

Más allá del TEL y de la dislexia: otros trastornos lingüísticos de base genética

Dr. Antonio Benítez Burraco*

* Doctor en Bioquímica y Doctor en Lingüística. Departamento de Filología Española. Área de Lingüística. Facultad de Filología. Universidad de Oviedo. España.

RESUMEN

La identificación y la caracterización estructural y funcional de los genes que aparecen mutados en trastornos cognitivos de carácter hereditario que revisten (en principio) un carácter exclusivamente lingüístico está contribuyendo a una caracterización más precisa en términos moleculares del programa de desarrollo innato responsable de la ontogenia del "órgano del lenguaje". Tradicionalmente este tipo de análisis se han centrado en el denominado trastorno específico del lenguaje (TEL) y en la dislexia, si bien de forma progresiva se han ido describiendo otros trastornos de esta índole. La consideración de las características fenotípicas de los mismos, así como la determinación de las alteraciones estructurales y funcionales que se producen en ellos a nivel del sistema nervioso central, ayuda a evaluar críticamente determinadas cuestiones de interés relacionadas con los trastornos del lenguaje y de la cognición, en particular: 1) la posibilidad de lograr una separación precisa en términos empíricos entre las diversas clases de disfunciones cognitivas y, en particular, entre la cognición general y el lenguaje; 2) la idoneidad que, frente a la caracterización sindrómica, presenta el recurso a los endofenotipos en este tipo de análisis; o 3) el significado real de la comorbilidad que se advierte habitualmente entre esta clase de trastornos. Por otro lado, la consideración de las características estructurales y funcionales de los genes cuya mutación parece ser la causa de este tipo de trastornos sugiere que difícilmente pueden considerarse relacionados exclusivamente con el lenguaje, puesto que sus productos ejercen diversas funciones en distintas zonas del sistema nervioso (y aun del resto del organismo), y en diferentes momentos del desarrollo.

Palabras clave: Lenguaje, biología molecular, síndrome de Landau-Kleffner, epilepsia rolándica, dispraxia verbal, trastorno de los sonidos del habla, disfasia asociada al desarrollo, deleciones cromosómicas, tetralogía de Fallot.

Beyond SLI and dyslexia: other genetically based linguistic impairments

ABSTRACT

The identification and the structural and functional characterization of the genes that turn out to be mutated in cognitive disorders of hereditary character that re-dress (in principle) an exclusively linguistic character is contributing to a more precise characterization in molecular terms of the program of innate development responsible for the ontogenia of the "organ of the language". Traditionally this type of analysis have centred on the specific disorder called of the language (TEL) and on the dyslexia, though of progressive form there have been described other disorders of this nature. The consideration of the phenotypics characteristics of the same ones, as well as the determination of the structural and functional alterations that take place in them to level of the nervous central system, helps to evaluate critically certain questions of interest related to the disorders of the language and of the cognition, especially: 1) The possibility of achieving a precise separation in empirical terms between the diverse classes of cognitive dysfunctions, and, especially, between the general cognition and the language; 2) the suitability that, opposite to the syndromic characterization, he presents the resource to the endofenotipos in this type of analysis; or 3) the royal meaning of the comorbilidad that one warns habitually between this class of disorders. On the other hand, the consideration of the structural and functional characteristics of the genes which mutation seems to be the reason of this type of disorders suggests that difficultly can be considered to be related exclusively by the language, since your products practise diverse in functions in different zones of the nervous system (and even of the rest of the organism, and in different moments of the development.

Key words: Language, molecular biology, Landau-Kleffner syndrome, rolandic epilepsy, speech dyspraxia, speech-sound disorder, familial developmental dysphasia, chromosomal deletions, tetralogy of Fallot.

INTRODUCCIÓN

La consideración de numerosas evidencias de carácter lingüístico, concernientes al modo en que tiene lugar el proceso de adquisición del lenguaje, así como a las propiedades del input lingüístico que lo elicitó y del que depende, ha llevado tradicionalmente a sugerir que la ontogenia lingüística sólo sería posible merced a la existencia de un conocimiento gramatical (más o menos elaborado) de carácter innato, que descansaría sobre un conjunto de mecanismos neuronales cuyo desarrollo se encontraría programado genéticamente.^{1,2} El empeño por conseguir una caracterización lo más exhaustiva posible en términos biológicos del lenguaje en tanto que “órgano cerebral” dedicado al procesamiento de estímulos de naturaleza lingüística pasa (entre otros aspectos) por atender las sugerencias de que resultaría deseable y posible la identificación y la caracterización de los factores genéticos responsables de lo que se ha llegado a describir como el fenotipo lingüístico,³ procediendo de la misma manera que se ha hecho con otros caracteres estructurales o con otros procesos fisiológicos, tanto en el caso del ser humano, como en otras muchas especies. Desde el punto de vista estrictamente genético, la dificultad fundamental que supone llevar a cabo un análisis molecular de este tipo se debe a la necesidad de interpretar correctamente un fenotipo particularmente complejo, que resulta de la interacción no lineal de diversos factores genéticos, epigenéticos, ontogenéticos y ambientales.⁴

La manera más habitual de tratar de soslayar la indeterminación inherente a este complejo escenario genético ha sido la de considerar el lenguaje (y sus alteraciones) como el resultado de una serie de QTLs (*loci* asociados a caracteres cuantitativos que presentan un patrón de segregación mendeliana). El recurso a este tipo de *loci* busca precisamente lograr la detección de múltiples genes que ejercen un efecto relativamente pequeño sobre un determinado carácter.⁵ El resultado de este tipo de análisis es, en todo caso y siempre que resulte exitoso, la identificación de un gen (o de diversos genes) cuya disfunción, bajo determinadas condiciones ambientales y en una población determinada, da lugar al fenotipo estudiado o constituye un factor de riesgo para la aparición del mismo. La estrategia metodológica más habitual para la identificación de estos QTLs es la “clonación posicional”, que busca asociar un determinado fenotipo lingüístico anómalo, cuyo carácter hereditario se ha demostrado por métodos clásicos (estudios de agregación familiar, análisis de gemelos univitelinos y mellizos; análisis de individuos adoptados; estudios de parentesco),⁶ a un fragmento cromosómico concreto, que se desea lo más pequeño posible, el cual poste-

riormente podrá ser secuenciado, con objeto de determinar las características estructurales y funcionales del gen o de los genes contenidos en el mismo: la mutación de alguno de estos genes debería ser la causa (o un componente causal importante) del trastorno lingüístico observado. Para ello se llevan a cabo análisis de ligamiento o de asociación, que tienen por objetivo determinar la coheredabilidad del trastorno lingüístico cuya localización cromosómica desea establecerse con un número suficientemente elevado de marcadores genéticos polimórficos, de los que se conoce su posición sobre el cromosoma.^{7,8} Los *loci* así identificados representan un intervalo de confianza, estadísticamente significativo, de que un gen o varios genes, cuya disfunción puede ser relevante para la aparición del trastorno lingüístico, se encuentren dentro de una determinada región cromosómica, aunque conviene tener presente que:

1. La capacidad resolutoria de este tipo de análisis se correlaciona de forma inversa con el grado de polimorfismo de los *loci* analizados;
2. Que, como se sugería de forma implícita anteriormente y se discutirá más adelante, el valor intrínseco de los resultados obtenidos a partir de los análisis de ligamiento (o de asociación) siempre se hallará condicionado por el efecto del contexto molecular y ontogenético, y, desde luego, por la influencia del ambiente en que se produce el desarrollo del individuo;
3. Que, como quiera que este tipo de análisis parte generalmente de fenotipos anómalos definidos en virtud de los resultados obtenidos en diferentes test psicométricos por parte de los individuos supuestamente afectados por el trastorno, la relevancia de las conclusiones derivadas de los mismos también se halla condicionada por el hecho de que:
 - a) Las tareas evaluadas por esta clase de test pueden implicar en determinados casos para su consecución el reclutamiento de circuitos neuronales que, en principio, difieren de los implicados en el procesamiento lingüístico, lo que distorsionaría el carácter exclusivamente lingüístico del fenotipo de partida (*vid. infra*);
 - b) El carácter anómalo del fenotipo depende básicamente de un umbral establecido artificialmente, que separa diferentes medidas cuantitativas de distintas habilidades lingüísticas;
 - c) La existencia de diferentes subtipos del trastorno puede ser consecuencia exclusivamente de las pruebas empleadas para su diagnóstico (aunque también puede deberse a la existencia de diferentes déficit subyacentes para el trastorno, cada uno con una sintomatología

semejante y un origen genético diferente [*vid. infra* el caso del TEL]); de hecho, se ha llegado a sugerir que los trastornos del lenguaje representan realmente un patrón de desarrollo extremo dentro de la variabilidad inherente a la ontogenia de la capacidad de procesamiento lingüístico, de ahí la sugerencia de que no deberían considerarse categorías discretas definidas en función de una serie de rasgos clínicos, sino más bien como un *continuum*,⁹ que sería el resultado de la interacción de numerosos factores genéticos interdependientes, cada uno con un efecto menor, y de éstos con los factores ambientales, en la línea de lo discutido anteriormente.

Por lo demás, la búsqueda y la caracterización de genes que intervienen en la regulación del desarrollo y del funcionamiento de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento lingüístico se ve complementada por el recurso a otras dos estrategias metodológicas:

1. El análisis de determinadas regiones cromosómicas donde parecen concentrarse los genes relacionados con la cognición y el lenguaje, como es el caso del cromosoma 7,¹⁰ y, sobre todo,
2. El análisis de determinados procesos de reorganización cromosómica que llevan aparejadas alteraciones lingüísticas de diferente naturaleza.

