

Aspectos moleculares de las enfermedades metabólicas que conllevan trastornos del lenguaje[†]

Dr. Antonio Benítez Burraco*

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

RESUMEN

La caracterización molecular de diversas enfermedades metabólicas que cuentan entre sus síntomas distintivos con trastornos de índole lingüística está contribuyendo a una mejor comprensión del efecto que ejerce el contexto molecular y ontogenético sobre el desarrollo y el funcionamiento del “órgano del lenguaje” y, por extensión, del cerebro. El componente etiológico principal de este tipo de afecciones resulta particularmente heterogéneo, por cuanto están causadas por alteraciones de diversa naturaleza y alcance de (i) la homeostasis de determinadas moléculas reguladoras (en particular, la de hormonas relevantes para la función cerebral), (ii) el metabolismo de diferentes elementos y compuestos (azúcares, creatina, carnitina, lípidos, azufre, ácidos orgánicos o aminoácidos) o (iii) el normal funcionamiento de diferentes procesos celulares (fundamentalmente, el almacenamiento lisosomal y la actividad mitocondrial, especialmente de la de carácter respiratorio). En último término, la disfunción metabólica compromete el desarrollo y la actividad normales de diversas estructuras neuronales, de modo que las alteraciones estructurales y funcionales a nivel del sistema nervioso central se correlacionan satisfactoriamente con las disfunciones lingüísticas y cognitivas. El paradigma de la clonación funcional ha permitido identificar y caracterizar los genes implicados en la mayoría de estos trastornos metabólicos, contribuyendo a incrementar de este modo nuestro conocimiento acerca del programa de desarrollo innato que interviene en la ontogenia del “órgano del lenguaje” y del resto de los módulos que conforman el cerebro.

Palabras clave: Biología molecular, clonación funcional, cognición, lenguaje, trastornos metabólicos.

Molecular characterization of metabolic diseases in which language impairment is a prominent symptom

ABSTRACT

Molecular characterization of metabolic diseases in which language impairment is a prominent symptom decisively contributes to a better understanding of the effect of the molecular and ontogenetic context on the development of the language organ. Main etiological feature in these diseases is actually diverse, as it may be disturbed (i) hormone homeostasis; (ii) sugar, creatine, carnitine, lipid, sulphur, organic acid, or aminoacid metabolism; (iii) different cellular processes (lysosomal storage and mitochondrial function). Metabolic disturbances ultimately lead to structural and functional anomalies in different brain regions, which positively correlate with the linguistic and cognitive impairments. Functional cloning has greatly helped to identify genes involved in such metabolic diseases, and so to a better understanding of the innate programme involved in the development of the linguistic module.

Key words: Cognition, functional cloning, language, metabolic diseases, molecular biology.

Correspondencia: Dr. Antonio Benítez Burraco

Departamento de Filología Española, Área de Lingüística. Facultad de Filología. Campus de Humanidades “El Milán”. Universidad de Oviedo 33011 Oviedo. C/ Los Galindos, 2, 41410-Carmona. Tel.: 6099-67099

Correo electrónico: abenitez@us.es/abenbur@telefonica.net

[†]“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”.

INTRODUCCIÓN

La caracterización del lenguaje como un fenómeno biológico se ha llevado a cabo siguiendo fundamentalmente dos itinerarios prospectivos diferentes, aunque necesariamente complementarios. Por un lado, se ha prestado una particular atención a la dilucidación de las características estructurales y funcionales de lo que ha venido en llamarse el “órgano del lenguaje”,¹ merced fundamentalmente a los análisis neuroanatómicos y conductuales individualizados de pacientes disfásicos y a la utilización de técnicas de análisis no invasivas (PET, fMRI, ERPs, EEG, MEG). La conclusión más significativa a este respecto ha sido la constatación de la inexistencia de una correlación plenamente concluyente entre la organización funcional del cerebro y una especialización histológica correlativa. Lo que parece existir, en cambio, son patrones recurrentes de activación neuronal en respuesta a las demandas de tipo lingüístico, de tal manera que se ha propuesto que en la organización del cerebro existiría una modularidad fisiológica o funcional, de ahí la metáfora del “órgano del lenguaje”. Este módulo (funcional) lingüístico cambiaría, hasta cierto punto, de localización anatómica, y se expandiría y se contraería durante el desarrollo del individuo, en respuesta a los daños físicos producidos en las supuestas áreas convencionalmente asociadas al lenguaje, así como en función de las modificaciones que tienen lugar en las condiciones ambientales (lingüísticas) en que se desenvuelve dicho individuo. Por consiguiente, lo específicamente lingüístico en términos neuronales sería el programa de interconexión único que pone en relación diversas estructuras neuronales que, lejos de erigirse en sistemas autónomos encargados de la resolución de tareas lingüísticas específicas, constituyen más bien subcomponentes de mecanismos de computación que se emplean en el procesamiento de información y en la resolución de tareas de muy diversos tipos, incluidas las relacionadas con el lenguaje.²

Por otro lado, y atendiendo a evidencias procedentes fundamentalmente del análisis de las lenguas naturales y de su proceso de adquisición, se ha venido sugiriendo desde el propio ámbito de la Lingüística que el lenguaje tendría un carácter innato, es decir, que su adquisición sólo sería posible merced a un conocimiento gramatical a priorístico que sería el resultado de la actividad de determinados circuitos neuronales cuyo desarrollo se encontraría programado genéticamente.^{3,4} Ciertamente, la controversia generada por esta hipótesis entre los propios lingüistas (aunque también entre los especialistas de otras áreas) ha llevado a desarrollar escenarios alternativos, esta vez de carácter eminentemente funcionalista, en el sentido de que sugieren,

en la línea de lo apuntado anteriormente, que los circuitos neuronales desempeñan realmente tareas que son sustancialmente las mismas, aunque al mismo tiempo presentan la capacidad de integrarse en sistemas funcionales de diferente naturaleza, uno de los cuales sería el lenguaje.^{2,5} Las propuestas más recientes del propio Chomsky⁶⁻⁸ reflejan también este tipo de ideas, puesto que conciben el lenguaje como una suerte de interfaz entre los dispositivos responsables de la percepción y la motricidad, y los sistemas cognitivos responsables del pensamiento; en consecuencia, lo específicamente lingüístico se habría visto reducido notablemente y consistiría quizás tan sólo en la capacidad novedosa de que el sistema computacional opere de forma recursiva.

Sea como fuere, y en tanto que el lenguaje se desarrolla y permanece como una entidad definida (y definible), reconocible y describible en el individuo adulto, resulta plausible que el patrón inicial de organización general de los centros neuronales implicados en el procesamiento lingüístico esté prefijado desde antes del nacimiento,⁹ de modo que dicho patrón no dependa exclusivamente de la experiencia, sino también del modo en que determinadas moléculas señalizadoras y la propia actividad neuronal autogenerada regulan la migración neuronal, el crecimiento de axones y dendritas, y el establecimiento de un patrón general de interconexión sináptica (aunque este patrón tendría un carácter tan general [“las neuronas del tipo X han de conectarse con las de la clase Y”] que es poco probable que acabase surgiendo una arquitectura neuronal plenamente operativa, de ahí la importancia crucial que revisten los estímulos externos).¹⁰ Resulta evidente que en relación con esta “anticipación en el desarrollo” o “anticipación ontogenética”,⁹ los genes desempeñan un papel fundamental, de ahí el interés reciente por identificar y caracterizar estructural y funcionalmente los factores genéticos que parecen estar relacionados con diversos síndromes, enfermedades, patologías o afecciones hereditarias en las que el lenguaje se ve afectado, en principio de modo exclusivo.¹¹⁻¹⁴ Sin embargo, la facultad del lenguaje no es únicamente el resultado de la puesta en marcha de un programa codificado genéticamente, sino que para el correcto desarrollo y funcionamiento del “órgano del lenguaje” también resultan relevantes otros tipos de información “innata”, al margen de la que suponen los genes, como la que implican determinados principios y leyes que determinan la autoorganización de los sistemas orgánicos,^{8,15} la que se hereda por vía materna, la de carácter epigenético y, desde luego, la que supone el propio contexto molecular y ontogenético.

Es en este contexto en el que debe contemplarse con gran interés el efecto que sobre la capacidad de procesamiento lingüístico tiene la alteración de al-

gunas de las actividades enzimáticas implicadas en procesos metabólicos cerebrales básicos. En el presente artículo se discute en primer lugar la principal estrategia metodológica susceptible de ser empleada en la localización de los genes relacionados con el lenguaje cuya disfunción da lugar a trastornos metabólicos, a saber, la de la clonación funcional, para pasar seguidamente a caracterizar los principales trastornos metabólicos de carácter hereditario que incluyen entre sus síntomas distintivos alteraciones lingüísticas de diversa entidad y alcance.

LA CLONACIÓN FUNCIONAL: UNA HERRAMIENTA METODOLÓGICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS GENES IMPLICADOS EN TRASTORNOS LINGÜÍSTICOS DE ORIGEN METABÓLICO

Puesto que el lenguaje, definido en los términos propuestos en este trabajo, parece ser una capacidad exclusivamente humana, y ante la inaceptabilidad ética del recurso al análisis de mutaciones provocadas de forma discrecional en secuencias génicas que se sospecha que pueden estar involucradas en el proceso, la determinación de los genes implicados en el desarrollo del “órgano del lenguaje” pasa por la identificación de aquellos que se ven presumiblemente alterados cuando se produce una disfunción de dicho “órgano”. En aquellos casos en los que la caracterización clínica de un síndrome de carácter hereditario incluye entre sus síntomas distintivos algún tipo de trastorno lingüístico, pero también la presencia, o la acumulación o degradación anormales de un determinado compuesto biológico, que suele ser la causa principal del mismo, una estrategia metodológica habitual para la identificación del gen (o los genes) afectado(s) es la denominada clonación funcional. En la clonación funcional se parte de la caracterización bioquímica del compuesto biológico que se acumula o se degrada de forma anómala, y cuya ruta biosintética o catabólica se conoce habitualmente a nivel bioquímico y/o genético en otros organismos. En estos casos, la clonación pasa por recurrir al escrutinio de genotecas de ADNc o genómicas humanas utilizando sondas heterólogas generadas a partir de determinados fragmentos de las secuencias de los genes que en otros organismos codifican las enzimas que forman parte de la ruta metabólica afectada. Si, por el contrario, sólo se ha logrado caracterizar bioquímicamente la proteína en cuestión, pero se desconoce la secuencia del gen responsable de su biosíntesis en otros organismos, resultará necesario proceder al escrutinio de genotecas de expresión.¹²

A continuación se recogen brevemente las peculiaridades neurológicas, cognitivas, psiquiátricas y moleculares más significativas de aquellas afecciones metabólicas de carácter hereditario que comprometen en mayor o menor grado la capacidad de procesamiento lingüístico del individuo, prestando una atención particular al modo en que se produce específicamente la disfunción del “órgano del lenguaje”. Conviene precisar que, si bien la mayoría de los genes implicados en dichos trastornos se han identificado mediante el paradigma de la clonación funcional, en algunos casos lo han sido siguiendo una metodología alternativa, como el escrutinio de EST (del inglés, *Expressed Sequence Tags*, fragmentos de secuencia expresados), el escrutinio de genotecas de ADNc correspondientes a determinados estados patológicos o condiciones fisiológicas, la clonación comparativa (en la que se parte del análisis de genes previamente identificados y caracterizados en otros organismos, cuya mutación da lugar a alteraciones neurológicas y a trastornos cognitivos parecidos a las de los estudiados [fenotípicamente] en el ser humano) o la clonación posicional (que, en ausencia de cualquier conocimiento previo sobre la actividad biológica de la proteína codificada por el gen afectado o sobre las causas moleculares de un trastorno análogo u homólogo en otras especies, busca asociar el fenotipo lingüístico anómalo a un fragmento cromosómico concreto, que se desea lo más pequeño posible, el cual posteriormente se secuenciará, con objeto de determinar la naturaleza y la estructura del gen o de los genes contenidos en el mismo y, por extensión, de los productos génicos derivados de ellos).

