU., Ming LIU., Min YANG., Zhibin ZHANG., Yanming ZHANG. (2015). Effects of fertility control in plateau pikas (*Ochotona curzoniae*) on diversity of native birds on Tibetan Plateau. *Acta. Theriol. Sin.* 35: 164.
- Kamilar JM., Bribiescas RG., Bradley BJ. (2010). Is group size related to longevity in mammals?. *Biol. Lett.* 6: 736-739.
- Keeble E. (2009). Rodents: biology and husbandry. In *BSAVA Manual of Rodents and ferrets*. BSAVA Library. 1-17.
- Keeley T. (2004). *Jaculus jaculus*. Animal Diversity Web. Fecha de consulta: agosto, 2021 en [https://animaldiversity.org/accounts/Jaculus\\_jaculus/](https://animaldiversity.org/accounts/Jaculus_jaculus/).
- Keiper RR. (1986). Social structure. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 2: 465-484.
- Kerth G. (2008). Causes and consequences of sociality in bats. *Bioscience*. 58: 737-746.
- Kuester J. (2000). *Hylobates moloch*. Animal Diversity Web. Fecha de consulta: agosto, 2021 en [https://animaldiversity.org/accounts/Hylobates\\_moloch/](https://animaldiversity.org/accounts/Hylobates_moloch/).
- Kverková K., Bělíková T., Olkowitz S., Pavelková Z., O'Riain MJ., Šumbera R., ..., Němec, P. (2018). Sociality does not drive the evolution of large brains in eusocial African mole-rats. *Sci. Rep.* 8: 1-14.
- Leedale AE., Thorley J., Clutton-Brock T. (2021). Odour-based social recognition in Damaraland mole-rats, *Fukomys damarensis*. *Anim. Behav.* 179: 83-96.
- Loy A., Cassini HM., Colangelo P., Di Febbraro M. (2017). Distribution, spatial interaction and niche analysis in three species of European moles (genus *Talpa*, Soricomorpha: Mammalia) in Italy. *Biol. J. Linn. Soc.* 122: 872-882.
- Mano S. (1990). Analysis of Diving Behaviour of Sperm Whale *Physeter catodon*. Marine Mammal Commission. (1978). Social organization and behavior of harbor seals, *Phoca vitulina concolor*, in Maine.
- Martin RD. (1968). Reproduction and ontogeny in tree-shrews (*Tupaia belangeri*), with reference to their general behaviour and taxonomic relationships. *Z. Psychol.* 25: 505-532.
- McBride A., Meredith A. (2018). Guinea pigs, chinchillas, and degus (caviomorphs). *Companion Animal Care and Welfare: The UFAW Companion Animal Handbook*. 185-202.
- Mickleburgh SP., Hutson AM., Racey PA. (1992). Old World fruit bats. An action plan for their conservation. Gland, Switzerland: IUCN. 263.
- Miller EH. (1976). Walrus ethology. II. Herd structure and activity budgets of summering males. *Can. J. Zool.* 54: 704-715.
- Miller EH., Kochnev AA. (2021). Ethology and behavioral ecology of the walrus (*Odobenus rosmarus*), with emphasis on communication and social behavior. In *Ethology and Behavioral Ecology of Otariids and the Odobenid*. Springer. 437-488.
- Montgomery TM., Pendleton EL., Smith JE. (2018). Physiological mechanisms mediating patterns of reproductive suppression and alloparental care in cooperatively breeding carnivores. *Physiol. Behav.* 193: 167-178.
- Newby TC. (1973). Observations on the Breeding Behavior of the Harbor Seal in the State of Washington. *J. Mammal.* 54: 540-543.
- Nores C. (2007). *Erinaceus europaeus* (Linnaeus 1758). En: Palomo LJ., Gisbert J, Blanco JC. Atlas y Libro Rojo de los Mamíferos Terrestres de España. Dirección General para la Biodiversidad-SECEM-SECEMU. Madrid. 588: 80-82.