Sea como fuere, hasta la fecha se han descrito diversos síndromes, patologías, afecciones o enfermedades hereditarios en los que, en principio, sólo el lenguaje se ve afectado. En determinados casos ha sido posible identificar a partir de ellos determinados genes que se ha querido relacionar de forma exclusiva con el lenguaje. El ejemplo mejor estudiado es el del trastorno específico del lenguaje (TEL), que se caracteriza por la existencia de un desarrollo ontogénico lingüístico anormal, sin que exista para ello una causa neurológica aparente, un retraso mental o cognitivo general, un problema auditivo o una exposición inadecuada o insuficiente a estímulos lingüísticos durante el desarrollo, como consecuencia de las peculiaridades socioeducativas del medio en el que crece el individuo.^{11,12} Se ha sugerido que el TEL podría ser el resultado de hasta tres déficit diferentes, si bien sólo dos de ellos tendrían una base genética significativa: un déficit en la memoria fonológica a corto plazo, que sería el déficit nuclear del trastorno, y un déficit de naturaleza fundamentalmente morfosintáctica, que podría afectar a algún dispositivo de memoria relevante para el funcionamiento del componente procedimental (computacional o de aplicación de reglas) del lenguaje (en la línea del modelo de pro-

cesamiento lingüístico propuesto por Ullman);¹³ un tercer déficit tendría un carácter eminentemente ambiental y comprometería la capacidad de resolución temporal o de discriminación de determinadas frecuencias.¹⁴⁻¹⁶ Se han logrado identificar diversos QTLs presumiblemente relacionados con distintas variantes del TEL, si bien los resultados más relevantes corresponden por el momento a un subtipo causado por la mutación de un único gen, denominado *FOXP2*, que se ha venido considerando como el “gen del lenguaje” por antonomasia. A nivel celular el producto del gen actúa como un represor transcripcional, que parece intervenir en la regulación de la diferenciación neuronal necesaria para la organización y/o el funcionamiento de determinados circuitos córtico-talamo-estriales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental. No obstante, el gen se expresa también fuera del sistema nervioso central, no sólo durante el desarrollo embrionario, sino también en el estadio adulto, y su mutación da lugar a diversas anomalías, que son a la vez lingüísticas y motoras.¹⁷⁻¹⁹ Como quiera que la afección nuclear de esta variante del TEL parece ser una dispraxia orofacial o, si se quiere, un “trastorno sensorimotor”,^{20,21} lo que contravendría los criterios etiológicos definitorios del trastorno, y como quiera que la secuencia del gen *FOXP2* es normal en la mayoría de los individuos afectados por el TEL, se ha prestado una particular atención a la dilucidación de las causas moleculares de otras formas (“canónicas”, si se quiere) del trastorno. Estas variantes parecen responder al efecto acumulativo de un mayor número de genes de menor importancia y no tanto al de un pequeño número de genes principales;²² hasta la fecha se han logrado identificar diversos QTLs de este tipo relacionados con el TEL.²³⁻²⁶

La dislexia es, por su parte, el otro trastorno lingüístico mejor caracterizado. Se trata de una afección heterogénea que compromete la capacidad de lectura y de deletreo, aunque no otras habilidades cognitivas generales.²⁷ Una vez más, se ha sugerido la existencia de diferentes déficit asociados al trastorno: quizás una incapacidad de procesamiento (y de discriminación) de impulsos sensoriales (lingüísticos o no lingüísticos) de tipo acústico que se suceden a gran velocidad²⁸ o, lo que parece más probable, una disfunción de los circuitos neuronales encargados del procesamiento fonológico.²⁹ Del mismo modo, parece plausible la existencia de diversos subtipos de dislexia, si bien esta tipología emana, de nuevo, de los resultados obtenidos por los individuos afectados por el trastorno en las diferentes pruebas empleadas convencionalmente para determinar la incidencia del mismo,³⁰ aunque se ha sugerido igualmente que las diferencias existentes entre

ellos podrían localizarse a nivel neuronal e incluso genético.³¹ Finalmente, y de forma semejante a lo que ocurría en el caso del TEL, la dislexia parece tener una compleja base genética y ambiental,⁸ habiéndose identificado mediante los oportunos análisis de ligamiento y de asociación hasta nueve regiones cromosómicas potencialmente relacionadas con este trastorno; en determinados casos se han clonado y caracterizado algunos genes candidatos para el mismo, los cuales parecen estar involucrados en la regulación del crecimiento axonal, así como en el control de la migración de determinados tipos neuronales.³²

A continuación se discuten otros trastornos de origen genético, ciertamente menos conocidos, que parecen afectar exclusivamente al lenguaje, prestando una especial atención a las características estructurales y funcionales de los genes presumiblemente afectados en ellos, allí donde ha sido posible aislarlos. La consideración de dichas características busca, en último término, delimitar hasta qué extremo son compartidos los programas genéticos que intervienen en la regulación del desarrollo y de la actividad de los circuitos neuronales responsables de las diferentes tareas cognitivas, incluyendo el lenguaje. Conviene precisar que en la relación que sigue se han dejado deliberadamente al margen las diversas variantes de sordera congénita. Del mismo modo, también se han excluido aquellos trastornos que implican exclusivamente anomalías oromotoras que dificultan o impiden por completo los movimientos articulatorios y, consecuentemente, el habla. Así, por ejemplo, los afectados por una parálisis cerebral pueden ser incapaces de comunicarse verbalmente, pero conservan intactas, no obstante, sus capacidades lingüísticas.³³ De todos modos, conviene tener presente que, como se discutió anteriormente al tratar el caso del gen *FOXP2*, la disfunción de los mecanismos moleculares responsables de la organización y del funcionamiento de los circuitos neuronales que coordinan el procesamiento secuencial de eventos puede manifestarse en determinados casos desde el punto de vista fenotípico no sólo como un déficit exclusivamente motor, sino también como un déficit de índole lingüística. Otro caso igualmente paradigmático en este sentido es el de la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo causado por una expansión anormal del triplete CAG en la secuencia del gen *HD*.³⁴ La proteína patógena da lugar a la destrucción de determinadas poblaciones neuronales del núcleo caudado,³⁴ de forma que, en último término, y como sucedía también presumiblemente con la forma mutada de la proteína *FOXP2*, se ven afectados igualmente determinados circuitos córtico-estriato-corticales relacionados con el componente procedimental del lenguaje.³⁵ Como

se discute a continuación, este tipo de evidencias tendrá importantes implicaciones para la caracterización del modo en que se organiza y funciona el “órgano del lenguaje”.

ANÁLISIS MOLECULAR DE SÍNDROMES QUE PARECEN AFECTAR EXCLUSIVAMENTE AL LENGUAJE

Entre los síndromes que parecen caracterizarse por la existencia exclusiva de una disfunción de tipo lingüístico, pero no cognitivo, destacan los siguientes:

- **El síndrome de Landau-Kleffner.** Se trata de un tipo de afasia adquirida que se manifiesta generalmente como una regresión de las capacidades lingüísticas receptivas y/o expresivas, sin que aparentemente se advierta en los individuos afectados ningún tipo de anomalía neurológica manifiesta, sordera o una disminución de su capacidad cognitiva.³⁶ En términos neurológicos, el síndrome es realmente una encefalopatía epiléptica, que da lugar, por tanto, a una pérdida de la función cerebral que parece afectar exclusivamente al lenguaje.³⁷ En algunos de los aquejados por este trastorno se ha atestiguado la existencia de una disminución del volumen de determinadas áreas corticales, fundamentalmente del área temporal superior de ambos hemisferios (estimada entre un 26% y un 51%), y específicamente, del plano temporal (entre 25% y 63%) y del giro temporal superior (entre 25% y 57%), que son regiones particularmente importantes para el procesamiento lingüístico.³⁸ En al menos la mitad de los individuos afectados, los episodios epilépticos, que cesan con la pubertad, suelen dejar, sin embargo, como secuela diversos trastornos lingüísticos permanentes que consisten, en general, en agnosias receptivas. Hasta la fecha no ha sido posible identificar el gen (o genes) que se ve(n) afectado(s) en este síndrome.
- **La epilepsia rolándica (o silviana) con dispraxia verbal.** Descrita inicialmente por Scheffer *et al.*,³⁹ esta afección se caracteriza, entre otros síntomas, por la presencia de una apraxia oromotora que dificulta la organización y la coordinación de los movimientos necesarios para la articulación, si bien no suele aparecer disartría. Los individuos afectados por este trastorno presentan, asimismo, dificultades leves para la comprensión de determinadas estructuras lingüísticas, aunque sólo en algunas ocasiones se detecta, asimismo, un retraso cognitivo. Sea como fuere, Scheffer *et al.*³⁹ han sugerido que esta variante de epilepsia podría

tratarse de una forma leve del síndrome de Landau-Kleffner, de forma que ambos trastornos constituirían realmente los extremos de un *continuum* del que también formaría parte el denominado síndrome de descargas continuas en pico y onda durante la fase de sueño lento (CSWS, del inglés *continuous spike-and-wave discharges during slow-sleep syndrome*).⁴⁰ Desde el punto de vista genético, Scheffer *et al.*³⁹ habían sugerido que la epilepsia rolándica tendría un patrón de herencia autosómica dominante y que podría estar originada por una expansión anormal de alguno de los tripletes del gen implicado en la misma. Recientemente se ha identificado un gen cuya mutación podría ser la causa de este tipo de epilepsia en algunos individuos.⁴⁰ El paciente concreto a partir del cual se aisló dicho gen presentaba un patrón anormal de desarrollo lingüístico, de forma que el lenguaje estaba ausente por completo a los dos años y medio de edad, mientras que a los diez años manifestaba un retraso severo del habla y un trastorno de la comprensión verbal, que iban acompañados de un cierto retraso mental.⁴⁰ Desde un punto de vista neurofisiológico se detectó en dicho paciente la existencia de EEGs anómalos en la región frontotemporal, así como un hipermetabolismo en la región perisilviana del hemisferio izquierdo.⁴⁰ El gen en cuestión, denominado *SRPX2*, está localizado en Xq21-q22⁴⁰ y codifica una proteína que presenta como característica estructural más destacada la presencia de tres motivos “sushi” consenso y un motivo HYR, los cuales parecen estar relacionados con la interacción proteína-proteína y los procesos de adhesión celular.^{41,42} La proteína codificada por el gen se excreta fuera de la célula,⁴³ si bien se desconoce su función biológica exacta. En el individuo a partir del cual se aisló el gen la mutación crea un lugar adicional de glicosilación, que ocasiona un plegamiento anormal de la proteína y un procesamiento intracelular incorrecto de la misma.⁴⁰ Resulta particularmente interesante el hecho de que la mutación del gen *SRPX2* también es la causante de una variante de polimicrogiria perisilviana bilateral, un trastorno caracterizado habitualmente por un exceso de pequeños giros en el área perisilviana (esto es, en la región formada por las áreas de Broca y Wernicke, situadas en torno a la cisura de Silvio) y una distribución anormal de las capas corticales de la misma, que se ven reducidas a cuatro⁴⁴ y para el que anteriormente se había sugerido la implicación de un *locus* diferente, en concreto Xq28.⁴⁵ Entre los síntomas clínicos más relevantes del trastorno se habían propuesto la