PRINCIPALES TRASTORNOS METABÓLICOS QUE AFECTAN AL LENGUAJE

Homeostasis hormonal

La hormona tiroidea desempeña un papel fundamental en la regulación fisiológica del desarrollo del cerebro y sus niveles parecen correlacionarse con el grado de desarrollo, en términos ontogenéticos y filogenéticos, de las habilidades cognitivas superiores. Así, por ejemplo, los niveles de la hormona tiroidea son más elevados en el plasma de los primates en comparación con otras especies de mamíferos.¹⁶ Por otro lado, la resistencia a la hormona tiroidea, motivada por la insensibilidad de la pituitaria y de los tejidos periféricos a la misma, se manifiesta fenotípicamente en forma de diversas alteraciones del lenguaje. Se han detectado hasta veinte mutaciones en la región del gen *THRB*, localizado en 3p24.3, que codifica el dominio de unión a la hormona del receptor de tipo b. Dichas mutaciones se agrupan fundamentalmente en dos de los exones del

gen, si bien los individuos que presentan, en particular, mutaciones que afectan al exón 9, que codifica el subdominio tau/dimerización, parecen poseer una discapacidad lingüística más acusada (la cual se manifiesta en forma de problemas articulatorios más graves y/o un menor cociente intelectual) con respecto a aquellos que presentan mutaciones en el exón 10, que codifica el subdominio L2 del receptor. Como suele ser normal en este tipo de trastornos, el ambiente condiciona de forma sustancial la manifestación fenotípica de estas mutaciones.¹⁷

Metabolismo de los azúcares

El metabolismo de los azúcares parece desempeñar un papel fundamental en la correcta organización y el adecuado funcionamiento de los centros neuronales relacionados con el lenguaje.

1. El caso más extremo a este respecto lo constituye seguramente el que concierne al metabolismo de la manosa. Las mutaciones en el gen *POMT1*, localizado en 9q34.1,¹⁸ o en el gen *POMT2*, localizado en 14q24.3,¹⁹ que codifican sendas proteínas homólogas a la O-manosiltransferasa de *Saccharomyces cerevisiae*, dan lugar al denominado síndrome de Walker-Warburg,^{20,21} entre cuyos síntomas más característicos se encuentra la aparición de una lisencefalia (aunque en ausencia de microcefalia, a diferencia de lo que sucede en el caso de la mutación del gen *LIS1*,²² de una citoarquitectura cerebrocortical anormal y de numerosas heterotopías en la neuroglía.²³⁻²⁶ En general, la muerte suele sobrevenir antes del primer año de vida. No obstante, existe una forma más leve del trastorno, asociada a la presencia de distrofia muscular, que recibe la denominación de distrofia muscular congénita de Fukuyama, en la cual el desarrollo prosigue de forma más o menos normal, de manera que el niño es capaz de adquirir el lenguaje y no presenta anomalías cerebrales graves, aunque sí un retraso mental significativo.²⁷ La O-manosilación es una de las modificaciones más importantes que sufren las proteínas en los organismos eucarióticos.^{28,29} Durante el desarrollo embrionario del ratón el gen *Pomt1* se expresa abundantemente en el tubo neural, en el ojo y en el mesénquima, que son también las zonas preferentes de expresión en el caso del ser humano; su inactivación completa resulta letal en fases muy tempranas de la embriogénesis.¹⁹ El síndrome de Walker-Warburg también se ha asociado con la mutación en el gen *FKRP*, localizado en 19q13.3, que codifica una proteína relacionada con la fukutina.³⁰ Del mismo modo, un fenotipo semejante se ha asociado con la mutación del gen *FCMD*, localizado en 9q31, que codifica la propia fukutina.³¹
2. La mutación del gen *GLUT1* (*SLC2A1*), que codifica un transportador de glucosa, da lugar a diversos trastornos a nivel neurológico, que incluyen una encefalopatía asociada al desarrollo, convulsiones, microcefalia y espasticidad, así como diversos tipos de sucesos paroxismales, mientras que en lo que concierne específicamente al desarrollo cognitivo, suele advertirse un cierto retraso en el aprendizaje, que afecta en determinados casos al lenguaje y al habla.³² La mutación del gen parece interferir en el normal desarrollo y/o funcionamiento de los sistemas piramidal, extrapiramidal y cerebelar.³² El patrón de herencia del síndrome es autosómico dominante.³³ El gen está localizado en 1p35-p31.3 y la proteína que codifica se encarga del transporte de glucosa al interior del cerebro a través de la barrera hematoencefálica.³⁴
3. En la galactosemia clásica la excesiva acumulación de galactosa, que se debe a la existencia de una mutación puntual (*Q188R*) en el gen *GALT*, que codifica la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa y que se encuentra localizado en 9p13,³⁵ va asociada, entre otros síntomas, a una dispraxia verbal.³⁶ Por su parte, la UDP-galactosa-4-epimerasa, que cataliza la interconversión entre UDP-galactosa y UDP-glucosa, así como la epimerización de UDP-N-acetilglucosamina en UDP-N-acetilgalactosamina,³⁷ está codificada por el gen *GALE*, localizado en el cromosoma 1 (1p36-p35).³⁸ Se ha descrito que la mutación de este gen da lugar, entre otros síntomas, a un déficit motor y mental, que origina un retraso general en el desarrollo del lenguaje y de otras habilidades cognitivas.³⁹ También Alano, et al., (1998)⁴⁰ han asociado la existencia de un retraso motor y lingüístico a la presencia de dos mutaciones en la secuencia de este gen.
4. Finalmente, merece la pena comentar el caso de los ácidos siálicos y su importante papel en el desarrollo del sistema nervioso. La enfermedad de Salla aparece como consecuencia de una mutación del gen *SLC17A5* (que, en este caso, se ha clonado posicionalmente), localizado en 6q14-q15, el cual codifica una sialina, una molécula transmembranal que presenta una elevada homología con otros transportadores de membrana⁴¹ y que está involucrada en el almacenamiento de ácidos siálicos. La enfermedad de Salla es un proceso neurodegenerativo que puede dar lugar a una regresión cerebelosa y cuyos síntomas comienzan a manifestarse al cabo del primer año de vida, de manera que, en lo que atañe específicamente al lenguaje, éste termina estando ausente por completo en la edad adulta, fenómeno que va asociado a una disminución particularmente

evidente del nivel de inteligencia.⁴² Parece plausible que la pérdida de la función cerebelosa se encuentre en la base de la degradación lingüística (y motora) asociada a este síndrome. No en vano, el cerebelo es un componente fundamental de la memoria de trabajo verbal y durante el procesamiento del lenguaje parece funcionar a modo de interfaz entre este último y otros dominios cognitivos que son necesarios para su correcto funcionamiento, como el aprendizaje implícito o la memoria explícita.⁴³ Por otro lado, y desde un punto de vista filogenético, merece la pena reseñar que los cambios acaecidos a lo largo de la historia evolutiva de los homínidos en lo que atañe al perfil bioquímico de este grupo de moléculas glucídicas en los tejidos cerebrales podrían estar relacionados con determinadas variaciones que se han producido en la macroarquitectura cerebral (en particular, con un incremento del tamaño del cerebro) y que constituirían un prerrequisito para la aparición del lenguaje.⁴⁴ Así, en particular, se ha constatado que el gen *CMAH*, localizado en 6p21.32, que codifica una CMP-ácido siálico hidroxilasa encargada de la síntesis de CMP-ácido N-glicolilneuramínico (CMP-NeuGc) a partir de CMP-ácido acetilneuramínico (CMP-Neu5Ac) (el cual resulta necesario para la transferencia de residuos de ácido N-glicolilneuramínico [Neu5Gc] a las glicoproteínas,^{45,46} se habría inactivado poco antes del primer proceso de expansión cerebral que tuvo lugar en el género *Homo*, hace entre 2,1 y 2,2 millones de años, lo que habría sucedido como consecuencia de una mutación que habría originado un cambio de fase en su secuencia codificadora.⁴⁷ La ausencia de la actividad CMP-ácido siálico hidroxilasa en el cerebro provoca seguramente una susceptibilidad diferencial a aquellos patógenos que reconocen el Neu5Gc para acceder al interior de la célula, pero probablemente modifica también la función de determinadas glicoproteínas cerebrales, afectando al desarrollo de este órgano. Del mismo modo, en el *Homo sapiens* existen variantes exclusivas de determinadas moléculas capaces de unirse a los ácidos siálicos, en particular, de un determinado tipo de siglecs (lectinas semejantes a inmunoglobulinas de unión al ácido siálico; en inglés, *sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins*); en el resto de los primates este tipo de moléculas se unen de forma preferente precisamente al Neu5Gc.

Metabolismo de glucoesfingolípidos

Por sus repercusiones neurocognitivas, presenta una particular relevancia la alteración del metabo-

lismo de los gangliósidos. Los gangliósidos son glucoesfingolípidos que contienen ácidos siálicos y desempeñan diversas funciones biológicas de gran importancia en el sistema nervioso, entre las que pueden destacarse la estabilización cerebral y la consecución de una correcta interacción entre las neuronas y las células gliales.^{48,49} El tipo y la abundancia de gangliósidos varía de unas zonas a otras del cerebro, así como durante las diferentes etapas de la ontogenia cerebral.^{50,51} La molécula precursora para la biosíntesis de la mayoría de los gangliósidos es el GM3 (sialosil-lactosilceramida).