- Ocobock C. (2006). *Ochotona curzoniae*. Animal Diversity Web. Fecha de consulta: agosto, 2021 en [https://animaldiversity.org/accounts/Ochotona\\_curzoniae/](https://animaldiversity.org/accounts/Ochotona_curzoniae/).

- OPS. (2012). Manual para el control integral de roedores. Organización Panamericana de la Salud. Calhoun JB. (1963). The ecology and sociology of the Norway rat (No. 1008). US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service.
- Ortega J., Arita HT. (1999). Structure and social dynamics of harem groups in *Artibeus jamaicensis* (Chiroptera: Phyllostomidae). *J. Mammal.* 80: 1173-1185.
- Padilla-Villavicencio AM. (1990). Aspectos biológicos de la foca común (*Phoca vitulina richardsi*, Gray 1864) en la Costa Occidental de Baja California (Carnívora:Phocidae). Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma De México. México. 88.
- Palomo LJ., Gisbert J., Blanco JC. (2007). Atlas y libro rojo de los mamíferos terrestres de España. *Sorex araneus* (Linnaeus, 1758). Madrid, Spain. Organismo Autónomo de Parques Nacionales.
- Papini MR. (1986). Psicología comparada de los marsupiales. *Rev. Latinoam. Psicol.* 18: 215-246.
- Patriquin KJ., Palstra F., Leonard ML., Broders HG. (2013). Female northern myotis (*Myotis septentrionalis*) that roost together are related. *Behav. Ecol.* 24: 949-954.
- Pemberton D., Renouf D. (1993). A field-study of communication and social-behavior of the Tasmanian devil at feeding sites. *Aust. J. Zool.* 41: 507-526.
- Pérez-Barbería FJ., Shultz S., Dunbar RI. (2007). Evidence for coevolution of sociality and relative brain size in three orders of mammals. *Evol.* 61: 2811-2821.
- Petri B., Pääbo S., Von Haeseler A, Tautz D. (1997). Paternity assessment and population subdivision in a natural population of the larger mouse-eared bat *Myotis myotis*. *Mol. Ecol.* 6: 235-242.
- Quirici V., Faugeron S., Hayes LD., Ebersperger LA. (2011). Absence of kin structure in a population of the group-living rodent *Octodon degus*. *Behav. Ecol.* 22: 248-254.
- Reiczigel J., Lang Z., Rózsa L., Tóthmérész B. (2008). Measures of sociality: two different views of group size. *Anim. Behav.* 75: 715-722.
- Rendell L, Whitehead H. (2001). Culture in whales and dolphins. *BBS.* 24: 309-24.
- Risch D. (2013). Baleen whale acoustic ecology with focus on minke whales (*Balaenoptera acutorostrata*) and reference to anthropogenic noise. Doctoral dissertation. Christian-Albrechts Universität Kiel.
- Rojas-Bracho L., Jaramillo-Legoretta AM. (2009). Vaquita: *Phocoena sinus*. In *Encyclopedia of marine mammals*. AP. 1196-1200.
- Ronquist F., Huelsenbeck JP. (2003). MrBayes 3: Bayesian phylogenetic inference under mixed models. *Bioinformatics.* 19(12): 1572-1574.
- Rowe N. (1996). *The Pictorial Guide to the Living Primates*. New York, Pogonias Press.
- Sachser N. (1986). Different forms of social organization at high and low population densities in guinea pigs. *Behaviour.* 97: 253-272.
- Sachser N. (1998). Of domestic and wild guinea pigs: studies in sociophysiology, domestication, and social evolution. *Sci. Nat.* 85: 307-317.
- Shefferly N. (2004). *Papio anubis*. Animal Diversity Web. Fecha de consulta: agosto, 2021 en [https://animaldiversity.org/accounts/Papio\\_anubis/](https://animaldiversity.org/accounts/Papio_anubis/).
- SurrIDGE AK., Bell DJ., Hewitt GM. (1999). From population structure to individual behaviour: genetic analysis of social structure in the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Biol. J. Linn. Soc.* 68: 57-71.