diplejía de los músculos faciales, faríngeos y masticatorios, que vendría acompañada de disartría o de la ausencia de lenguaje hablado, así como la existencia de epilepsia y de un cierto retraso mental, que iría de leve a severo.⁴⁴ En este caso la mutación del gen se localiza en la secuencia de uno de los dominios “sushi”, alterando presumiblemente el normal plegamiento de la proteína, al afectar a uno de los aminoácidos implicados en el establecimiento de un puente disulfuro necesario para la correcta conformación de la misma.⁴⁰ El gen *SRPX2* se expresa fundamentalmente en las neuronas del área rolándica, si bien en el ratón también se ha detectado el transcrito correspondiente al gen ortólogo en otras áreas cerebrales. Tanto en este organismo como en el ser humano, la expresión del gen comienza únicamente tras el nacimiento. Se ha sugerido, en consecuencia, que la proteína *SRPX2* podría estar implicada en la maduración perinatal y postnatal de determinados circuitos del córtex cerebral (incluyendo los implicados en el control del habla),⁴⁰ un proceso particularmente característico, por lo demás, de los primates.⁴⁶ De todos modos, y al igual que sucede en el caso de otros muchos trastornos cognitivos con una base genética, la implicación del gen bien puede caracterizarse como pleiotrópica e indirecta: por un lado, su mutación da lugar, como se ha indicado, a síndromes diferentes; por otro, no todos los pacientes diagnosticados como afectados por un mismo síndrome presentan la misma mutación del gen y, en muchos casos, ni siquiera poseen una versión defectuosa del mismo.

- **La disfasia asociada al desarrollo.** La disfasia asociada al desarrollo descrita por diversos investigadores^{47,48} podría incluirse dentro de la categoría general de los trastornos específicos del lenguaje, puesto que se caracteriza por un retraso específico y bastante acusado en el desarrollo del lenguaje hablado (que en muchos casos está ausente por completo), sin que se observen en los individuos afectados trastornos cognitivos o afectivos adicionales, patologías que puedan comprometer la articulación o la recepción, o anomalías neurofisiológicas. Se ha propuesto la implicación de un gen autosómico dominante en este tipo de disfasia, pero aún no ha sido posible localizarlo.
- **El trastorno de los sonidos del habla (SSD, en inglés *speech-sound disorder*).** Este trastorno resulta bastante frecuente, por cuanto tiene una prevalencia estimada de 15.2% a la edad de tres años y de 3.8% a la de seis.⁴⁹ Si bien resulta particularmente complejo desde el

punto de vista conductual, suele manifestarse habitualmente en forma de errores en la generación de los sonidos del habla, causados por problemas de diversa naturaleza, que afectan la articulación, el procesamiento fonológico y/o el procesamiento lingüístico.⁴⁹ El SSD exhibe una significativa comorbilidad con el TEL y con la dislexia.⁴⁹ En el primer caso, la comorbilidad observada suele ser superior en los niños que presentan un trastorno que afecta fundamentalmente al componente expresivo del lenguaje (38%-62%), en comparación con la que se advierte en aquellos en los que se ve comprometido principalmente el componente receptivo del mismo (6%-21%).⁵⁰ En lo que atañe a la dislexia, este trastorno parece compartir con el SSD determinados déficit cognitivos, como las dificultades para el establecimiento de las representaciones fonológicas, semánticas y morfosintácticas, o las que atañen al procesamiento cognitivo general.⁵¹

El SSD parece tener una base genética,⁵¹ de forma que un *locus* implicado en el trastorno parece corresponderse con 3p12-q13.⁵² De los diversos endofenotipos relacionados con la producción de los sonidos del habla analizados por Stein *et al.*,⁵¹ (memoria fonológica, representación fonológica, articulación, vocabulario receptivo, vocabulario expresivo, capacidad de lectura, capacidad de decodificación y capacidad de comprensión) el ligamiento más significativo fue el que tuvo lugar precisamente entre dicho *locus*, donde se encuentra localizado el gen *ROBO1*, y el endofenotipo de la memoria fonológica, lo que sugiere que en esta región del cromosoma 3 existiría un QTL relevante tanto para la dislexia (*locus* *DYX5*) como para el SSD. Se ha sugerido que la proteína codificada por el gen *ROBO1* intervendría en la regulación del crecimiento de los axones que cruzan de un hemisferio cerebral a otro,^{53,54} aunque la constatación de que en el ratón el gen ortólogo se expresa específicamente en el córtex cerebral y en el tálamo en desarrollo ha llevado a sugerir que la proteína *Robo1* participaría, en particular, en la organización de las proyecciones talamocorticales y de las fibras que proyectan fuera del córtex.⁵⁵ Por otro lado, también se ha constatado la existencia de un ligamiento significativo entre el SSD y la región 15q14, en particular, en lo concerniente a los endofenotipos de la memoria fonológica, la capacidad articulatoria y la función oro-motora del trastorno; dicho *locus* parece estar sujeto además a *imprinting*.⁵⁶ La relevancia de este ligamiento se ve incrementada por el hecho de que la región 15q11-13 se ha asociado también al autismo (*locus* *AUTS4*),⁵⁷ encontrán-

dose además duplicada en 1-3% de los casos de autismo.⁵⁸⁻⁶⁰ Esta duplicación se ha asociado específicamente con un déficit en la conciencia fonológica, con un trastorno de la capacidad de lectura de palabras únicas, con distintos problemas articulatorios, con un trastorno general del lenguaje y con una dispraxia.⁶¹ Por otro lado, la delección de esta misma región cromosómica da lugar a dos trastornos del desarrollo diferentes, pero que comparten con el SSD algunos de sus déficit articulatorios y lingüísticos distintivos, y en los que *imprinting* también resulta crucial: el síndrome de Angelman, que aparece, en general, cuando el fragmento delecionado corresponde al cromosoma materno,⁶² y que se caracteriza, entre otros síntomas, por la ausencia de lenguaje, si bien algunos de los individuos afectados son capaces de aprender y emitir unas pocas palabras aisladas⁶³ y el síndrome de Prader-Willi, causado por la delección del fragmento paterno^{64,65} y entre cuyos síntomas distintivos se encuentran diversas dificultades articulatorias y promotoras,⁶⁶ que suelen ir acompañadas de una reducción de la competencia comunicativa y lectora.⁶⁷ En conjunto, los resultados obtenidos por Stein *et al.*⁵⁶ apuntarían a la existencia de un determinante genético común al SSD, el autismo y los síndromes de Angelman y Prader-Willi, el cual estaría situado en esta región del cromosoma 15. Por el contrario, estos investigadores no han encontrado evidencias de la existencia de un ligamiento significativo entre el SSD y el *locus* *DYX1*, a pesar de que dicho *locus* se encuentra próximo a la región 15q14 y de que se ha asociado a diversos endofenotipos de la dislexia, como la capacidad de lectura de palabras únicas,⁶⁸ la conciencia fonológica,⁶⁹ la capacidad de codificación fonémica,⁷⁰ la capacidad de identificación de palabras^{69,70} o la capacidad de deletreo.⁷⁰

- **El síndrome de la delección del fragmento 22q13.3.** Este síndrome presenta como característica sintomática más significativa un retraso severo en la emergencia del lenguaje, que puede llegar a estar ausente por completo, mientras que la incidencia de otras disfunciones, fundamentalmente de tipo cognitivo, o de dimorfismos, es mucho menor.⁷¹ En casi todos los casos conocidos se ha descrito, asimismo, la existencia de hipotonía⁷² y de anomalías neuroanatómicas menores.⁷³ En uno de los pacientes mejor estudiados hasta la fecha, que presentaba la discrepancia característica del síndrome entre el coeficiente intelectual verbal y el no verbal, Bonaglia *et al.*⁷³ determinaron la existencia de una translocación recíproca y balanceada entre

los cromosomas 12 y 22, la cual interrumpía la secuencia de uno de los intrones del gen *FLJ10659* (*DIP13β*), localizado en 12q24.1, así como la secuencia de uno de los exones del gen *PSAP2* (*SHANK3*), localizado en 22q13.3. El gen *FLJ10659* (*DIP13β*) se expresa en todos los tejidos del sistema nervioso central; se sabe que una proteína afín a la codificada por este gen, la proteína *DIP13α*, regula la actividad de DCC, que interviene en la apoptosis celular,⁷⁴ por lo que se especula que la proteína *DIP13β* podría participar en una ruta de transducción de señales implicada en la regulación del ciclo celular. Sin embargo, es el gen *PSAP2* (*SHANK3*) el que posee un mayor interés, no sólo porque se trata de uno de los tres genes localizados en la región telomérica mínima delecionada en este síndrome,⁷⁵ sino porque presenta la particularidad de que se expresa fundamentalmente en el córtex cerebral y en el cerebelo⁷³ y codifica una proteína estructural localizada en las neuronas postsinápticas implicadas en sinapsis de carácter excitatorio.⁷⁶ El factor *SHANK3* parece desempeñar un papel clave en la formación de la denominada densidad postsináptica (PSD, del inglés, *postsynaptic density*), uno de los principales complejos multiproteínicos presentes en el terminal de las células postsinápticas,⁷⁷ la cual resulta fundamental para la organización estructural y funcional del aparato de recepción de los neurotransmisores de la célula postsináptica⁷⁸ y, por extensión, para la inducción de la plasticidad neuronal y la operatividad de los procesos cognitivos en los animales.^{79,80} El papel regulador que ejerce una proteína como *SHANK3* se explicaría por la capacidad que manifiestan las proteínas de esta clase de promover la unión de los restantes elementos que integran este tipo de multímeros, entre los que se encuentran determinados receptores celulares, ciertas moléculas señalizadoras, proteínas del citoesqueleto celular presentes en las espinas dendríticas y determinadas proteínas específicas, denominadas PSDs.⁸¹ La identificación de nuevas aberraciones cromosómicas que afectan a la secuencia del gen *SHANK3*⁸² ha corroborado la correlación que se había sugerido entre la disfunción del gen y la aparición de trastornos de índole lingüística (que en los nuevos casos descritos coocurrirían con trastornos del espectro autista), pero han puesto de manifiesto, asimismo, el importante papel que desempeñaría a este respecto la dosis génica. Así, mientras que las translocaciones que interrumpen la secuencia del gen y originan, consecuentemente, proteínas no funcionales, dan lugar a la ausencia de lenguaje o a un trastorno lin-

güístico de carácter grave (que suele ir acompañado de autismo y de un retraso mental de leve a moderado), la trisomía parece provocar, en cambio, una ontogenia lingüística notablemente precoz, que se manifiesta, asimismo, mediante un discurso hablado particularmente fluido (en este caso el trastorno del espectro autista diagnosticado es el síndrome de Asperger).⁸²