1. La mutación del gen *SIAT9* (*ST3GAL5*), localizado en 2p11.2, da lugar a un trastorno conocido como síndrome epiléptico infantil de los Amish, que se caracteriza por la presencia de convulsiones y por una detención del desarrollo, y, desde el punto de vista cognitivo, por la ausencia de lenguaje hablado, que podría ir asociada a una atrofia cerebral difusa en la etapa adulta.⁵² El gen codifica una ST3 β -galactósido α -2,3-sialiltransferasa 5, una proteína de membrana de tipo II localizada en el apartato de Golgi y encargada de la síntesis de GM3 a partir de lactosilceramida.⁵³ Los individuos afectados por la mutación del gen carecen de GM3 y de todos sus derivados metabólicos, y presentan, consecuentemente, niveles anormalmente elevados de lactosilceramida.
2. Del mismo modo, la mutación del gen *GALC*, localizado en 14q.31, da lugar a diversos trastornos neurológicos, que pueden afectar al desarrollo y al funcionamiento psicomotor, y que se deben a la desmielinización de los axones que constituyen la materia blanca del sistema nervioso central y periférico.⁵⁴⁻⁵⁶ El gen codifica una galactosilceramidasa, una enzima lisosómica implicada en el catabolismo del principal componente lipídico de la mielina, la galactosilceramida.^{57,58}

Metabolismo de la creatina

El metabolismo de la creatina parece tener también una gran importancia para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central. La mutación del gen *SLC6A8*, localizado en Xq28 y que codifica un transportador de creatina-fosfocreatina, suele dar lugar a una ausencia de creatina en el cerebro. La severidad de la afección depende, lógicamente, del sexo del paciente, de forma que en los individuos masculinos aparece un retraso mental más acusado que en los femeninos heterocigóticos. Frecuentemente, el retraso mental va asociado a diversos problemas articulatorios.⁵⁹⁻⁶¹

Metabolismo de la carnitina

Una sintomatología parecida se advierte en el caso de la mutación del gen *SLC22A5*, localizado en 5q31, que codifica un transportador de carnitina dependiente de sodio,⁶² de manera que la disminución en los niveles de carnitina endógena conlleva, entre otros trastornos, la existencia de un retraso cognitivo que compromete al lenguaje y que, en general, remite con un aporte en la dieta del compuesto deficitario.⁶³

Metabolismo de los lípidos

Respecto al metabolismo lipídico, conviene señalar que la ausencia de actividad 7-dehidrocolesterol reductasa parece ser la causa del denominado síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS),⁶⁴ caracterizado, entre otros síntomas, por un retraso cognitivo y por trastornos lingüísticos de distinta gravedad.^{65,66} El gen correspondiente, denominado *DHCR7*, se ha localizado en el cromosoma 11 (11q12-q13)⁶⁷ y se expresa fundamentalmente en las glándulas adrenales, el hígado, los testículos y el cerebro. La enzima que codifica se encarga del penúltimo paso de la biosíntesis de los esteroides.⁶⁸ Se ha sugerido que los síntomas característicos del trastorno podrían deberse a un incorrecto funcionamiento de diversas proteínas responsables del control de la embriogénesis, algunas de las cuales sólo son funcionales si se modifican posttraduccionalmente añadiéndoles un residuo de colesterol⁶⁹ (un caso de este tipo sería el de la proteína SHH,⁷⁰ que constituye una de las señales inductivas responsables del control de la organización y de la morfología del embrión durante las primeras etapas de su desarrollo, desempeñando, en particular, un papel crucial en la morfogénesis de la región ventral del tubo neural⁷¹ y en la regulación de los procesos de crecimiento axonal y sinaptogénicos implicados en el establecimiento de los circuitos neuronales.⁷²

Metabolismo del azufre

La sulfocisteinuria está causada por una deficiencia en la enzima sulfito oxidasa. Aunque suele ser letal, se han descrito casos más leves del trastorno que, entre otros síntomas, se caracterizan por un desarrollo mínimo del lenguaje.⁷³ En general, las distintas variantes de la enfermedad se deben a la presencia de diferentes mutaciones puntuales en la secuencia del gen *SUOX*,⁷⁴ localizado en 12q13.2.

Metabolismo de los ácidos orgánicos

La 3-a-metilglutaconicaciduria de tipo I está causada por la mutación del gen *AUH*, que codifica una

enol-CoA hidratasa y que se encuentra localizado en 9q22.31.^{75,76} El trastorno está originado por la existencia de niveles anormalmente elevados de ácido 3-a-metilglutacónico y de su derivado el ácido 3-metilglutárico, y cuenta con una manifestación fenotípica muy heterogénea, si bien los casos más leves se caracterizan, entre otros síntomas, por un retraso en el desarrollo del lenguaje, mientras que en los más graves suele existir una atrofia de los ganglios basales y verse afectado el cerebelo,⁷⁷ que son dos regiones que constituyen una parte fundamental del sustrato neuronal del lenguaje (sobre el papel del cerebelo, *vid. supra*; sobre la función de los ganglios basales, *vid. Lieberman, 2002*).⁵ Existen otros tres tipos adicionales de a-metilglutaconicaciduria, causadas por la mutación de genes diferentes. La de tipo II se debe a la mutación del gen *TAZ*, localizado en Xq28,⁷⁸ mientras que la de tipo III está originada por la mutación del gen *OPA3*, localizado en 19q13.2-q13.3.⁷⁹ En general, la gravedad del trastorno y la mayor incidencia de problemas de carácter cognitivo suelen estar asociadas a una mayor concentración de los metabolitos implicados en el mismo, aunque también a la circunstancia de que el gen afectado se exprese en el cerebro. Así, la existencia de un déficit de tipo cognitivo no suele ser habitual en las metilgluconicacidurias de tipo II y III, en las que la concentración de metilglutaconato y metilglutarato es menor (además, el gen *TAZ* se expresa únicamente en el músculo cardíaco y esquelético.⁷⁸ En cambio, en la de tipo IV, de la que se desconoce el gen implicado, se advierte en los individuos afectados un retraso psicomotor grave, que suele ir acompañado de una disgenesia cerebelar.⁸⁰

Metabolismo de los aminoácidos

La alteración del metabolismo de los aminoácidos suele ir también asociada, entre otros síntomas, a una disfunción del "órgano del lenguaje".

1. Stoppoloni, et al. (1978)⁸¹ han descrito una asociación entre un nivel anormalmente elevado de ornitina endógena y la ocurrencia de diversas anomalías estructurales y funcionales (fundamentalmente oculares y cerebrales) que, entre otras afecciones, dan lugar a un retraso mental leve, el cual va unido a un retraso en la adquisición del lenguaje, así como a diversos defectos articulatorios. El exceso de ornitina se debe a la mutación del gen *OAT*, localizado en 10q26, que codifica la ornitina aminotransferasa.⁸² Del mismo modo, la alteración del metabolismo de la glicina da lugar a un trastorno que se denomina encefalopatía glicínica: mientras que las variantes neonatales suelen producir la muerte, se han

descrito, asimismo, algunas formas infantiles o atípicas, que sólo aparecen una vez que han transcurrido varios meses de desarrollo normal⁸³ y que suelen caracterizarse por la existencia de agresividad, un retraso mental leve y diversos trastornos lingüísticos, fundamentalmente de índole expresiva.^{84,85} La encefalopatía glicínica se debe a la mutación de alguno de los cuatro genes que codifican los polipéptidos que integran el sistema enzimático encargado del catabolismo de este aminoácido: el gen *GLDC*, situado en 9p22, que codifica la proteína P, una enzima con actividad glicina descarboxilasa dependiente de piridoxal fosfato;^{86,87} el gen *GCSH*, situado en 16q24, que codifica la proteína H, una proteína que contiene ácido lipoico;^{88,89} el gen *G CST* (*AMT*), localizado en 3p21.2-p21.1, que codifica la proteína T, una enzima dependiente de tetrafolato con actividad aminometiltransferasa;^{90,91} y el gen *GCSL* (*DLD*), localizado en 7q31-q32, que codifica un cuarto componente del complejo aún por caracterizar.

2. Por otro lado, la mutación del gen *ASPA*, localizado en 17pter-p13, da lugar a la denominada enfermedad de Canavan. Se trata de un trastorno neurodegenerativo que afecta fundamentalmente al órgano de Corti,⁹² si bien el fenotipo depende en gran medida de los niveles de ácido N-acetil-L-aspartico existentes en los tejidos cerebrales. La razón es que el gen codifica una aspartatoacilasa,^{93,94} encargada de la hidrólisis enzimática del ácido N-acetil-L-aspartico en aspartato y acetato.⁹⁵ Los trastornos neurológicos ocasionados por la mutación del gen se deben a la existencia de un proceso progresivo de desmielinización axónica y al desarrollo de una leucodistrofia.^{96,97} Del mismo modo, suele ser característica en esta enfermedad la aparición de una degeneración esponjosa del tejido nervioso, que va acompañada de un aumento anormal del tamaño de los astrocitos, que no afecta, sin embargo, a las neuronas.⁹⁸ En los casos más graves puede llegarse a un estado vegetativo y, finalmente, a la muerte.⁹⁹ Janson, et al. (2006)¹⁰⁰ han descrito sendos casos en heterocigosis en los que los niveles de N-acetil-L-aspartico eran inferiores a lo esperado (a pesar de que el nivel de actividad enzimática era extremadamente bajo), caracterizados por un trastorno cognitivo y social leve, que no afectaba, sin embargo, al lenguaje.
3. Finalmente, la fenilcetonuria es un trastorno metabólico que da lugar a un cierto retraso mental y a diversos trastornos de índole cognitiva;¹⁰¹ en algunos casos se produce, en particular, una disfunción prefrontal que afecta a la fluidez fonémica y a diversos procesos semánticos, como la

capacidad de agrupamiento.¹⁰² El trastorno está provocado por la existencia de niveles anormalmente elevados de fenilalanina,¹⁰³⁻¹⁰⁵ los cuales pueden deberse a diferentes causas,¹⁰⁶ aunque una de las más importantes suele ser la ausencia de actividad fenilalanina hidroxilasa.¹⁰⁷ Esta actividad es compleja, en el sentido de que la enzima responsable consiste en un homotetrámero y de que existen diferentes isoformas de la misma. El polipéptido está codificado por el gen *PAH*, situado en 12q24.1.¹⁰⁸ Los efectos neurológicos de los niveles anormalmente elevados de fenilalanina en el cerebro no se deben directamente al incremento de este aminoácido (y la concomitante disminución de la concentración de metionina y tirosina), sino a un descenso en la concentración de dopamina, a una disminución de la biosíntesis proteica y a una desmielinización axónica.¹⁰⁹ Asimismo, suele advertirse en los individuos afectados un descenso de la transmisión sináptica glutamatérgica, aunque no de la gabérgica,^{110,111} por ejemplo, han evaluado estadísticamente diferentes capacidades cognitivas en enfermos fenilcetonúricos (antes y después del tratamiento compensatorio dietario), incluyendo las capacidades expresivas y la memoria verbal, siendo su conclusión más relevante la de que se hallan disminuidas significativamente con respecto a los individuos sanos.

Alteraciones del funcionamiento y del procesamiento lisosomales

Debido a sus peculiares efectos sobre el perfil neurocognitivo, merece la pena discutir, asimismo, las repercusiones que tiene la alteración del correcto funcionamiento de determinados orgánulos y procesos subcelulares, en particular, de los mecanismos de almacenamiento lisosomal. En este caso, el trastorno viene causado habitualmente por una anormal acumulación de determinados compuestos dentro del lisosoma, fundamentalmente de azúcares y lípidos, pero también de otro tipo de moléculas con una mayor influencia sobre el funcionamiento del sistema nervioso, como los derivados de los ácidos siálicos.