- Takeda K., Sato S., Sugawara K. (2003). Familiarity and group size affect emotional stress in Japanese Black heifers. *Appl Anim Behav Sci.* 82: 1-11.
- Teh P. (2001). *Dipodomys ordii*. Animal Diversity Web. Fecha de consulta: agosto, 2022 en [https://animaldiversity.org/accounts/Dipodomys\\_ordii/](https://animaldiversity.org/accounts/Dipodomys_ordii/).
- Telfer S., Piernthey SB., Dallas JF., Stewart WA., Marshall F., Gow JL., Lambin X. (2003). Parentage assignment detects frequent and large-scale dispersal in water voles. *Mol. Ecol.* 12: 1939-1949.
- Tennie C., Gilby IC., Mundry R. (2009). The meat-scrap hypothesis: small quantities of meat may promote cooperative hunting in wild chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Behav. Ecol. Sociobiol.* 63: 421-431.
- Tsuji Y., Prayitno B., Nila S., Widayati KA., Suryobroto B. (2015). Diurnal resting site selection and daytime feeding behaviour of wild Malayan flying lemur *Galeopterus variegatus* in Western Java, Indonesia. *Mammal study.* 40: 35-45.
- Vejmělka F., Okrouhlík J., Lövy M., Šaffa G., Nevo E., Bennett NC., Šumbera R. (2021). Heat dissipation in subterranean rodents: the role of body region and social organisation. *Sci. Rep.* 11: 1-17.
- Villafuerte R., Moreno S. (1997). Predation risk, cover type, and group size in European rabbits in Doñana (SW Spain). *Acta Theriol.* 42: 225-230.
- von Bubnoff A. (2005). Bats keep it in the family. *Nature.*
- Wagner AP., Frank LG., Creel S. (2008). Spatial grouping in behaviourally solitary striped hyaenas, *Hyaena hyaena*. *Anim. Behav.* 75: 1131-1142.
- Wheeler JC., Yacobaccio H., Laker J., Cassini M., Borgnia M., Arzamendia Y., ..., Wawrzyk A. (2009). *The Vicuña: The Theory and Practice of Community Based Wildlife Management*. SSBM.
- Whitehead H., Waters S., Lyholm T. (1991). Social organization of female sperm whales and their offspring: constant companions and casual acquaintances. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 29: 385-389.

- Wittemyer G., Getz WM. (2007). Hierarchical dominance structure and social organization in African elephants, *Loxodonta africana*. *Anim. Behav.* 73: 671-681.
- Wolfe R., (2001). The social organization of the free ranging domestic cat (*Felis catus*). PhD dissertation, University of Georgia, Athens. domestic cat (*Felis catus*). PhD dissertation. University of Georgia, Athens.
- Wolovich CK., Feged A., Evans S., Green SM. (2006). Social patterns of food sharing in monogamous owl monkeys. *Am. J. Primatol.* 68: 663-674.
- Wolton RJ., Arak PA., Godfray HC, Wilson RP. (1982). Ecological and behavioral studies of the Megachiroptera at Mount Nimba, Liberia, with notes on Microchiroptera.
- Wu S., Sun NCM., Zhang F, Yu Y., Ades G., Suwal TL., Jiang Z. (2020). Chinese pangolin *Manis pentadactyla* (Linnaeus, 1758). Academic Press. In Pangolins. 49-70.
- Xu L., He C., Shen C., Jiang T., Shi L., Sun K., ..., Feng J. (2010). Phylogeography and population genetic structure of the great leaf-nosed bat (*Hipposideros armiger*) in China. *J. Hered.* 101: 562-572.
- Yamane A., Emoto J., Ota N. (1997). Factors affecting feeding order and social tolerance to kittens in the group-living feral cat (*Felis catus*). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 52: 119-127.
- Yang YJ. (2011). Mating system and kinship of the Formosan leaf-nosed bat. *Hipposideros armiger Terasensis* (Chiroptera, Hipposideridae). National Chung Hsing University.