Se conocen otros casos en los que la dosis génica desempeña un papel preeminente en la aparición de trastornos de carácter lingüístico. Uno de los mejor estudiados es el de la variante del TEL asociada a la mutación del gen *FOXP2*, en el que la reducción de los niveles del transcrito (o transcritos) correspondiente(s) al gen (aunque quizás también la interferencia de la actividad de la proteína silvestre por parte de la mutada)⁸³ compromete de forma sustancial las capacidades lingüísticas (tanto expresivas como receptivas) y oromotoras del individuo heterocigótico para la mutación, mientras que no parece afectar a los restantes procesos ontogenéticos en los que presumiblemente participa el factor *FOXP2*.^{25,84} Del mismo modo, las duplicaciones extensas de la región 7q10-q11.23 dan lugar característicamente a un déficit lingüístico que afecta fundamentalmente al componente expresivo del lenguaje y que suele ir acompañado de distintos problemas articulatorios, pudiendo advertirse en ocasiones un retraso mental leve o moderado.⁸⁵⁻⁸⁷ Los resultados más llamativos a este respecto conciernen a un fragmento de alrededor de 1.5 Mb situado en la región 7q11.23 del cromosoma 7 materno: cuando dicho fragmento aparece duplicado, se advierte la existencia de un retraso particularmente acentuado de la ontogenia lingüística, que suele diagnosticarse como una apraxia verbal ligada al desarrollo y que, consecuentemente, parece afectar en mayor medida al componente expresivo del lenguaje en relación con el receptivo;⁸⁸ en cambio, su deleción da lugar al denominado síndrome de Williams, un trastorno cognitivo caracterizado por una aparente disociación inversa entre la cognición general y el lenguaje, de manera que la primera (fundamentalmente la de tipo espacial) se halla gravemente afectada, mientras que el segundo parece encontrarse intacto.⁸⁹

Por lo demás, y en relación con lo apuntado anteriormente acerca de la correlación que parece existir entre la disfunción de la proteína *SHANK3* y la aparición de determinados trastornos cognitivos, merece la pena señalar el hecho de que esta proteína es capaz, asimismo, de unirse a determinadas neuroquinas,⁹⁰ especialmente si se tiene en cuenta que algunos

de los genes que codifican este tipo de moléculas implicadas en la adhesión celular (y, en particular, los genes *NLGN3* y *NLGN4*) se hallan mutados en determinados individuos autistas o afectados por el síndrome de Asperger.⁹¹

- **La delección de la porción telomérica del brazo pequeño del cromosoma 6.** Esta delección da lugar a un fenotipo característico, que incluye entre sus síntomas distintivos una pérdida auditiva, malformaciones cardíacas, un hipertelorismo, diversas anomalías morfológicas en la región facial, una alteración del normal desarrollo de la porción anterior de la cámara ocular, así como un retraso mental.⁹² Ahora bien, el hallazgo de microdelecciones cada vez más reducidas de esta región ha permitido acotar la zona relevante para el trastorno en términos genotípicos. En particular, Anderlid *et al.*⁹³ han caracterizado fenotípicamente la delección más pequeña identificada hasta la fecha, que afecta únicamente a las 2.1 Mb finales del brazo cromosómico. Al margen de los síntomas habituales en este tipo de delecciones (defecto del tabique atrial, defecto auditivo conductivo en el oído derecho [si bien la capacidad auditiva del izquierdo era normal], hipertelorismo, dismorfia facial, cámara ocular profunda, goniodisgénesis), el individuo que portaba esta microdelección exhibía a los cuatro años y nueve meses de edad un trastorno lingüístico entre moderado y severo (el retraso en el desarrollo del lenguaje era ya evidente desde los dos años), que afectaba principalmente a los componentes pragmático y semántico del mismo, y que se manifestaba fundamentalmente en una incapacidad para comprender adecuadamente conceptos y oraciones, así como diversos problemas para el uso social del lenguaje (sintomáticamente, este individuo presentaba dificultades para sostener la mirada) y determinadas dificultades expresivas, las cuales no estaban motivadas; sin embargo, por problemas articulatorios.⁹³ Resulta particularmente interesante el hecho de que el perfil psicológico y cognitivo de este individuo era normal (evaluado según la escala Leiter-R, que determina las diferentes capacidades cognitivas y el componente no verbal del coeficiente intelectual [Roid y Miller, 1997]). La región delecionada contiene varios genes putativos de función desconocida, así como cinco genes ya caracterizados, todos los cuales se expresan en mayor o menor medida en el cerebro, con la particularidad de que dos de ellos codifican, además, factores transcripcionales de tipo *FOX*. Estos cinco genes serían los siguientes:

1. El gen *FOXF2* es el más interesante en relación con las alteraciones lingüísticas que presenta el individuo caracterizado por Anderlid *et al.*⁹³ Está constituido por sólo dos exones y codifica una proteína de 444 aminoácidos,⁹⁴ que funcionaría como un activador transcripcional;⁹⁵ la proteína se une *in vitro* a los factores transcripcionales generales TBP y TFIIB, habiéndose sugerido que su función *in vivo* sería específicamente la de reclutar a este último durante el proceso de transcripción de determinados genes.⁹⁶ El gen se expresa fundamentalmente en el pulmón y en la placenta,⁹⁷ si bien también se ha localizado su transcrito en el cerebro, así como en el tejido embrionario. Del mismo modo, el gen ortólogo del ratón se expresa durante la embriogénesis en los tejidos mesenquimáticos, el ojo, el oído y el sistema nervioso central.⁹⁸
2. El gen *FOXC1* parece intervenir fundamentalmente en la regulación de determinados procesos relacionados con la formación del segmento ocular anterior, de ahí que su mutación se haya asociado generalmente con diversos tipos de glaucomas y de trastornos del desarrollo de dicho órgano, incluyendo el glaucoma congénito primario, la anomalía de Rieger, la de Axenfeld, la hipoplasia del iris y la iridogoniodisgénesis.^{99,100} De forma semejante a lo que parece suceder en el caso del factor *FOXP2*,⁸³ las distintas mutaciones del gen provocan alteraciones funcionales de diversa naturaleza en la proteína correspondiente, como una disminución de su capacidad de unión al ADN, una reducción de su capacidad de transactivación, una disminución de su estabilidad o una interferencia con su localización nuclear habitual.^{101,102} MacLean *et al.*¹⁰³ han descrito, en particular, una microdelección del cúmulo génico al que pertenece *FOXC1*, situado en 6p25, en la que, al margen de los síntomas característicos en este tipo de delecciones (*vid. supra*), se advertían, asimismo, diversas alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo una hidrocefalia y una hipoplasia del cerebelo, del tronco del encéfalo y del cuerpo caloso, así como un retraso del desarrollo entre leve y moderado.
3. El gen *MKPX* (*DUSP22*) codifica una quinasafosfata de tipo MAP (de *mitogen-activated protein*, proteína activada por mitógeno).¹⁰⁴ Este tipo de fosfatasa con actividad dual interviene, en concreto, en la desfosforilación e inactivación de las quinasas de tipo MAP (MAPK) mediante la desfosforilación de determinados residuos de fosfotirosina y fos-

fotreonina. Las MAPK desempeñan un papel fundamental en la regulación de diversos procesos celulares relacionados con el desarrollo embrionario, así como con la alteración de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celulares en respuesta a diferentes señales ambientales.^{105,106} El gen se expresa en la mayoría de los tejidos corporales, incluyendo el cerebral.¹⁰⁴

4. El gen *IRF4* codifica un factor implicado principalmente en la regulación de la proliferación y la actividad de los linfocitos T y B.^{107,108} Si bien el gen se expresa fundamentalmente en el bazo, la piel y los linfocitos, la proteína correspondiente también se detecta en diversas regiones del cerebro, incluyendo las neuronas del córtex cerebral, las células de Purkinje y las células de la capa molecular cerebelosa, así como en las neuronas del hipocampo y del ventrículo lateral.¹⁰⁹ Precisamente, los ratones *knockout* para el gen *FOXp2* manifiestan, entre otros trastornos, un patrón anormal de desarrollo de la capa molecular del córtex cerebeloso, cuyo grosor es aproximadamente la mitad de lo habitual, debido a una orientación defectuosa y a una morfología anómala de las células de Purkinje.¹¹⁰ La característica fenotípica más relevante asociada a la inactivación del gen en un descenso de la frecuencia de las vocalizaciones ultrasónicas de las crías,¹¹⁰ que desempeñan un papel relevante en la interacción que se produce entre éstas y la madre,¹¹¹ aunque también se observan problemas de carácter motor.¹¹⁰
5. El gen *FLJ11206 (EXOC2)* codifica uno de los elementos integrantes del denominado complejo exocítico, que resulta fundamental para el correcto anclaje de las vesículas exocíticas a las correspondientes estructuras diana de la membrana plasmática. La proteína EXOC2, junto con otras siete de las que componen el complejo, interactúa con la maquinaria celular encargada de la remodelación de la actina del citoesqueleto celular y del transporte de vesículas.¹¹² El gen se expresa en múltiples tejidos, incluyendo el cerebro.¹¹³ Se sabe que la proteína *EXOC2* interactúa con el producto de un gen *DELGEF*, que parece estar relacionado con determinadas formas de sordera.¹¹³

- **El síndrome de la tetralogía de Fallot.** Este síndrome se ha descrito en unos pocos individuos pertenecientes a una misma familia. Con independencia de la presencia de otros síntomas

de carácter no neurológico, este trastorno se caracteriza por la existencia de un retraso cognitivo que afecta fundamentalmente el lenguaje. Su patrón de herencia es autosómico recesivo, habiéndose sugerido que estaría causado por una translocación recíproca que habría afectado a sendas regiones subteloméricas,¹¹⁴ aunque hasta la fecha no ha sido posible identificar los cromosomas implicados, ni, desde luego, los genes que se habrían visto afectados hipotéticamente por la misma.