1. La mucopolidosis de tipo IV es un trastorno neurodegenerativo debido específicamente a un defecto en el mecanismo de almacenamiento lisosomal. El proceso de exocitosis resulta de la fusión de los denominados endosomas con los lisosomas, los cuales posteriormente se fusionan con la membrana celular. Este proceso es dependiente de Ca^{2+} . A su vez, el incremento de la concentración local de Ca^{2+} depende de la presencia de

canales específicos, uno de los cuales está codificado por el gen MCOLN1.^{112,113} En los individuos afectados por esta enfermedad la tasa de fusión de los endosomas y de los lisosomas se ve reducida, al disminuir, debido a la mutación del gen, los niveles de Ca^{2+} ;^{114,115} de forma que se produce una anormal acumulación de mucopolisacáridos y de lípidos en el interior de los lisosomas. El gen MCOLN1 está localizado en 19p13.3-p13.2 y codifica una proteína con seis dominios transmembrana, un canal en poro putativo y una porción carboxiloterminale con un péptido diana lisosomal/endosomal.¹¹³ Entre los síntomas neurológicos y cognitivos característicos del trastorno pueden mencionarse un retraso psicomotor, que se hace evidente al final del primer año de vida,¹¹⁶ una regresión precoz del desarrollo,¹¹⁷ o incluso, un retraso del desarrollo acompañado de microcefalia.¹¹⁸ En general, el deterioro cognitivo (entre otras afecciones) se suele ir acentuando con el tiempo, de modo que, por ejemplo, el desarrollo cognitivo de los individuos descritos por Chitayat, et al. (1991)¹¹⁹ no supera el habitual a los 12-15 meses de vida. Desde el punto de vista lingüístico, resulta interesante la observación realizada por Goldin, et al. (2004)¹²⁰ acerca de un individuo afectado de mucopolisacáridosis de tipo IV que carecía de lenguaje hablado, pero que a la edad de cuatro años disponía de un código de veinte signos que le permitía comunicarse con sus progenitores. Del mismo modo, Frei, et al. (1998)¹²¹ han determinado que la práctica totalidad de sus pacientes afectados por el trastorno presentaba depósitos anormales de ferritina en el tálamo y en los ganglios basales (áreas cuya importancia para el procesamiento lingüístico se ha venido subrayando reiteradamente), así como una atrofia cerebelar y cerebral en el caso de los de mayor edad, en los que la enfermedad había progresado en mayor medida.

2. Un tipo alternativo de patología lisosomal se debe a la mutación del gen NAGA, localizado en 22q11, que codifica una α -N-acetilgalactosaminidasa encargada de la hidrólisis catalítica en el interior del lisosoma de los residuos de α -N-acetilgalactosaminil de determinados glicoconjugados.^{122,123} La mutación del gen resulta fenotípicamente heterogénea, si bien las distintas manifestaciones clínicas suelen agruparse bajo la denominación de enfermedad de Schindler, de la que se han descrito tres tipos:¹²⁴ el tipo I es una clase de distrofia neuroaxonal caracterizada por la presencia de esferoides en las terminaciones de los axones de la materia gris¹²⁵ y se manifiesta en la infancia en forma de un trastorno del desarrollo que va acompañado de un rápido deterioro psicomotor, que hace

que entre los dos y los cuatro años de vida se produzca una regresión de las capacidades lingüísticas del individuo, así como de otras habilidades cognitivas (Van Diggelen, et al. 1987;¹²⁶ Van Diggelen, et al., 1988;¹²⁷ aunque vid. también Bakker, et al., 2001¹²⁸ para una discusión crítica); el tipo II también se conoce como enfermedad de Kanzaki y se caracteriza por una anormal acumulación en el interior del lisosoma de sialoglicopéptidos, así como por la aparición en el estadio adulto de un angioqueratoma y de un trastorno intelectual leve, detectándose, asimismo, una degeneración neuroaxonal periférica y una atrofia cerebral,^{129,130} el tipo III, por último, es un trastorno intermedio, caracterizado por disfunciones neurológicas que pueden ser leves o moderadas, y que dan lugar a un retraso psicomotor desde los primeros años de vida.¹³¹

3. Por otro lado, bajo el término clínico de mucopolisacáridosis se engloban diferentes síndromes que tienen causas genéticas dispares. Algunos, como el síndrome de Hurler o el de Scheie, tienen su origen en la ausencia de actividad α -L-iduronidasa, una enzima lisosomal implicada en la degradación de glucosaminoglicanos (GAGs) o mucopolisacáridos. La acumulación de GAGs parcialmente degradados provoca diversas alteraciones en el funcionamiento celular, tisular y orgánico, entre las que Neufeld y Muenzer (2001)¹³² señalan la aparición de un retraso en el desarrollo a partir de los 12-24 meses de vida (de forma que no se supera el correspondiente a los 2-4 años de edad), el cual termina dando lugar a una adquisición incompleta de la competencia lingüística, causada seguramente por el retraso cognitivo general que afecta al individuo, pero debida quizás también a la existencia de problemas auditivos y articulatorios. La deficiencia enzimática se debe a la mutación del gen IDUA,¹³³ localizado en la región 4p16.3. Un tipo diferente de mucopolisacáridosis es la mucopolisacáridosis de tipo IIIA, también conocida como síndrome de Sanfilippo de tipo A, causada por la mutación del gen SGSH.^{134,135} Se trata de un trastorno en el proceso de almacenamiento lisosomal provocado por una degradación inadecuada del heparán sulfato, causada por la ausencia de actividad heparán N-sulfatasa.¹³⁶ El síndrome se caracteriza, en general, por una degeneración acusada del sistema nervioso central, que comienza entre los dos y los seis años de edad, si bien las alteraciones neurológicas suelen manifestarse a partir de los seis años de vida; la muerte suele producirse hacia los 20 o los 30 años, siendo aparentemente esta variante la más severa.¹³⁷ Como consecuencia de la degeneración neurológica, suele apa-

recer precozmente un retraso mental grave, el cual da lugar a alteraciones significativas del comportamiento, a una demencia y a un retraso en el desarrollo lingüístico. El gen SGSH, localizado en 17q25.3, está constituido por 8 exones¹³⁸ y codifica una N-sulfoglucosamín sulfhidrolasa,¹³⁹ una de las cuatro enzimas responsables de la degradación del heparán sulfato. El gen presenta un patrón de maduración alternativa, de forma que se han detectado hasta tres transcritos diferentes, de 3.1, 4.3 y 7.1 kb.¹³⁹

4. Por su parte, la mutación del gen MANBA da lugar a la denominada α -manosidosis,^{140,141} entre cuyos síntomas más habituales se encuentran la hiperactividad y la existencia de un retraso mental, que implica, asimismo, un retraso en la emergencia del lenguaje, advirtiéndose en ocasiones la aparición de tics fónicos.¹⁴¹⁻¹⁴³ Si bien no suelen apreciarse habitualmente alteraciones neurológicas,¹⁴⁴ en determinadas especies animales el trastorno equivalente suele implicar la existencia de una desmielinización generalizada a nivel del sistema nervioso central y periférico.¹⁴⁵ El gen MANBA, localizado en 4q22-q25, está formado por 17 exones y codifica una α -manosidasa, una enzima lisosomal que cataliza el último paso de la degradación de determinados residuos oligosacáridos presentes en las glicoproteínas mediante la ruptura del enlace de tipo α existente entre la última molécula de manosa del oligosacárido y el esqueleto proteínico.¹⁴⁰ El gen se expresa principalmente en el páncreas, la placenta y el riñón, y en menor medida, en el hígado, el pulmón, el cerebro, el corazón y el músculo, detectándose en todos los casos un único transcrito de 3.7 kb.¹⁴⁰
5. Finalmente, la mutación del gen ARSA, localizado en 22q13.31-qter, da lugar a un complejo fenotipo que suele denominarse leucoencefalía o leucodistrofia metacromática.¹⁴⁶ En líneas generales, existen dos variantes del trastorno: una forma precoz, que se manifiesta al final de la niñez o al comienzo del periodo juvenil, y que se caracteriza por la aparición de una rigidez motora y de un deterioro mental que suele conducir a la muerte en pocos años;^{147,148} y una forma adulta, que suele manifestarse inicialmente en forma de trastornos psiquiátricos.¹⁴⁹ En los individuos heterocigóticos no suelen apreciarse anomalías neurológicas, si bien suele verse afectada en ellos la capacidad de procesamiento espacial, aunque no así, en principio, la de procesamiento lingüístico.¹⁵⁰ El gen codifica una arilsulfatasa A,¹⁵¹ una enzima lisosomal encargada de la hidrólisis de los residuos de galactosa-3-sulfato existentes en

diversos lípidos, especialmente en los cerebrósidos-sulfato.¹⁵² Como consecuencia de la anormal acumulación de cerebrósido-3-sulfato (que forma la materia "metacromática" que da nombre al trastorno) se producen diversas alteraciones en la materia blanca,¹⁵³ que pueden originar, incluso, una atrofia subcortical.¹⁵⁴ En los ratones que presentan una deficiencia de esta enzima se observa, asimismo, una astrogliosis, una activación de la microglía y una alteración de la morfología de las dendritas de las células de Purkinje.¹⁵⁵

Alteraciones del metabolismo mitocondrial (no respiratorio)

Similar importancia a la que presentan las deficiencias metabólicas asociadas a enzimas citosólicas o lisosomales parece tener la ausencia de determinadas actividades enzimáticas presentes en el estroma mitocondrial. Así, por ejemplo, la glutaricacidemia de tipo I es un trastorno metabólico debido a la deficiencia de una enzima mitocondrial, la glutaril-CoA deshidrogenasa, que participa en el metabolismo de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano. La enzima está codificada por un gen nuclear, denominado GCDH y localizado en 19p13.2.^{156,157} Esta deficiencia da lugar a una gliosis y a una pérdida neuronal en los ganglios basales, si bien también se ha detectado una atrofia del lóbulo temporal;¹⁵⁸ en ambos casos se trata de regiones cerebrales implicadas en el procesamiento lingüístico.⁴¹ Kyllerman, et al. (1994)¹⁵⁹ han constatado que las funciones cognitivas de estos individuos se encuentran menos afectadas que las motoras, de forma que, en el caso concreto del lenguaje, la recepción se ve menos afectada que la expresión.

Alteraciones del metabolismo mitocondrial (respiratorio)

Una relevancia semejante, por su significativo alcance fenotípico en términos neurológicos y cognitivos, poseen los diferentes trastornos que están causados por la mutación de alguno de los genes que codifican los componentes de la cadena de transporte electrónico. Dichos trastornos se agrupan bajo la denominación genérica de síndrome de Leigh. Este síndrome puede definirse como un trastorno neurodegenerativo progresivo y precoz, caracterizado por la presencia de lesiones bilaterales focales en diversas zonas del sistema nervioso central, incluyendo el tronco del encéfalo, el tálamo, los ganglios basales, el cerebelo y la médula espinal, las cuales consisten fundamentalmente en una desmielinización, una gliosis y/o una necrosis del tejido nervioso; como puede imaginarse, las manifestaciones neurológicas

dependen necesariamente de la zona del sistema nervioso afectada.¹⁶⁰ En consecuencia, las diversas variantes del síndrome pueden estar causadas por mutaciones en los genes *NDUFS1*,¹⁶¹ *NDUFS3*,¹⁶² *NDUFS4*,¹⁶³ *NDUFS7*,¹⁶⁴ *NDUFS8*¹⁶⁵ y *NDUFV1*,¹⁶⁶ que codifican algunas de las proteínas que integran el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Así, por ejemplo, la mutación del gen *NDUFS8* da lugar a un fenotipo caracterizado, entre otros síntomas, por la presencia de una disartría, constatándose específicamente la existencia de lesiones bilaterales en el putamen.¹⁶⁵ Del mismo modo, el síndrome puede estar causado por distintas mutaciones en el gen *SDHA*, que codifica uno de los componentes del complejo II. Así, en particular, se ha descrito un caso clínico en el que la mutación de este gen originaba diversas lesiones necróticas en los ganglios basales, que se traducían en la aparición de un retraso en el desarrollo psicomotor a partir de los nueve meses de edad.¹⁶⁷ El síndrome de Leigh puede estar causado, asimismo, por una mutación del gen *BCS1L*,¹⁶⁸ cuyo producto está implicado en el ensamblaje del complejo III; en este caso se ha constatado, igualmente, la presencia de lesiones en los ganglios basales, así como en el tronco del encéfalo.¹⁶⁸ Un grupo de mutaciones causantes del síndrome son también las que afectan a genes que codifican diferentes componentes del complejo IV, como *COX10*,¹⁶⁹ *COX15*,¹⁷⁰ *SCO2*¹⁷¹ o *SURF1*.¹⁷² Con relación a este último gen, Teraoka, et al. (1999)¹⁷³ han descrito la existencia de diversas anomalías neurológicas asociadas a algunas de las mutaciones de su secuencia, que incluyen distintas alteraciones de los ganglios basales, del núcleo dentado del cerebelo y de la zona próxima al acueducto del mesencéfalo. Finalmente, se ha constatado que el síndrome de Leigh también puede deberse a la presencia de mutaciones en diversos genes mitocondriales, como *MTND3*,¹⁷⁴ *MTND5*,¹⁷⁵ o *MTND6*,^{176,177} que codifican diversos componentes del complejo I de la cadena de transporte electrónica mitocondrial; *MTCO3*,¹⁷⁸ que codifica un componente del complejo IV; *MTATP6*,^{179,180} cuyo producto forma parte del complejo V; *MTTV*,¹⁸¹ *MTTK*,¹⁸² *MTTW*¹⁸³ o *MTTL1*,¹⁸⁴ que codifican diferentes ARNt mitocondriales; o, incluso, *DLD*,¹⁸⁵ o *PDHA1*,¹⁸⁶ que codifican dos de los componentes del complejo de la piruvato deshidrogenasa.

Existen diversos trastornos hereditarios, clínicamente diferentes al síndrome de Leigh, que están causados, asimismo, por la mutación de genes que codifican proteínas integrantes de la cadena respiratoria mitocondrial. En general, la mutación de estos genes también resulta fenotípicamente muy heterogénea. Entre los casos en los que se ha constatado específicamente la existencia de un retraso en el desarrollo del lenguaje o una alteración de las capaci-

dades lingüísticas del individuo puede citarse, por ejemplo, el del gen mitocondrial *MTCYB*, que codifica el citocromo b, el cual forma parte del complejo III de la cadena de transporte electrónico mitocondrial.^{187,188} Así, Schuelke, et al. (2002)¹⁸⁹ han descrito la asociación de una mutación puntual en dicho gen, que da lugar a una sustitución en la secuencia polipeptídica de la proteína, con la existencia de un complejo síndrome, que incluye, entre otros síntomas, un retraso en la emergencia del habla, un retraso motor, una microcefalia y una hipoplasia cerebelosa. Del mismo modo, Chapiro, et al. (2002)¹⁹⁰ han asociado una mutación en el ARNt mitocondrial para serina (codificado por los nucleótidos 7445-7516 del ADN mitocondrial) con un trastorno que incluye entre sus síntomas característicos un retraso en la emergencia del lenguaje (que fue la causa que motivó el diagnóstico) y una moderada pérdida sensineural de la capacidad auditiva (que suele ser el fenotipo más común en el resto de las mutaciones caracterizadas hasta la fecha). En este sentido, también resulta conveniente constatar que la deficiencia en ubiquinona endógena puede dar lugar a diferentes síntomas clínicos, que, a nivel del sistema nervioso central, incluyen la encefalomiopatía^{191,192} o la atrofia cerebelar,¹⁹³ y que suelen ir acompañados de un retraso psicomotor y de dificultades para el aprendizaje.^{191,192}

El interés adicional que presentan, en relación con el lenguaje, algunas de estas enzimas implicadas en el metabolismo respiratorio mitocondrial estriba en la circunstancia de que su evolución parece haber desempeñado un papel relevante en la emergencia de algunas de las propiedades superiores del cerebro humano. Como se apuntó anteriormente, a lo largo del proceso evolutivo que conduce a la aparición de la especie humana se ha producido un incremento manifiesto del volumen cerebral, el cual habría conllevado un incremento concomitante de la complejidad estructural y funcional del mismo.⁴⁴ Un cerebro más complejo precisa de un mayor aporte energético para su funcionamiento, lo que explicaría que entre los genes que han experimentado una selección positiva durante la evolución de la especie humana se encuentren también los relacionados con el metabolismo cerebral y, en particular, los que codifican diversos componentes de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, incluyendo determinadas subunidades de los complejos III y IV o el propio citocromo c,¹⁹⁴ por ejemplo, sostienen explícitamente que el incremento en la tasa de evolución de numerosas proteínas mitocondriales a lo largo de la línea evolutiva de los homínidos que conduce al hombre moderno podría correlacionarse positivamente con el aumento de la demanda de energía por parte del neocórtex en expansión, necesario para

sostener metabólicamente las complejas tareas cognitivas privativas de nuestra especie, y entre ellas, el lenguaje.

CONCLUSIONES

Tradicionalmente el análisis de los fundamentos moleculares del lenguaje en la especie humana ha estado ligado de forma preferente a la identificación y caracterización estructural y funcional de los genes cuya mutación da lugar a determinados trastornos lingüísticos (vengan acompañados o no de otro tipo de disfunciones cognitivas). Sin embargo, conviene tener presente que el gen es un elemento más dentro de un complejo sistema que incluye también moléculas, células, músculos, glándulas, percepciones, atenciones, estados y elecciones, de ahí que el genoma nunca solape por completo con una determinada función cerebral (en caso de que así fuera, los genes determinarían por completo los fenómenos fisiológicos implicados en el procesamiento lingüístico, de modo que resultaría lícito considerarlos el punto final del análisis biológico del fenómeno lingüístico), como tampoco lo hacen el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma o el interactoma. Por lo demás, este componente molecular del lenguaje se encuentra íntimamente relacionado con los elementos que integran los restantes niveles en la jerarquía de complejidad creciente que entraña la organización estructural y funcional del “órgano del lenguaje”. Cada uno de dichos niveles (molecular, celular, fisiológico, funcional, macroestructural, conductual) influye en (y se ve influido por) los demás, de ahí el interés que, para una caracterización exhaustiva del lenguaje en términos biológicos, entraña también el análisis del papel que desempeñan determinados metabolitos a nivel del sistema nervioso central, pero sobre todo, de las repercusiones que para la capacidad de procesamiento lingüístico del individuo tiene la disfunción que causa en determinadas estructuras neuronales la acumulación o degradación anormales de dichos compuestos bioquímicos, como ocurre con buena parte de los trastornos metabólicos discutidos en el presente trabajo. Por consiguiente, este tipo de evidencias sirve necesariamente de complemento al creciente *corpus* de datos disponibles en la actualidad acerca de la implicación de diversos circuitos, estructuras o regiones neuronales en el procesamiento del lenguaje, los cuales proceden fundamentalmente de los análisis de la actuación lingüística en individuos en los que se ha producido una disfunción patológica o traumática de la misma, así como de la determinación de la actividad *in vivo* de dichas estructuras neuronales mediante técnicas de imagen no invasiva. Del mismo modo, complementan también la información procedente de los

estudios de carácter molecular destinados a determinar el patrón de expresión y las propiedades estructurales y funcionales de los genes caracterizados a partir de individuos afectados por diversos tipos de trastornos lingüísticos de carácter hereditario. Por lo demás, la consideración del metabolismo cerebral y de las modificaciones que se han producido en su homeostasis a lo largo de la evolución humana contribuye, asimismo, a una caracterización más precisa del desarrollo del “órgano del lenguaje” en términos filogenéticos, como pone de manifiesto el caso de las modificaciones acaecidas en el perfil bioquímico de determinadas moléculas glucídicas en relación con el incremento del volumen cerebral que ha tenido lugar durante la especiación (un prerrequisito para la aparición del lenguaje), al que se aludió anteriormente, o la modificación de la homeostasis de determinados neurotransmisores, en particular, del glutamato, con la aparición y la optimización catalítica de la glutamato deshidrogenasa cerebral codificada por el gen *GLUD2*, la cual estaría específicamente adaptada a los elevados niveles de especies reactivas del oxígeno existentes en este cerebro de mayor tamaño y más activo en términos metabólicos (Burki y Kaessmann, 2004).

REFERENCIAS

1. Anderson SR, Lightfoot DW. The human language faculty as an organ. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 697-722.
2. Marcus GF. The Birth of the Mind. How a Tiny Number of Genes Creates the Complexities of Human Thought. New York: Basic Books; 2004.
3. Chomsky NA. Rules and Representations. Oxford: Basil Blackwell, 1980.
4. Chomsky NA. Knowledge of language: its nature, origin and use. New York: Prager; 1986.
5. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
6. Chomsky NA. The Minimalist Program. Cambridge: MIT Press, 1995.
7. 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.
8. Chomsky NA. Three Factors in Language Design. *Linguistic Inquiry* 2005; 36: 1-22.
9. Balaban E. Cognitive developmental biology: history, process and fortune's wheel. *Cognition* 2006; 101: 298-332.
10. Ramus F. Genes, brain, and cognition: a roadmap for the cognitive scientist. *Cognition* 2006; 101: 247-69.
11. Brzustowicz LM. Looking for language genes: lessons from complex disorder studies. In: Rice M, Mahwah NJ (eds.). Towards a Genetics of Language. New Jersey: Erlbaum Associates; 1996, p. 3-25.
12. Brzustowicz LM. Molecular genetic approaches to the study of language. *Hum Biol* 1998; 70: 325-45.
13. Stromswold K. Genetics of spoken language disorders. *Hum Biol* 1998; 70: 293-320.
14. Benítez Burraco A. Bases moleculares del lenguaje. En: Nepomuceno Fernández A, Salguero Lamillar FJ, Soler Toscano F (eds.). Bases biológicas, lingüísticas, lógicas y computacionales para la conceptualización de la mente. Sevilla: Mergablum. Edición y Comunicación; 2004, p. 77-130.
15. Kauffman S. Investigaciones. Complejidad, autoorganización y nuevas leyes para una biología general. Barcelona: Tusquets; 2003.