CONCLUSIONES

La consideración de los síntomas clínicos distintivos de los diferentes trastornos del lenguaje discutidos en el presente trabajo plantea, en último término, la cuestión crucial de si este tipo de patologías reviste realmente un carácter exclusivamente lingüístico o si, por el contrario, dichos trastornos comprometen también otras capacidades cognitivas y/o motoras. Incluso el caso del TEL resulta paradigmático a este respecto;^{12,115} pero especialmente lo es el de la variante de este trastorno asociada a la mutación del gen *FOXP2*, cuya caracterización fenotípica exacta ha sido objeto de controversia a lo largo de veinte años¹⁸ y cuya afección nuclear parece ser, como se apuntaba anteriormente, un "trastorno sensorimotor".^{19,21}

Resulta evidente que a estas dificultades para lograr una separación fenotípica exacta entre los trastornos exclusivamente lingüísticos y los que también implican algún tipo de disfunción cognitiva no son ajenos determinados problemas de índole metodológica y experimental. Así, en particular, los test empleados para la caracterización fenotípica de los individuos afectados implican seguramente, en la práctica, el reclutamiento de otros circuitos neuronales distintos a los que, en principio, se encargan del procesamiento lingüístico, los cuales estarían implicados, por tanto, en la resolución de otras tareas cognitivas. Este reclutamiento de regiones que *a priori* no se consideran implicadas en el procesamiento del lenguaje es, por lo demás, un fenómeno habitual, que se explica por el incremento de la demanda de capacidad de procesamiento computacional que supone cualquier aumento en la complejidad del mensaje que es preciso codificar o decodificar^{38,116} y se advierte, asimismo, durante el aprendizaje de una segunda lengua¹¹⁷ o durante la recuperación funcional que sigue a un daño traumático que afecta a alguna de las áreas "convencionales" del lenguaje.¹¹⁸ Del mismo modo, existen evidencias de que la información que proporcionan las técnicas de neuroimagen que se emplean habitualmente para el análisis *in vivo* de los fenómenos neuronales que

subyacen a las tareas de procesamiento elicítadas por este tipo test podría no corresponderse exactamente con lo que denominamos funciones o componentes funcionales del lenguaje (procesamiento fonológico, sintáctico, etc.), sino únicamente con una representación visual de las mismas.¹¹⁹ Por lo demás, la capacidad resolutoria de este tipo de técnicas tampoco permite esclarecer de forma concluyente si dentro de las áreas que parecen ser multifuncionales existen diferentes tipos celulares o distintos circuitos encargados de procesos lingüísticos específicos. Todas estas cuestiones plantean, en último término, hasta qué punto resulta viable metodológicamente el análisis experimental de la competencia lingüística a través del estudio de la actuación, teniendo en cuenta que en el paso de la una a la otra se encuentran implicados diversos sistemas cognitivos (algunos probablemente aún por descubrir y caracterizar), lo que puede oscurecer indefectiblemente el análisis de la primera si únicamente se empleara la batería de experimentos psicolingüísticos utilizados habitualmente en el estudio de la segunda.¹²⁰

En modo alguno este tipo de problemas puede considerarse baladí, por cuanto el recurso al paradigma de la clonación posicional a la hora de tratar de identificar los genes relacionados con el lenguaje exige idealmente que en los análisis de ligamiento o de asociación se parta de trastornos en los que sólo el lenguaje se vea afectado. Por lo demás, dicho problema se ve acentuado en el caso concreto del lenguaje por la falta de un consenso acerca de su naturaleza biológica exacta (¿un comportamiento exclusivamente grupal propio de seres sociales?, ¿un rasgo específico de la especie humana?, ¿un aspecto más del comportamiento?, ¿una aplicación de la inteligencia social?, ¿un fenómeno social y/o cultural?¹²¹ y, desde luego, acerca de los rasgos fenotípicos del “órgano del lenguaje” que deberían ser objeto de un análisis genético (¿el lenguaje como un todo?, ¿los componentes funcionales del mismo?, ¿la Gramática Universal (chomskyana)?, ¿determinados componentes de la misma?, ¿los componentes del lenguaje no derivados de los sistemas externos?^{122,123}

Por otro lado, no cabe duda de que los intentos por lograr una separación exacta en términos fenotípicos de los trastornos exclusivamente lingüísticos en relación con los que comprometen también otros aspectos de la cognición remite necesariamente al problema de las supuestas disociaciones que se han descrito en numerosos pacientes afectados por diversos tipos de afasia. Se ha sugerido que una revisión rigurosa de las evidencias psicolingüísticas proporcionadas por el análisis de este tipo de individuos llevaría a cuestionar las disociaciones

(completas) que supuestamente existirían entre el módulo lingüístico y los restantes módulos cognitivos y, desde luego, la que se advertiría entre los diferentes subcomponentes del lenguaje, cuyo paradigma ha sido tradicionalmente la disociación entre sintaxis y semántica que tendría lugar en las afasias de Broca y Wernicke.¹²⁴ Parece demostrado que en la gran mayoría de los casos clínicos documentados hasta la fecha en los que se observa una disfunción de la competencia lingüística, dicha disfunción compromete aspectos demasiado generales del lenguaje y no parece afectar de forma exclusiva a ninguna de las entidades gramaticales definidas por los diferentes modelos teóricos desarrollados desde el campo de la Lingüística.¹²⁰ Baste en este sentido, y al margen del caso del TEL comentado anteriormente, un ejemplo particularmente significativo, el del síndrome de Williams, que se ha descrito tradicionalmente como un tipo de retraso cognitivo caracterizado por una aparente disociación inversa entre la cognición general y el lenguaje, de manera que la primera (fundamentalmente la de tipo espacial) se hallaría gravemente afectada, mientras que el segundo parecería encontrarse intacto.⁸⁹ Sin embargo, sucede realmente que la ontogenia lingüística de los afectados por este síndrome difiere de la que es característica en los individuos no afectados, de forma que la frecuencia y la persistencia de los errores de tipo morfológico, deíctico y pragmático es mayor entre los primeros.^{125,126}

Una cuestión relacionada con la anterior y que también resulta especialmente relevante en lo concerniente a la caracterización molecular de los trastornos específicos del lenguaje de carácter hereditario es la de la comorbilidad que en ocasiones se advierte entre este tipo de afecciones, pero también entre ellas y otras que comprometen diversos aspectos de la cognición general. El caso del SSD en relación con el TEL y la dislexia, tal como se describió anteriormente, resulta suficientemente ilustrativo. Pero a su vez, se ha descrito la existencia de una comorbilidad entre estos dos últimos trastornos lingüísticos,¹²⁷ así como entre la propia dislexia y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).^{29,128} De hecho, se ha sugerido que esta comorbilidad se extendería a numerosos trastornos neuropsiquiátricos que se manifiestan en la infancia y que tienen como característica común la existencia de un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (capacidad de lectura, lenguaje, escritura, atención).¹²⁹

En conjunto, los problemas que supone lograr una separación real en términos experimentales entre el fenotipo lingüístico (y sus diferentes alteraciones) y otros fenotipos cognitivos, así como la comorbilidad que se observa entre diversos trastornos

que afectan al lenguaje y a la cognición, plantea dos cuestiones especialmente relevantes.

La primera estriba en las dificultades y confusiones que entraña el análisis biológico del desarrollo y el funcionamiento del “órgano del lenguaje” cuando se parte para ello de una aproximación clínica a su disfunción, es decir, cuando se usan como punto de partida en este tipo de análisis las categorías sindrómicas, entendidas como el resultado de la homogeneización de los trastornos observados en un conjunto de individuos afectados por determinadas disfunciones lingüísticas y en la adscripción de cada paciente a cada uno de las categorías clínicas así definidas.¹³⁰ A este hecho habría que sumar las dificultades metodológicas para la discriminación empírica de las disfunciones estrictamente lingüísticas, a las que se aludió anteriormente. El recurso a los endofenotipos, esto es, a cualquiera de los componentes cuantificables de naturaleza cognitiva, neuroanatómica, neurofisiológica, endocrina o bioquímica, que integran el espacio comprendido entre un determinado proceso cognitivo y los genes,¹³¹ ha contribuido a minimizar este problema, por cuanto permiten obtener conclusiones más “biológicas” acerca de una determinada función cerebral, y, en particular, proporcionan evidencias más directas de las causas genéticas de un determinado trastorno cognitivo. En definitiva, la identificación de los genes implicados en un determinado aspecto de la cognición se simplifica cuando se analizan aspectos concretos del funcionamiento del cerebro, con independencia de que los genes finalmente identificados sólo puedan explicar una pequeña parte de la varianza de la capacidad cognitiva en cuestión.^{132,133} Así, por ejemplo, la comorbilidad que se advierte entre el TEL y la dislexia puede entenderse mejor si se tiene en cuenta que ambos trastornos podrían compartir un déficit subyacente común, a saber, un déficit de la memoria fonológica a corto plazo (y quizás también de la capacidad de resolución temporal).^{16,28,29,134} Del mismo modo, se ha sugerido que también la base genética de ambas afecciones podría ser parcialmente común¹²⁷ y se dispone ya de algunas evidencias moleculares particularmente interesantes al respecto³² como también sucede, por otra parte, en el caso de la dislexia y el SSD, mencionado anteriormente, en relación con el gen *ROBO1*.

La segunda cuestión reviste, ciertamente, un mayor calado y concierne a la circunstancia de que la existencia de procesos fisiológicos comunes o de una base genética parcialmente común entre dos trastornos (y entre dos capacidades cognitivas) no implica, en modo alguno, que el lenguaje no pueda (y deba) caracterizarse como una entidad funcionalmente independiente resultante de un programa de desarrollo

específico de carácter innato. La idea fundamental a este respecto es que los programas que intervienen en el desarrollo y el funcionamiento de los distintos módulos que integran el cerebro no tienen por qué mantener necesariamente una relación jerárquica entre sí, de modo que la existencia de un trastorno lingüístico no tendría por qué deberse necesariamente a la presencia de una disfunción de la cognición; pero, del mismo modo, es concebible que puedan aparecer simultáneamente un déficit lingüístico y uno cognitivo, siempre que el gen afectado pertenezca a los programas, parcialmente solapantes, que regulan el funcionamiento y el desarrollo del “órgano del lenguaje” y de otro “órgano cognitivo” cualesquiera.¹³⁵ De la misma manera, no cabe tratar de establecer una correlación unívoca entre estructuras corticales o subcorticales y determinadas tareas cognitivas, ni desde luego, entre ciertas regiones cerebrales y subcomponentes específicos del lenguaje (o de la Gramática Universal), tal como son postulados por la Lingüística. Lo que parece existir, en cambio, son patrones recurrentes de activación neuronal en respuesta a las demandas de procesamiento de tipo lingüístico, de modo que las diferentes estructuras neuronales que intervienen en el procesamiento lingüístico no lo harían de forma específica, sino que desempeñarían una tarea sustancialmente semejante dentro de sistemas funcionales diferentes.¹³⁶

Por consiguiente, y a la luz de los conocimientos de los que disponemos hoy en día acerca de la biología del cerebro y de las funciones cognitivas, se hace necesario matizar en cierta medida una afirmación como la que servía de introducción a este trabajo, según la cual la adquisición del lenguaje se produce merced a la existencia de un conocimiento gramatical innato que resulta, en último término, de un programa de desarrollo codificado genéticamente. Por un lado, porque, tal como recogen la mayoría de las propuestas actuales acerca de la organización y el funcionamiento del “órgano del lenguaje”, y tal como se discutía anteriormente, la idea de la existencia de estructuras neuronales dedicadas específicamente al procesamiento lingüístico (y, por consiguiente, cualquier tipo de conocimiento lingüístico apriorístico) debe contemplarse con cierta reserva, prefiriéndose la hipótesis de que dicho “órgano” resultaría de la actividad coordinada de circuitos que deben considerarse realmente como subcomponentes de mecanismos computacionales que se emplean en el procesamiento de información de muy diversa naturaleza.^{137,138} De hecho, las propuestas más recientes a este respecto formuladas desde el propio ámbito de la Lingüística¹³⁹⁻¹⁴¹ recogen también este tipo de ideas y se aproximan a lo que podría denominarse un innatismo general,¹⁴² de tal modo que

conciben el lenguaje como un mecanismo de enlace entre los sistemas cognitivos responsables del pensamiento y los sistemas sensorimotrices encargados de la percepción y la generación de gestos orales o manuales. Se sigue defendiendo, no obstante, que determinados aspectos del mismo revestirían un carácter idiosincrásico y derivarían de principios específicos de dominio. Se trataría, en particular, de un sistema computacional capaz de operar de forma recursiva (Longa y Lorenzo, en prensa), aunque también se ha sugerido que esta recursividad podría estar ya presente en otros organismos, aunque en ellos, y a diferencia de lo que sucede en el caso del lenguaje, consistiría en un módulo impenetrable a otros dominios cognitivos, dedicado presumiblemente a la navegación o al forrajeo.¹⁴³

Por otro lado, una caracterización de la facultad del lenguaje como la que se desprende de las consideraciones anteriores limita, en gran medida, el grado en que, en tanto que un carácter innato, el dispositivo de adquisición del lenguaje con el que nacemos dotados puede considerarse como el resultado de la puesta en marcha de un programa codificado genéticamente. La razón fundamental es que en el desarrollo y el funcionamiento del “órgano del lenguaje” resultan también relevantes otros tipos de información “innata” al margen de la que suponen los genes, en particular,

1. la de tipo epigenético,
2. la heredada por vía materna,
3. la que se genera como consecuencia del propio proceso de desarrollo y
4. la que suponen determinados principios y leyes que rigen la autoorganización de los sistemas orgánicos, como:
 - a) principios de arquitectura estructural,
 - b) determinadas restricciones al desarrollo, incluyendo principios de computación eficiente, o
 - c) ciertos principios de análisis de datos, de especial relevancia durante el proceso de adquisición del lenguaje (y que ponen de manifiesto el papel, ciertamente relevante, que desempeñan los mecanismos generales de aprendizaje en el procesamiento de estímulos de carácter lingüístico).^{141,144}

Finalmente, conviene tener presente que, como quiera que según este tipo de propuestas la naturaleza gramatical del sistema computacional específicamente lingüístico se habría reducido al máximo (idealmente habría desaparecido) (Longa y Lorenzo, en prensa), buena parte del hipotético programa genético de desarrollo del “órgano del lenguaje” coinci-

diría con los que intervienen en el desarrollo y el funcionamiento de los sistemas encargados del pensamiento y de la percepción y la motricidad, de cuya puesta en contacto deriva sustancialmente el propio lenguaje, los cuales tendrían, por otro lado, una historia evolutiva mucho más dilatada. Por lo demás, y en relación con el papel que desempeñan específicamente los genes en la emergencia y el funcionamiento de los centros neuronales responsables del lenguaje conviene tener presente que:

- 1) en el proceso están implicados con toda seguridad más de un gen (poligenismo);
- 2) en la mayor parte de los casos el producto de cada gen desempeña funciones diferentes en momentos y lugares distintos del desarrollo, así como en diversos tejidos del organismo adulto (pleiotropismo); y
- 3) en general, la contribución de los genes al fenotipo final es pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes.¹⁴⁵

En definitiva, (y dejando al margen la importancia que también revisten para ello las otras fuentes de información de carácter innato a las que se aludió anteriormente), entender el lenguaje en términos exclusivamente genéticos no estribaría tanto en determinar la existencia de genes implicados exclusivamente en el desarrollo y el funcionamiento de circuitos neuronales dedicados al procesamiento de estímulos lingüísticos, como en diseccionar la naturaleza del programa genético único implicado en el desarrollo de las diversas estructuras neuronales que intervienen en el mismo, el cual estaría integrado por genes que, en la inmensa mayoría de los casos, desempeñan funciones diferentes en momentos y lugares distintos del cerebro (y aun en otras regiones corporales) durante la ontogenia del organismo.

Por otra parte, resulta evidente que los estímulos lingüísticos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del “órgano del lenguaje”, puesto que su ausencia completa impide la consecución de una competencia lingüística plena, lo que ha llevado a sugerir la existencia de un período crítico para el desarrollo de los circuitos neuronales relacionados con el procesamiento lingüístico.¹⁴⁶ Esta capacidad de respuesta de las neuronas del sistema nervioso central a los cambios que tienen lugar en el ambiente con objeto de conseguir un ajuste lo más exacto posible de los circuitos neuronales a las demandas de procesamiento de información generadas por el medio externo en que se desenvuelve el individuo, y que implican su adaptación bioquímica, anatómica y/o fisiológica a los mismos, es lo que se denomina plasticidad.¹⁴⁷ Si bien merced a esta plasticidad, el “órgano del lenguaje” cambia, hasta cierto punto, de

localización anatómica, y se expande y se contrae en función de las modificaciones que se producen en el ambiente lingüístico en que se desarrolla el individuo o en respuesta a los daños físicos producidos en las áreas convencionalmente asociadas al lenguaje, no es menos cierto que su patrón de organización general no depende exclusivamente de dichos estímulos, sino que también lo hace, y de un modo fundamental, del complejo entramado de instrucciones que suponen las moléculas encargadas de regular la dirección del crecimiento de los axones y/o de la propia actividad neuronal autogenerada, como sucede, paradigmáticamente, con las columnas de dominancia ocular;¹⁴⁸ en todo caso, dichas moléculas son, en último término, el producto de la expresión de los genes. Resulta plausible, por consiguiente, la propuesta de que el patrón inicial de organización general y de interconexión de los centros neuronales encargados del procesamiento lingüístico estaría prefijado desde antes del nacimiento (lo que se suele conocer como “anticipación en el desarrollo” o anticipación ontogenética),¹⁴⁹ lo que haría del “órgano del lenguaje” una entidad definida, reconocible y describible en el individuo adulto. Por lo demás, la plasticidad neuronal sólo implica en términos funcionales que una estructura neuronal es modulable por efecto de la experiencia, pero nunca que pueda remodelarse por completo bajo determinadas circunstancias ambientales; asimismo, se trata de un proceso sometido a un control genético particularmente estricto.³¹

En definitiva, una caracterización molecular del lenguaje como la que se ha esbozado a partir de las evidencias que proporciona el análisis de trastornos (específicos) del lenguaje como los caracterizados en el presente trabajo parece sugerir que nacemos dotados de un dispositivo de adquisición del lenguaje (que nos permite alcanzar una competencia para el procesamiento de estímulos de carácter lingüístico en las condiciones bien establecidas por la Lingüística) cuyas propiedades exactas en el estadio adulto dependen de unas propiedades iniciales que son el resultado de un programa de desarrollo innato y, en gran medida, codificado genéticamente, aunque también del modo en que el ambiente lingüístico va remodelando a lo largo de la vida del individuo dichas características iniciales, en el sentido de que, si bien no condicionan la estructura final del “órgano del lenguaje”, sí limitan, en cambio, los posibles itinerarios que puede seguir en su desarrollo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado al amparo del proyecto de investigación “Biolingüística: fundamento

genético, desarrollo y evolución del lenguaje” (HUM2007-60427/FILO), subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia, con financiación parcial FEDER.