16. Gagneux P, Amess B, Diaz S, Moore S, Patel T, Dillmann W, et al. Proteomic comparison of human and great ape blood plasma reveals conserved glycosylation and differences in thyroid hormone metabolism. *Am J Phys Anthropol* 2001; 115: 99-109.
17. Mixson AJ, Parrilla R, Ransom SC, Wiggs EA, McClaskey JH, Hauser P, et al. Correlations of language abnormalities with localization of mutations in the beta-thyroid hormone receptor in 13 kindreds with generalized resistance to thyroid hormone: identification of four new mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1039-45.
18. Jurado LAP, Coloma A, Cruces J. Identification of a human homolog of the *Drosophila* rotated abdomen gene (*POMT1*) encoding a putative protein O-mannosyltransferase, and assignment to human chromosome 9q34.1. *Genomics* 1999; 58: 171-80.
19. Willer T, Amselgruber W, Deutzmann R, Strahl S. Characterization of *POMT2*, a novel member of the PMT protein O-mannosyltransferase family specifically localized to the acrosome of mammalian spermatids. *Glycobiology* 2002; 12: 771-83.
20. Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, van Beusekom E, van der Zwaag B, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1033-43.
21. Van Reeuwijk J, Janssen M, van den Elzen C, Beltran-Valero de Bernabe D, Sabatelli P, Merlini L, et al. *POMT2* mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J. Med. Genet* 2001; 42: 907-12.
22. Lo Nigro C, Chong SS, Smith ACM, Dobyns WB, Carrozzo R, Leebetter DH. Point mutations and an intragenic deletion in *LIS1*, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Molec Genet* 1997; 6: 157-64.
23. Walker AE. Lissencephaly. *Arch Neurol Psychiatr* 1942; 48: 13-29.
24. Pagon RA, Chandler JW, Collie WR, Clarren SK, Moon J, Minkin SA, et al. Hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele (HARD E) syndrome: an autosomal recessive condition. *Birth Defects Orig Art. Ser* 1978; 14(6B): 233-41.
25. Whitley CB, Thompson TR, Mastro AR, Gorlin RJ. Warburg syndrome: lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr* 1983; 102: 547-52.
26. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJR, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med. Genet.* 1989; 32: 195-210.
27. Toda T, Yoshioka M, Nakahori Y, Kanazawa I, Nakamura Y, Nakagome Y. Genetic identity of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and Walker-Warburg syndrome. *Ann Neurol* 1995; 37: 99-101.
28. Strahl-Bolsinger S, Gentsch M, Tanner W: Protein O-mannosylation. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1426: 297-307.
29. Spiro RG. Protein glycosylation: nature, distribution, enzymatic formation, and disease implications of glycopeptide bonds. *Glycobiology* 2002; 12: 43R-56R.
30. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, et al. Mutations in the *FKRP* gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: e61.
31. Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, Simsek E, Tunc M, Alper M, et al. A new mutation of the *fukutin* gene in a non-Japanese patient. *Ann Neurol* 2003; 53: 392-6.
32. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jhung S, Sun RP, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111-18.
33. Klepper J, Willemsen M, Verrips A, Guertsen E, Herrmann R, Kutzick C, et al. Autosomal dominant transmission of *GLUT1* deficiency. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 63-8.
34. Agus DB, Gambhir SS, Partridge WM, Spielholz C, Baselga J, Vera JC, et al. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *J Clin Invest* 1997; 100: 2842-8.
35. Elsas LJ, Lai K: The molecular biology of galactosemia. *Genet Med* 1998; 1: 40-8.
36. Robertson A, Singh RH: Outcomes analysis of verbal dyspraxia in classic galactosemia. *Genet Med* 2000; 2: 142-8.
37. Piller F, Hanlon MH, Hill RL: Co-purification and characterization of UDP-glucose 4-epimerase and UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase from porcine submaxillary glands. *J Biol Chem* 1983; 258: 10774-8.
38. Daude N, Gallaher TK, Zeschnick M, Starzinski-Powitz A, Petry KG, Haworth IS, et al. Molecular cloning, characterization, and mapping of a full-length cDNA encoding human UDP-galactose 4-prime-epimerase. *Biochem Molec Med* 1995; 56: 1-7.
39. Quimby BB, Alano A, Almashanu S, DeSandro AM, Cowan TM, Fridovich-Keil JL. Characterization of two mutations associated with epimerase-deficiency galactosemia, by use of a yeast expression system for human UDP-galactose-4-epimerase. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 590-8.
40. Alano A, Almashanu S, Chinsky JM, Costeas P, Blitzer MG, Wulfsberg EA, et al. Molecular characterization of a unique patient with epimerase-deficiency galactosaemia. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 341-50.
41. Verheijen FW, Verbeek E, Aula N, Beerens CEMT, Havelaar AC, Joosse M, et al. A new gene, encoding an anion transporter, is mutated in sialic acid storage diseases. *Nat Genet* 1999; 23: 462-5.
42. Martin RA, Slauch R, Natowicz M, Pearlman K, Orvisky E, Krasnewich D, et al. Sialic acid storage disease of the Salla phenotype in American monozygous twin female sibs. *Am J Med Genet* 2003; 120A: 23-7.
43. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 355-62.
44. Deacon TW. Evolutionary perspectives on language and brain plasticity. *J Commun Disord* 2000; 33: 273-91.
45. Chou HH, Takematsu H, Diaz S, Iber J, Nickerson E, Wright KL, et al. A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after the Homo-Pan divergence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11751-6.
46. Irie A, Suzuki A. CMP-N-Acetylneuraminic acid hydroxylase is exclusively inactive in humans. *Biochem. Biophys Res Commun* 1998; 248: 330-3.
47. Chou H-H, Hayakawa T, Diaz S, Krings M, Indriati E, Leakey M, et al. Inactivation of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase occurred prior to brain expansion during human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11736-41.
48. Proia RL. Gangliosides help stabilize the brain. *Nat Genet* 2004; 36: 1147-8.
49. Yamashita T, Wu YP, Sandhoff R, Werth N, Mizukami H, Ellis JM, et al. Interruption of ganglioside synthesis produces central nervous system degeneration and altered axon-glial interactions. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005; 102: 2725-30.
50. Kracun I, Rosner H, Drnovsek V, Vukelic Z, Cosovic C, Trbojevic-Cepe M, et al. Gangliosides in the human brain development and aging. *Neurochem Int* 1992; 20: 421-31.
51. Kotani M, Kawashima I, Ozawa H, Terashima T, Tai T. Differential distribution of major gangliosides in rat central nervous system detected by specific monoclonal antibodies. *Glycobiology* 1993; 3: 137-46.
52. Simpson MA, Cross H, Proukakis C, Priestman DA, Neville DCA, Reinkensmeier G, et al. Infantile-onset symptomatic epilepsy syndrome caused by a homozygous loss-of-function mutation of *GM3* synthase. *Nature Genet* 2004; 36: 1225-9.
53. Ishii A, Ohta M, Watanabe Y, Matsuda K, Ishiyama K, Sakoe K, et al. Expression cloning and functional characterization of human cDNA for ganglioside *GM3* synthase. *J Biol Chem* 1998; 273: 31652-5.
54. Wenger DA, Rafi MA, Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat* 1997; 10: 268-79.
55. Wenger DA, Rafi MA, Luzi P, Datto J, Costantino-Ceccarini E. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Molec Gen Metab* 2000; 70: 1-9.
56. Husain AM, Altuwaijri M, Aldosari M. Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations. *Neurology* 2004; 63: 617-20.
57. Chen YQ, Rafi MA, de Gala G, Wenger DA. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy. *Hum Molec Genet* 1993; 2: 1841-5.
58. Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (*GALC*) gene. *Genomics* 1995; 26: 407-9.
59. Bizzi A, Bugiani M, Salomons GS, Hunneman DH, Moroni I, Estienne M, et al. X-linked creatine deficiency syndrome: a no-