REFERENCIAS

1. Chomsky NA. Rules and Representations. Oxford: Basil Blackwell; 1980.
2. Chomsky NA. Knowledge of language: its nature, origin and use. New York: Prager; 1986.
3. Jenkins L. Biolingüística. Madrid: Cambridge University Press; 2002.
4. Pigliucci M. Phenotypic plasticity: beyond nature and nurture. Baltimore: John Hopkins University Press; 2001.
5. Risch N, Merikangas KR. The future of genetic studies of complex human diseases. Science 1996; 273: 1516-7.
6. Stromswold K. Genetics of spoken language disorders. Hum Biol 1998; 70: 293-320.
7. Cardon DVM, Bell JL. Association study designs for complex diseases. Nat Rev Genet 2001; 2: 91-9.
8. Francks C, MacPhie IL, Monaco AP. The genetic basis of dyslexia. Lancet Neurol 2002; 1: 483-90.
9. Leonard LB. Specific language impairment as a clinical category. Lang Speech Hear Serv Schools 1991; 22: 66-8.
10. Ramsay M. Communication genes clustered on 7q31. Mol Med Today 2000; 6: 380-1.
11. Bishop DVM, Leonard L. Speech and language impairments in children: causes, characteristics, intervention and outcome. Oxford: Oxford Psychology Press; 2001.
12. Leonard LB. Children with specific language impairment. Boston: MIT Press; 2002.
13. Ullman MT. The declarative/procedural model of lexicon and grammar. J Psycholinguist Res 2001; 30: 37-69.
14. Bishop DVM, Bishop SJ, Bright P, James C, Delaney T, Tallal P. Different origin of auditory and phonological processing problems in children with language impairment: evidence from a twin study. J Speech Lang Hear Res 1999; 42: 155-68.
15. Bishop DVM. The role of genes in the etiology of specific language impairment. J Commun Disord 2002; 35: 311-28.
16. Newbury DF, Bishop DV, Monaco AP. Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory. Trends Cogn Sci 2005; 9: 528-34.
17. Marcus GF, Fisher SE. FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language? Trends Cogn Sci 2003; 7: 257-62.
18. Benítez-Burraco A. FOXP2: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. Rev Neurol 2005; 40: 671-82.
19. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. Nat Rev Neurosci 2005; 6: 131-8.
20. Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. Behavioral analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. Brain 2002; 125: 452-64.
21. Shriberg LD, Ballard KJ, Tomblin JB, Duffy JR, Odell KH, Williams CA. Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7,13 translocation affecting FOXP2. J Speech Lang Hear Res 2006; 49: 500-25.
22. Bishop DVM. Genetic and environmental risks for specific language impairment in children. Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci 2001a; 356: 369-80.
23. Bartlett CW, Flax JF, Logue MW, Vieland VJ, Bassett AS, Tallal P, et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. Am J Hum Genet 2002; 71: 45-55.
24. SLI Consortium. A genome-wide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment. Am J Hum Genet 2002; 70: 384-98.
25. Fisher SE, Lai CS, Monaco AP. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. Annu Rev Neurosci 2003; 26: 57-80.
26. SLI Consortium. Highly significant linkage to the SLI1 locus in an expanded sample of individuals affected by specific language impairment. Am J Hum Genet 2004; 74: 1225-38.

27. Shaywitz BA, Fletcher J, Shaywitz SE. Defining and classifying learning disabilities and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1995; 10: S50-S57.
28. Temple E, Poldrack RA, Protapapas A, Nagarajan S, Salz T, Tallal P, et al. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 13907-12.
29. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, et al. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 2636-41.
30. Olson RK, Forsberg H, Wise B. Genes, environment, and the development of orthographic skills. En: Berninger VW (ed.). *The varieties of orthographic knowledge, I: theoretical and developmental issues*. Dordrecht: Kluwer; 1994, p. 27-71.
31. Ramus F. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist. *Cognition* 2006; 101: 247-69.
32. Benítez BA. Bases moleculares de la dislexia. *Revista de Neurología* 2007a; 45.
33. Bishop DVM, Brown BB, Robson J. The relationship between phoneme discrimination, speech production, and language comprehension in cerebral-palsied individuals. *J Speech Lang Hear Res* 1990; 33: 210-9.
34. Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease: seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 533-40.
35. Benítez BA. La enfermedad de Huntington: fundamentos moleculares e implicaciones para una caracterización de los mecanismos neuronales responsables del procesamiento lingüístico. *Revista de Neurología* (en prensa).
36. Ansink BJJ, Sarphatie H, Van Dongen HR. The Landau-Kleffner syndrome: case report and theoretical considerations. *Neuropediatrics* 1989; 20: 170-2.
37. McVicar KA, Shinnar S. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 144-9.
38. Martin RC. Language processing: functional organization and neuroanatomical basis. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 55-89.
39. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38: 633-42.
40. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1195-1207.
41. Callebaut I, Gilges D, Vigon I, Moron JP. HYR, an extracellular module involved in cellular adhesion and related to the immunoglobulin-like fold. *Protein Sci* 2000; 9: 1382-90.
42. O'Leary JM, Bromek K, Black GM, Uhrinova S, Schmitz C, Wang X, et al. Backbone dynamics of complement control protein (CCP) modules reveals mobility in binding surfaces. *Protein Sci* 2004; 13: 1238-50.
43. Kurosawa H, Goi K, Inukai T, Inaba T, Chang KS, Shinjyo T, et al. Two candidate downstream target genes for E2A-HLF. *Blood* 1999; 93: 321-32.
44. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet* 1993; 341: 608-12.
45. Villard L, Nguyen K, Cardoso C, Martin CL, Weiss AM, Sifry-Platt M, et al. A locus for bilateral perisylvian polymicrogyria maps to Xq28. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1003-8.
46. Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003; 143: S35-S45.
47. Gopnik M. Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature* 1990; 344: 715.
48. Billard C, Toutain A, Loisel M-L, Gillet P, Barthez M-A, Maheut J. Genetic basis of developmental dysphasia: report of eleven familial cases in six families. *Genet Counsel* 1994; 5: 22-33.
49. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *J Speech Lang Hear Res* 1999; 42: 1461-81.
50. Shriberg LD, Austin D. Comorbidity of speech-language disorder: Implications for a phenotype marker for speech delay. En: Paul R (ed.). *Exploring the speech/language connection*. Baltimore: Brookes; 1998, p. 73-118.
51. Stein CM, Schick JH, Taylor HG, Shriberg LD, Millard C, Kundtz-Kluge A, et al. Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 283-97.
52. Nopola-Hemmi J, Myllyluoma B, Haltia T, Taipale M, Ollikainen V, Ahonen T, et al. A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *J Med Genet* 2001; 38: 658-64.
53. Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund R, Nopola-Hemmi J, Kaariainen H, et al. The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet* 2005; 1: e50.
54. McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Breakthroughs in the search for dyslexia candidate genes. *Trends Mol Med* 2006; 12: 333-41.
55. Bagri A, Marin O, Plump AS, Mak J, Pleasure SJ, Rubenstein JLR, et al. Slit proteins prevent midline crossing and determine the dorsoventral position of major axonal pathways in the mammalian forebrain. *Neuron* 2002; 33: 233-48.
56. Stein CM, Millard C, Kluge A, Miscimarra LE, Cartier KC, Freebairn LA, et al. Speech sound disorder influenced by a locus in 15q14 region. *Behav Genet* 2006; 36: 858-68.
57. Shao Y, Cuccaro ML, Hauser ER, Raiford KL, Menold MM, Wolpert CM, et al. Fine mapping of autistic disorder to chromosome 15q11-q13 by use of phenotypic subtypes. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 539-48.
58. Cook EH, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928-34.
59. Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, Crawford EC, Skinner SA, Cuccaro M, et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 1998; 76: 327-36.
60. Filipek PA, Juranek J, Smith M, Mays LZ, Ramos ER, Bocian M, et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. *Ann Neurol* 2003; 53: 801-4.
61. Boyar FZ, Whitney MM, Lossie AC, Gray BA, Keller KL, Stalker HJ, et al. A family with a grandmaternally derived interstitial duplication of proximal 15q. *Clin Genet* 2001; 60: 421-30.
62. Kishino T, Lalande M, Wagstaff J. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. *Nature Genet* 1997; 15: 70-3.
63. Alvares RL, Downing SF. A survey of expressive communication skills in children with Angelman syndrome. *Am J Speech Lang Pathol* 1998; 7: 14-24.
64. Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, Black M, Brown MG, Budden S, et al. Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 1990; 35: 333-49.
65. Robinson WP, Bottani A, Yagang X, Balakrishnan J, Binkert F, Machler M, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical investigations of Prader-Willi syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1219-34.
66. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 1997; 68: 433-40.
67. Butler MG, Bittel DC, Kibiriyeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004; 113: 565-73.
68. Grigorenko EL, Wood FB, Meyer MS, Hart LA, Speed WC, Shuster A, et al. Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 27-39.
69. Wigg KB, Couto JM, Feng Y, Anderson B, Cate-Carter TD, Macciardi F, et al. Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1111-21.
70. Chapman NH, Igo RP, Thomson JB, Matsushita M, Brkanac Z, Holzman T, et al. Linkage analysis of four regions previously implicated in dyslexia: confirmation of a locus on chromosome 15q. *Am J Med Genet* 2004; 131B: 67-75.
71. Prasad C, Prasad AN, Chodirker BN, Lee C, Dawson AK, Jocelyn LJ, et al. Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype. *Clin Genet* 2000; 57: 103-9.

72. Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 101: 91-9.
73. Bonaglia MC, Giorda R, Borgatti R, Felisari G, Gagliardi C, Selicorni A, et al. Disruption of the ProSAP2 gene in a t(12;22)(q24.1;q13.3) is associated with the 22q13.3 deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 261-8.
74. Liu J, Yao F, Wu R, Morgan M, Thorburn A, Finley RL, et al. Mediation of the DCC Apoptotic Signal by DIP13a. *J Biol Chem* 2002; 277: 26281-5.
75. Bonaglia MC, Giorda R, Mani E, Aceti G, Anderlid, B-M, et al. Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome. *J Med Genet* 2006; 43: 822-8.
76. Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, et al. Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet* 2003; 40: 575-84.
77. Banker G, Churchill L, Cotman CW. Proteins of the postsynaptic density. *J Cell Biol* 1974; 63: 456-65.
78. Ziff EB. Enlightening the postsynaptic density. *Neuron* 1997; 19: 1163-74.
79. Grant SG, Marshall MC, Page KL, Cumiskey MA, Armstrong JD. Synapse proteomics of multiprotein complexes: en route from genes to nervous system diseases. *Hum Mol Genet* 2005; 14: R225-R234.
80. Pocklington AJ, Cumiskey M, Armstrong JD, Grant SG. The proteomes of neurotransmitter receptor complexes form modular networks with distributed functionality underlying plasticity and behaviour. *Mol Syst Biol* 2006; 2: 2006-23.
81. Naisbitt S, Kim E, Tu JC, Xiao B, Sala C, Valtschanoff J, et al. Shank, a novel family of postsynaptic density proteins that binds to the NMDA receptor/PSD-95/GKAP complex and cortactin. *Neuron* 1999; 23: 569-82.
82. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genet* 2007; 39: 25-7.
83. Vernes SC, Nicod J, Elahi FM, Coventry JA, Kenny N, Coupe AM, et al. Functional genetic analysis of mutations implicated in a human speech and language disorder. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 3154-67.
84. Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A novel forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001; 413: 519-23.
85. Tan-Sindhunata G, Castedo S, Leegte B, Mulder I, van der Veen A, van der Hout AH, et al. Molecular cytogenetic characterization of a small, familial supernumerary ring chromosome 7 associated with mental retardation and an abnormal phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 92: 147-52.
86. Velagaleti GV, Jalal SM, Kukulich MK, Lockhart LH, Tonk VS. De novo supernumerary ring chromosome 7: first report of a non-mosaic patient and review of the literature. *Clin Genet* 2002; 61: 202-6.
87. Lichtenbelt KD, Hochstenbach R, van Dam WM, Eleveld MJ, Poot M, Beemer FA. Supernumerary ring chromosome 7 mosaicism: case report, investigation of the gene content, and delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 2005; 132A: 93-100.
88. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, del Campo M, Bamforth S, et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005; 353: 1694-701.
89. Bellugi U, Lichtenberger L, Mills D, Galaburda A, Korenberg JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci* 1999; 22: 197-207.
90. Meyer G, Varoqueaux F, Neeb A, Oschlies M, Brose N. The complexity of PDZ domain-mediated interactions at glutamatergic synapses: a case study on neuroligin. *Neuropharmacology* 2004; 47: 724-33.
91. Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34: 27-9.
92. Davies AF, Mirza G, Sekhon G, Turnpenny P, Leroy F, Speleman F, et al. Delineation of two distinct 6p deletion syndromes. *Hum Genet* 1999; 104: 64-72.
93. Anderlid BM, Schoumans J, Hallqvist A, Stahl Y, Wallin A, Blennow E, et al. Cryptic subtelomeric 6p deletion in a girl with congenital malformations and severe language impairment. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 89-92.
94. Blixt A, Mahlapuu M, Bjursell C, Darnfors C, Johannesson T, Enerback S, et al. The two-exon gene of the human forkhead transcription factor FREAC-2 (FKHL6) is located at 6p25.3. *Genomics* 1998; 53: 387-90.
95. Hellqvist M, Mahlapuu M, Samuelsson L, Enerback S, Carlsson P. Differential activation of lung-specific genes by two forkhead proteins, FREAC-1 and FREAC-2. *J Biol Chem* 1996; 271: 4482-90.
96. Hellqvist M, Mahlapuu M, Blixt A, Enerback S, Carlsson P. The human forkhead protein FREAC-2 contains two functionally redundant activation domains and interacts with TBP and TFIIIB. *J Biol Chem* 1998; 273: 23335-43.
97. Pierrou S, Hellqvist M, Samuelsson L, Enerback S, Carlsson P. Cloning and characterization of seven human forkhead proteins: binding site specificity and DNA bending. *EMBO J* 1994; 13: 5002-12.
98. Aitola M, Carlsson P, Mahlapuu M, Enerback S, Pelto-Huikko M. Forkhead transcription factor FoxF2 is expressed in mesodermal tissues involved in epithelio-mesenchymal interactions. *Dev Dyn* 2000; 218: 136-49.
99. Nishimura D, Swiderski RE, Alward WLM, Searby CC, Patil SR, Bennet SR, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nature Genet* 1998; 19: 140-7.
100. Nishimura D, Searby CC, Alward WL, Walton D, Craig JE, Mackey DA, et al. A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 364-72.
101. Saleem RA, Banerjee-Basu S, Berry FB, Baxevanis AD, Walter MA. Analyses of the effects that disease-causing missense mutations have on the structure and function of the winged-helix protein FOXC1. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 627-41.
102. Saleem RA, Banerjee-Basu S, Berry FB, Baxevanis AD, Walter MA. Structural and functional analyses of disease-causing missense mutations in the forkhead domain of FOXC1. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2993-3005.
103. MacLean K, Smith J, St. Heaps L, Chia N, Williams R, Peters GB, et al. Axenfeld-Rieger malformation and distinctive facial features: clues to a recognizable 6p25 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 132A: 381-5.
104. Shen Y, Luche R, Wei B, Gordon ML, Diltz CD, Tonks NK. Activation of the Jnk signaling pathway by a dual-specificity phosphatase, JSP-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13613-8.
105. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* 2001; 410: 37-40.
106. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001; 22: 153-83.
107. Grossman A, Mittrucker H-W, Nicholl J, Suzuki A, Chung S, Antonio L, et al. Cloning of human lymphocyte-specific interferon regulatory factor (hLSIRF/hIRF4) and mapping of the gene to 6p23-p25. *Genomics* 1996; 37: 229-33.
108. Mittrucker H-W, Matsuyama T, Grossman A, Kundig TM, Potter J, Shahinian A, et al. Requirement for the transcription factor LSIRF/IRF4 for mature B and T lymphocyte function. *Science* 1997; 275: 540-3.
109. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, SkloUhlen M. Antibody-based protein atlas for expression and localization profiles in various normal human tissues and cancers. Royal Institute of Technology. School of Biotechnology. Stockholm (Sweden). http://www.proteinatlas.org/tissue_profile.php?antibody_id=HPA002038 (consulta 03-09-07), 2007.
110. Shu W, Cho J, Jiang Y, Zhang M, Weisz D, Elder GA, et al. Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9643-8.
111. Branchi I, Santucci D, Alleva E. Ultrasonic vocalization emitted by infant rodents: a tool for assessment of neurobehavioral development. *Behav Brain Res* 2001; 125: 49-56.
112. Moskalenko S, Tong C, Rosse C, Mirey G, Formstecher E, Daviet L, et al. Ral GTPases regulate exocyst assembly

- through dual subunit interactions. *J Biol Chem* 2003; 278: 51743-8.
113. Sjolinder M, Uhlmann J, Ponstingl H. DelGEF, a homologue of the Ran guanine nucleotide exchange factor RanGEF, binds to the exocyst component Sec5 and modulates secretion. *FEBS Lett* 2002; 532: 211-5.
114. Lammer EJ, Scholes T, Abrams L. Autosomal recessive tetralogy of Fallot, unusual facies, communicating hydrocephalus, and delayed language development: a new syndrome? *Clin Dysmorph* 2001; 10: 9-13.
115. Joanisse M, Seidenberg M. Specific language impairment: a deficit in grammar or processing. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 240-7.
116. Pulvermüller F. A brain perspective on language mechanisms: from discrete neuronal ensembles to serial order. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 85-111.
117. Dehaene S, Dupoux E, Mehler J, Cohen L, Perani D, van de Moortele P-F, et al. Anatomical variability in the cortical representation of first and second languages. *Neuroreport* 1997; 17: 3809-15.
118. Thomas C, Altenmüller E, Marchmann G, Kahrs J, Dichgans J. Language processing in aphasia: changes in lateralization patterns during recovery reflect cerebral plasticity in adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 86-97.
119. Kosik KS. Beyond phrenology, at last. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 234-9.
120. Newmeyer FJ. Genetic dysphasia and linguistic theory. *J Neurolinguistics* 1997; 10: 47-73.
121. Botha RP. Discussing the evolution of the assorted beasts called language. *Lang Commun* 2000; 20: 149-60.
122. Botha RP. How much of language, if any, came about in the same sort of way as the brooding chamber in snails? *Lang Commun* 2001; 21: 225-43.
123. Botha RP. Did language evolve like the vertebrate eye? *Lang Commun* 2002; 22: 131-58.
124. Kaan E, Swaab TY. The brain circuitry of syntactic comprehension. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 350-6.
125. Bellugi U, Losh M, Reilly J, Anderson D. Excessive Use of Linguistically Encoded Affect: Stories from Young Children with Williams Syndrome (Technical Report CND-9801). University of California: Center for Research in Language, Project in Cognitive and Neural Development; 1998.
126. Lichtenberger L, Bellugi U. The intersection of spatial cognition and language in Williams syndrome. *Soc Cognit Neurosci Abstr* 1998; 80: 68.
127. Bishop DVM. Genetic influences on language impairment and literacy problems in child. *J Child Psychol Psychiatry* 2001b; 42: 189-98.
128. Purvis KL, Tannock R. Language abilities in children with attention deficit hyperactivity disorder, reading disabilities, and normal controls. *J Abnorm Child Psychol* 1997; 25: 133-44.
129. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 57-87.
130. Caramazza A, McCloskey M. The case for single patient studies. *Cogn Neuropsychol* 1998; 5: 517-28.
131. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 113-9.
132. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: Search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21: 102-5.
133. Almasy I, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: Rationale and study design. *Am J Med Genet* 2001; 105: 42-4.
134. Tallal P, Sainburg R, Jernigan T. The neuropathology of developmental dysphasia: Behavioral, morphological, and physiological evidence for a pervasive temporal processing disorder. *Read Writ* 1991; 3: 363-77.
135. Marcus GF. Cognitive architecture and descent with modification. *Cognition* 2006; 101: 443-65.
136. Lorenzo G. El vacío sexual, la tautología natural y la promesa minimalista. Madrid: Antonio Machado Libros; 2006.
137. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
138. Marcus GF. The Birth of the Mind. How a Tiny Number of Genes Creates the Complexities of Human Thought. New York: Basic Books; 2004.
139. Chomsky NA. The Minimalist Program. Cambridge: MIT Press; 1995.
140. Chomsky NA. Minimalist inquiries: The Framework. En: Martin R, Michaels D, Uriagereka J (eds.). Step by Step. Papers in Minimalist Syntax in Honor of Howard Lasnik. Cambridge: MIT Press; 2000: 89-155.
141. Chomsky NA. Three Factors in Language Design. *Linguistic Inquiry* 2005; 36: 1-22.
142. O'Grady W. The radical middle: nativism without Universal Grammar. En: Doughty CJ, Long MH (eds.). Handbook of second language acquisition. Malden: Blackwell; 2003, p. 43-62.
143. Hauser MD, Chomsky N, Fitch WT. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* 2002; 298: 1569-79.
144. Chomsky NA. Beyond explanatory adequacy. Cambridge: MIT Press; 2001.
145. Benítez BA. Genes y lenguaje. *Teorema* 2007b; 26: 37-71.
146. Lust B. Child Language: Acquisition and Growth. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
147. Kaufmann WE, Worley PF. Neural Activity and Immediate Early Gene Expression in the Cerebral Cortex. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1999; 5: 41-50.
148. Katz LC, Crowley JC. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 34-42.
149. Balaban E. Cognitive developmental biology: history, process and fortune's wheel. *Cognition* 2006; 101: 298-332.

Recibido: Octubre 26, 2007.
Aceptado: Diciembre 21, 2007.