- vel mutation in creatine transporter gene SLC6A8. *Ann Neurol* 2002; 52: 227-31.
60. Hahn KA, Salomons GS, Tackels-Horne D, Wood TC, Taylor HA, Schroer RJ, et al. X-linked mental retardation with seizures and carrier manifestations is caused by a mutation in the creatine-transporter gene (SLC6A8) located in Xq28. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1349-56.
 61. Salomons GS, van Dooren SJM, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, et al. X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1497-500.
 62. Wu X, Prasad PD, Leibach FH, Ganapathy V. cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 589-95.
 63. Wang X, Yeh S, Wu G, Hsu C-L, Wang L, Chiang T, et al. Identification and characterization of a novel androgen receptor co-regulator ARA267-alpha in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 40417-23.
 64. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *New Eng J Med* 1994; 330: 107-13.
 65. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 98: 191-200.
 66. Mueller C, Patel S, Irons M, Antshel K, Salen G, Tint GS, et al. Normal cognition and behavior in a Smith-Lemli-Opitz syndrome patient who presented with Hirschsprung disease. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 100-6.
 67. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, et al. Mutations in the human sterol delta-7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 55-62.
 68. Moebius FF, Fitzky BU, Lee JN, Paik Y-K, Glossmann H. Molecular cloning and expression of the human delta-7-sterol reductase. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1998; 95: 1899-902.
 69. Porter JA, Young KE, Beachy PA. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development. *Science* 1996; 274: 255-8.
 70. Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, Taipale J, Gong R, Kelley RI, et al. A defective response to hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nature Genet* 2003; 33: 508-13. Corrigendum: *Nature Genet* 2001; 34: 113.
 71. Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, et al. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75: 1417-30.
 72. Bourikas D, Pekarik V, Baeriswyl T, Grunditz A, Sadhu R, Nardo M, et al. Sonic hedgehog guides commissural axons along the longitudinal axis of the spinal cord. *Nature Neurosci* 2005; 8: 297-304.
 73. Barbot C, Martins E, Vilarinho L, Dorche C, Cardoso ML. A mild form of infantile isolated sulphite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 1995; 26: 322-4.
 74. Kisker C, Schindelin H, Pacheco A, Wehbi WA, Garrett RM, Rajagopalan KV, et al. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell* 1997; 91: 973-83.
 75. Nakagawa J, Waldner H, Meyer-Monard S, Hofsteenge J, Jenö P, Moroni C. AUH, a gene encoding an AU-specific RNA binding protein with intrinsic enoyl-CoA hydratase activity. *Proc Nat Acad Sci* 1995; 92: 2051-5.
 76. Ijlst L, Loughaty FJ, Ruiter JPN, Duran M, Lehnert W, Wanders RJA. 3-Methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1463-6.
 77. Gibson KM, Wappner RS, Jooste S, Erasmus E, Mienie LJ, Gerlo E, et al. Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 631-8.
 78. Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5(sic) is responsible for Barth syndrome. *Nature Genet* 1996; 12: 385-9.
 79. Anikster Y, Kleit A, Shaag A, Gahl WA, Elpeleg O. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1218-24.
 80. Chitayat D, Chemke J, Gibson KM, Mamer OA, Kronick JB, McGill JJ, et al. 3-Methylglutaconic aciduria: a marker for as yet unspecified disorders and the relevance of prenatal diagnosis in a 'new' type ('type 4'). *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 204-12.
 81. Stoppoloni G, Prisco F, Santinelli R, Tolone C. Hyperornithinemia and gyrate atrophy of choroid and retina: report of a case. *Helv Paediat Acta* 1978; 33: 429-33.
 82. Mitchell GA, Brody LC, Looney J, Steel G, Suchanek M, Dowling C, et al. An initiator codon mutation in ornithine-delta-aminotransferase causing gyrate atrophy of the choroid and retina. *J Clin Invest* 1988; 81: 630-3.
 83. Tada K, Hayasaka K. Non-ketotic hyperglycinaemia: clinical and biochemical aspects. *Europ J Pediat* 1987; 146: 221-7.
 84. Cole DEC, Meek DC. Juvenile non-ketotic hyperglycinaemia in three siblings. *J Inher Metab Dis* 1985; 8: 123-4.
 85. Flusser H, Korman SH, Sato K, Matsubara Y, Galil A, Kure S. Mild glycine encephalopathy (NKH) in a large kindred due to a silent exonic GLDC splice mutation. *Neurology* 2005; 64: 1426-30.
 86. Kume A, Koyata H, Sakakibara T, Ishiguro Y, Kure S, Hiraga K. The glycine cleavage system: molecular cloning of the chicken and human glycine decarboxylase cDNAs and some characteristics involved in the deduced protein structures. *J Biol Chem* 1990; 266: 3323-9.
 87. Takayanagi M, Kure S, Sakata Y, Kurihara Y, Ohya Y, Kajita M, et al. Human glycine decarboxylase gene (GLDC) and its highly conserved processed pseudogene (psi-GLDC): their structure and expression, and the identification of a large deletion in a family with nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 2000; 106: 298-305.
 88. Hiraga K, Kure S, Yamamoto M, Ishiguro Y, Suzuki T. Cloning of cDNA encoding human H-protein, a constituent of the glycine cleavage system. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1988; 151: 758-62.
 89. Koyata H, Hiraga K. The glycine cleavage system: structure of a cDNA encoding human H-protein, and partial characterization of its gene in patients with hyperglycinemias. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 351-61.
 90. Nanao K, Okamura-Ikeda K, Motokawa Y, Danks DM, Baumgartner ER, Takada G, et al. Identification of the mutations in the T-protein gene causing typical and atypical nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 1994; 93: 655-8.
 91. Nanao K, Takada G, Takahashi E, Seki N, Komatsu Y, Okamura-Ikeda K, et al. Structure and chromosomal localization of the aminomethyltransferase gene (AMT). *Genomics* 1994b; 19: 27-30.
 92. Ishiyama G, Lopez I, Baloh RW, Ishiyama A. Canavan's leukodystrophy is associated with defects in cochlear neurodevelopment and deafness. *Neurology* 2003; 60: 1702-4.
 93. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nature Genet* 1993; 5: 118-23.
 94. Kaul R, Balamurugan K, Gao GP, Matalon R. Canavan disease: genomic organization and localization of human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution. *Genomics* 1994; 21: 364-70.
 95. Le Coq J, An HJ, Lebrilla C, Viola RE. Characterization of human aspartoacylase: the brain enzyme responsible for Canavan disease. *Biochemistry* 2006; 45: 5878-84.
 96. Surendran S, Michals-Matalon K, Quast MJ, Tying SK, Wei J, Ezell EL, et al. Canavan disease: a monogenic trait with complex genomic interaction. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 74-80.
 97. Nambodiri AM, Peethambaran A, Mathew R, Sambhu PA, Hershfield J, Moffett JR, et al. Canavan disease and the role of N-acetylaspartate in myelin synthesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 252: 216-23.
 98. Matalon R, Kaul R, Casanova J, Michals K, Johnson A, Rapin I, et al. Aspartoacylase deficiency: the enzyme defect in Canavan disease. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: S329-S331.
 99. Feigelman T, Shih VE, Buyse ML. Prolonged survival in Canavan disease. *Dysmorph Clin Genet* 1991; 5: 107-10.
 100. Janson CG, Kolodny EH, Zeng B-J, Raghavan S, Pastores G, Torres P, et al. Mild-onset presentation of Canavan's disease associated with novel G212A point mutation in aspartoacylase gene. *Ann Neurol* 2006; 59: 428-31.
 101. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Warwick L, Casanella S, et al. Neuropsychological functioning in children

- with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 230-8.
102. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, Huntington K, Steiner RD. Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology* 2001; 15: 221-9.
 103. Pietz J. Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 679-88.
 104. Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatr* 2000; 136: 57-61.
 105. Kahler SG, Fahey MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117: 31-41.
 106. Scriver CR, Eisensmith RC, Woo SLC, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias of man and mouse. *Annu Rev Genet* 1994; 28: 141-65.
 107. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 1995, p. 1015-75.
 108. Guttler F, Woo SLC. Molecular genetics of PKU. *J Inher Metab* 1986; 9: S58-S68.
 109. Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159: S109-S113.
 110. Martynyuk AE, Glushakov AV, Sumners C, Laipis PJ, Dennis DM, Seubert CN. Impaired glutamatergic synaptic transmission in the PKU brain. *Mol Genet Metab* 2005; 86: S34-S42.
 111. Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 267-71.
 112. Bassi MT, Manzoni M, Monti E, Pizzo MT, Ballabio A, Borsani G. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucolipidin and identification of the two major founder mutations causing mucopolidosis type IV. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1110-20.
 113. Sun M, Goldin E, Stahl S, Falardeau JL, Kennedy JC, Acierino JS, et al. Mucopolidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 2471-8.
 114. LaPlante JM, Falardeau J, Sun M, Kanazirska M, Brown EM, Slaugenhaupt SA, et al. Identification and characterization of the single channel function of human mucolipin-1 implicated in mucopolidosis type IV, a disorder affecting the lysosomal pathway. *FEBS Lett* 2002; 532: 183-7.
 115. LaPlante JM, Ye CP, Quinn SJ, Goldin E, Brown EM, Slaugenhaupt SA, et al. Functional links between mucolipin-1 and Ca(2+)-dependent membrane trafficking in mucopolidosis IV. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1384-91.
 116. Merin S, Livni N, Berman ER, Yatziv S. Mucopolidosis IV: ocular, systemic, and ultrastructural findings. *Invest Ophthalmol* 1975; 14: 437-48.
 117. Tellez-Nagel I, Rapin I, Iwamoto T, Johnson AB, Norton WT, Nitowsky H. Mucopolidosis IV: clinical, ultrastructural, histochemical, and chemical studies of a case, including a brain biopsy. *Arch Neurol* 1976; 33: 828-35.
 118. Crandall BF, Philippart M, Brown WJ, Bluestone DA. Mucopolidosis IV. *Am J Med Genet* 1982; 12: 301-8.
 119. Chitayat D, Meunier CM, Hodgkinson KA, Silver K, Flanders M, Anderson IJ, et al. Mucopolidosis type IV: clinical manifestations and natural history. *Am J Med Genet* 1991; 41: 313-18.
 120. Goldin E, Stahl S, Cooney AM, Kaneski CR, Gupta S, Brady RO, et al. Transfer of a mitochondrial DNA fragment to MCO-LN1 causes an inherited case of mucopolidosis IV. *Hum Mutat* 2004; 24: 460-5.
 121. Frei KP, Patronas NJ, Cruchfield KE, Altarescu G, Schiffmann R. Mucopolidosis type IV: characteristic MRI findings. *Neurology* 1998; 51: 565-9.
 122. Wang AM, Schindler D, Desnick RJ. Schindler disease: the molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes an infantile neuroaxonal dystrophy. *J Clin Invest* 1990; 86: 1752-6.
 123. Wang AM, Desnick RJ. Structural organization and complete sequence of the human alpha-N-acetylgalactosaminidase gene: homology with the alpha-galactosidase A gene provides evidence for evolution from a common ancestral gene. *Genomics* 1991; 10: 133-42.
 124. Desnick RJ, Schindler D. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. 3. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 3483-505.
 125. Wang AM, Schindler D, Bishop DF, Lemieux RU, Desnick RJ. Schindler disease: biochemical and molecular characterization of a new neuroaxonal dystrophy due to alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1988; 43: A99.
 126. Van Diggelen OP, Schindler D, Kleijer WJ, Huijman JGM, Galjaard H, Linden HU, et al. Lysosomal alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency: a new inherited metabolic disease. *Lancet* 1987; 2: 804.
 127. Van Diggelen OP, Schindler D, Willemsen R, Boer M, Kleijer WJ, Huijman JGM, et al. Alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency, a new lysosomal storage disorder. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 349-57.
 128. Bakker HD, de Sonnaville M-LCS, Vreken P, Abeling NGGM., Groener JEM, Keulemans JLM, van Diggelen OP. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? *Europ J Hum Genet* 2001; 9: 91-6.
 129. Kanzaki T, Yokota M, Irie F, Hirabayashi Y, Wang AM, Desnick RJ. Angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria due to deficient lysosomal alpha-N-acetylgalactosaminidase activity: clinical, morphologic, and biochemical studies. *Arch Derm* 1993; 129: 460-5.
 130. Umehara F, Matsumuro K, Kurono Y, Arimura K, Osame M, Kanzaki T. Neurologic manifestations of Kanzaki disease. *Neurology* 2004; 62: 1604-6.
 131. Keulemans JLM, Reuser AJJ, Kroos MA, Willemsen R, Hermans MMP, van den Ouweland AMW, et al. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: new mutations and the paradox between genotype and phenotype. *J Med Genet* 1996; 33: 458-64.
 132. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. 3. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 3421-52.
 133. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, Beck M, Schwinger E, Gal A. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 13 novel mutations of the alpha-L-iduronidase gene. *Hum Mutat* 1995; 6: 91-4.
 134. Blanch L, Weber B, Guo X-H, Scott HS, Hopwood JJ. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type A. *Hum Molec Genet* 1997; 6: 787-91.
 135. Montfort M, Vilageliu L, Garcia-Giralto N, Guidi S, Coll MJ, Chabas A, et al. Mutation 1091delC is highly prevalent in Spanish Sanfilippo syndrome type A patients. *Hum Mutat* 1998; 12: 274-9.
 136. Esposito S, Balzano N, Daniele A, Villani GRD, Perkins K, Weber B, et al. Heparan N-sulfatase gene: two novel mutations and transient expression of 15 defects. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1501: 1-11.
 137. Van de Kamp JJP, Niermeijer MF, von Figura K, Giesberts MAH. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). *Clin Genet* 1981; 20: 152-60.
 138. Karageorgos LE, Guo X-H, Blanch L, Weber B, Anson DS, Scott HS, et al. Structure and sequence of the human sulphamidase gene. *DNA Res* 1996; 3: 269-71.
 139. Scott HS, Blanch L, Guo X-H, Freeman C, Orsborn A, Baker E, et al. Cloning of the sulphamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome. *Nature Genet* 1995; 11: 465-67.
 140. Alkhayat AH, Kraemer SA, Leipprandt JR, Macek M, Kleijer WJ, Friderici KH. Human beta-mannosidase cDNA characterization and first identification of a mutation associated with human beta-mannosidosis. *Hum Molec Genet* 1998; 7: 75-83.
 141. Sedel F, Friderici K, Nummy K, Caillaud C, Chabli A, Durr A, et al. Atypical Gilles de la Tourette syndrome with beta-mannosidase deficiency. *Arch Neurol* 2006; 63: 129-31.

142. Wenger DA, Sujansky E, Fennessey PV, Thompson JN. Human beta-mannosidase deficiency. *New Eng J Med* 1986; 315: 1201-5.
143. Dorland L, Duran M, Hoefnagels FET, Breg JN, Fabry de Jonge H, Cransberg K, et al. Beta-mannosidosis in two brothers with hearing loss. *J. Inherit. Metab Dis* 1988; 11(Supl. 2): 255-8.
144. Cooper A, Sardharwalla IB, Roberts MM. Human beta-mannosidase deficiency. *New Eng J Med* 1986; 315: 1231.
145. Jones MZ, Cunningham JG, Dade AW, Alessi DM, Mostosky UV, Vorro JR, et al. Caprine beta-mannosidosis: clinical and pathological features. *J Neuropath Exp Neurol* 1983; 42: 268-85.
146. Gieselmann V, Zlotogora J, Harris A, Wenger DA, Morris CP. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 1994; 4: 233-42.
147. Masters PL, MacDonald WB, Ryan MMP, Cumings JN. Familial leucodystrophy. *Arch Dis Child*. 1964; 39: 345-55.
148. Gustavson K-H, Hagberg B. The incidence and genetics of metachromatic leukodystrophy in northern Sweden. *Acta Paediat Scand* 1971; 60: 585-90.
149. Propping P, Friedl W, Huschka M, Schlor K-H, Reimer F, Lee-Vaupel M, et al. The influence of low arylsulfatase A activity on neuropsychiatric morbidity: a large-scale screening in patients. *Hum Genet* 1986; 74: 244-8.
150. Kohn H, Manowitz P, Miller M, Kling A. Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy. *Hum. Genet* 1988; 79: 8-12.
151. Kreysing J, von Figura K, Gieselmann V. Structure of the arylsulfatase A gene. *Europ J Biochem* 1990; 191: 627-31.
152. Stein C, Gieselmann V, Kreysing J, Schmidt B, Pohlmann R, Waheed A, et al. Cloning and expression of human arylsulfatase A. *J Biol Chem* 1989; 264: 1252-9.
153. Waltz G, Harik SI, Kaufman B. Adult metachromatic leukodystrophy: value of computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging of the brain. *Arch Neurol* 1987; 44: 225-7.
154. Marcao AM, Wiest R, Schindler K, Wiesmann U, Weis J, Schroth G, et al. Adult onset metachromatic leukodystrophy without electroclinical peripheral nervous system involvement: a new mutation in the ARSA gene. *Arch Neurol* 2005; 62: 309-13.
155. Hess B, Saftig P, Hartmann D, Coenen R, Lullmann-Rauch R, Goebel HH, et al. Phenotype of arylsulfatase A-deficient mice: relationship to human metachromatic leukodystrophy. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1996; 93: 14821-6.
156. Greenberg CR, Duncan AMV, Gregory CA, Singal R, Goodman SI. Assignment of human glutaryl-CoA dehydrogenase gene (GCDH) to the short arm of chromosome 19 (19p13.2) by in situ hybridization and somatic cell hybrid analysis. *Genomics* 1994; 21: 289-90.
157. Goodman SI, Kratz LE, DiGiulio KA, Biery BJ, Goodman KE, Isaya G, et al. Cloning of glutaryl-CoA dehydrogenase cDNA, and expression of wild type and mutant enzymes in *Escherichia coli*. *Hum Molec Genet* 1995; 4: 1493-8.
158. Merinero B, Perez-Cerda C, Font LM, Garcia MJ, Aparico M, Lorenzo G, et al. Variable clinical and biochemical presentation of seven Spanish cases with glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1995; 26: 238-42.
159. Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, Holme I, Jellum E, von Dobeln U, et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 1994; 9: 22-30.
160. Dahl H-H. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1594-7.
161. Martin MA, Blazquez A, Gutierrez-Solana LG, Fernandez-Moreira D, Briones P, Andreu AL, et al. Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to a novel mutation in the NDUFS1 gene. *Arch Neurol* 2005; 62: 659-61.
162. Benit P, Slama A, Cartault F, Giurgea I, Chretien D, Lebon S, et al. Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 14-17.
163. Budde SMS, van den Heuvel LPWJ, Janssen AJ, Smeets RJP, Buskens CAF, DeMeirleir L, et al. Combined enzymatic complex I and III deficiency associated with mutations in the nuclear encoded NDUFS4 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 63-8.
164. Smeitink J, van den Heuvel L. Human mitochondrial complex I in health and disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1505-10.
165. Procaccio V, Wallace DC. Late-onset Leigh syndrome in a patient with mitochondrial complex I NDUFS8 mutations. *Neurology* 2004; 62: 1899-901.
166. Benit P, Chretien D, Kadhom N, de Lonlay-Debeney P, Cormier-Daire V, Cabral A, et al. Large-scale deletion and point mutations of the nuclear NDUFV1 and NDUFS1 genes in mitochondrial complex I deficiency. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1344-52.
167. Parfait B, Chretien D, Rotig A, Marsac C, Munnich A, Rustin P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. *Hum Genet* 2000; 106: 236-43.
168. De Lonlay P, Valnot I, Barrientos A, Gorbatyuk M, Tzagoloff A, Taanman J-W, et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nature Genet* 2001; 29: 57-60.
169. Antonicka H, Leary SC, Guercin, G-H, Agar JN, Horvath R, Kennaway NG, et al. Mutations in COX10 result in a defect in mitochondrial heme A biosynthesis and account for multiple, early-onset clinical phenotypes associated with isolated COX deficiency. *Hum Molec Genet* 2003; 12: 2693-702.
170. Oquendo CE, Antonicka H, Shoubbridge EA, Reardon W, Brown GK. Functional and genetic studies demonstrate that mutation in the COX15 gene can cause Leigh syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 540-4.
171. Jaksch M, Horvath R, Horn N, Auer DP, Macmillan C, Peters J, et al. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy. *Neurology* 2001; 57: 1440-6.
172. Tiranti V, Hoernagel K, Carrozzo R, Galimberti C, Munaro M, Grantierio M, et al. Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1609-21.
173. Teraoka M, Yokoyama Y, Ninomiya S, Inoue C, Yamashita S, Seino Y. Two novel mutations of SURF1 in Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Genet* 1999; 105: 560-3.
174. McFarland R, Kirby DM, Fowler KJ, Ohtake A, Ryan MT, Amor DJ, et al. De novo mutations in the mitochondrial ND3 gene as a cause of infantile mitochondrial encephalopathy and complex I deficiency. *Ann Neurol* 2004; 55: 58-64.
175. Taylor RW, Morris AAM, Hutchinson M, Turnbull DM. Leigh disease associated with a novel mitochondrial DNA ND5 mutation. *Europ J Hum Genet* 2002; 10: 141-4.
176. Kirby DM, Kahler SG, Freckmann ML, Reddihough D, Thorburn DR. Leigh disease caused by the mitochondrial DNA G14459A mutation in unrelated families. *Ann Neurol* 2000; 48: 102-4.
177. Ugalde C, Triepels RH, Coenen MJH, van den Heuvel LP, Smeets R, Uusimaa J, et al. Impaired complex I assembly in a Leigh syndrome patient with a novel missense mutation in the ND6 gene. *Ann Neurol* 2003; 54: 665-9.
178. Tiranti V, Corona P, Greco M, Taanman J-W, Carrara F, Lammantea E, et al. A novel frameshift mutation of the mtDNA COIII gene leads to impaired assembly of cytochrome c oxidase in a patient affected by Leigh-like syndrome. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 2733-42.
179. Shoffner JM, Fernhoff PM, Krawiecki NS, Caplan DB, Holt PJ, Koontz DA, et al. Subacute necrotizing encephalopathy: oxidative phosphorylation defects and the ATPase 6 point mutation. *Neurology* 1992; 42: 2168-74.
180. Degoul F, Dity M, Rodriguez D, Robain O, Francois D, Ponsot G, et al. Clinical, biochemical, and molecular analysis of a maternally inherited case of Leigh syndrome (MILS) associated with the mtDNA T8993G point mutation. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 682-8.
181. McFarland R, Clark KM, Morris AAM, Taylor RW, Macphail S, Lightowlers RN, et al. Multiple neonatal deaths due to a homoplasmic mitochondrial DNA mutation. *Nature Genet* 2002; 30: 145-6.
182. Silvestri G, Cialfoni E, Santorelli FM, Shanske S, Servidei S, Graf WD, et al. Clinical features associated with the A-to-G transition at nucleotide 8344 of mtDNA ('MERRF mutation'). *Neurology* 1993; 43: 1200-6.

183. Tulinius M, Moslemi A-R, Darin N, Westerberg B, Wiklund L-M, Holme E, et al. Leigh syndrome with cytochrome-c oxidase deficiency and a single T insertion nt 5537 in the mitochondrial tRNA(Trp) gene. *Neuropediatrics* 2003; 34: 87-91.
184. Sue CM, Bruno C, Andreu AL, Cargan A, Mendell JR, Tsao C-Y, et al. Infantile encephalopathy associated with the ME-LAS A3243G mutation. *J Pediat* 1999; 134: 696-700.
185. Grafakou O, Oexle K, van den Heuvel L, Smeets R, Trijbels F, Goebel HH, et al. Leigh syndrome due to compound heterozygosity of dihydrolipoamide dehydrogenase gene mutations: description of the first E3 splice site mutation. *Europ J Pediat* 2003; 162: 714-18.
186. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Osaka H, et al. Biochemical and molecular analysis of an X-linked case of Leigh syndrome associated with thiamin-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 539-48.
187. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-65.
188. Wallace DC, Lott MT, Torroni A, Brown MD, Shoffner JM. Report of the committee on human mitochondrial DNA. In: Cuticchia AJ, Pearson PL (eds.). *Human Gene Mapping*, 1993: a compendium. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994, p. 813-45.
189. Schuelke M, Krude H, Finckh B, Mayatepek E, Janssen A, Schmelz M, et al. Septo-optic dysplasia associated with a new mitochondrial cytochrome b mutation. *Ann Neurol* 2002; 51: 388-92.
190. Chapiro E, Felmann D, Denoyelle F, Sternberg D, Jardel C, Eliot M-M, et al. Two large French pedigrees with non syndromic sensorineural deafness and the mitochondrial DNA T7511C mutation: evidence for a modulatory factor. *Europ J Hum Genet* 2002; 10: 851-6.
191. Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1989; 86: 2379-82.
192. Rotig A, Appelkvist E-L, Geromel V, Chretien D, Kadhom N, Edery P, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet* 2000; 356: 391-5.
193. Lamperti C, Naini A, Hirano M, De Vivo DC, Bertini E, Servi-dei S, et al. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1206-8.
194. Grossman LI, Wildman DE, Schmidt TR, Goodman M. Accelerated evolution of the electron transport chain in anthropoid primates. *Trends Genet* 2004; 20: 578-85.
195. Martin RC. Language processing: functional organization and neuroanatomical basis. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 55-89.

Recibido: Mayo 4, 2007.
Aceptado: Diciembre 21, 2007.