

# FOXP2 y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias.

## I. Aspectos fenotípicos y modelos animales

A. Benítez-Burraco

FOXP2 Y LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL LENGUAJE: NUEVAS EVIDENCIAS.  
I. ASPECTOS FENOTÍPICOS Y MODELOS ANIMALES

**Resumen.** Introducción. FOXP2 es el primer gen ligado a una variante hereditaria del trastorno específico del lenguaje y parece codificar un represor transcripcional que intervendría en la regulación del desarrollo y del funcionamiento de determinados circuitos corticotalamoestriatales. Desarrollo. En los últimos tres años se han producido significativos avances en el análisis de las propiedades estructurales y funcionales del gen, en particular, en lo que atañe a la caracterización genotípica y fenotípica de nuevas alteraciones de su secuencia en el ser humano, la determinación de las propiedades funcionales in vivo de las proteínas mutadas generadas a partir de dichas variantes, la clonación y caracterización de nuevos ortólogos del gen, la generación de los primeros organismos knockout y knockdown para éste, y una caracterización molecular más precisa del papel biológico desempeñado por los ortólogos correspondientes a especies que también son capaces de aprender los patrones articulatorios de las vocalizaciones que emplean para comunicarse. Conclusiones. Las nuevas evidencias clínicas y las procedentes del análisis de los modelos animales generados hasta la fecha parecen sugerir la presencia de un 'trastorno sensorimotor' como déficit nuclear de los distintos fenotipos asociados a las diversas mutaciones del gen en la especie humana, la funcionalidad del gen FOXP2 durante el desarrollo embrionario y durante la fase adulta, su implicación en el desarrollo y funcionamiento de los circuitos corticotalamoestriatales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental, y una significativa antigüedad, en términos evolutivos, de una parte del sustrato neuroanatómico que en nuestra especie interviene en el procesamiento de estímulos lingüísticos. [REV NEUROL 2008; 46: 289-98]

**Palabras clave.** Biología molecular. Dispraxia. Filogenia. FOXP2. Lenguaje. Modelos animales. Ontogenia. TEL.

### INTRODUCCIÓN

Como se analizó de forma detallada en una serie de revisiones anteriores [1,2], la identificación y clonación del primer gen ligado a una variante hereditaria de trastorno específico del lenguaje (TEL) ha permitido caracterizar de forma más precisa la naturaleza de ésta, así como indagar en las bases moleculares que regulan la organización de los centros neuronales responsables del lenguaje en la especie humana. El gen en cuestión, denominado FOXP2, parece codificar un factor regulador que funciona como represor transcripcional en el sistema nervioso central, donde regularía la proliferación y/o la migración de poblaciones neuronales localizadas fundamentalmente en los ganglios basales, pero también en la corteza cerebral, el cerebelo y el tálamo. Dichas neuronas estarían implicadas presumiblemente en el desarrollo y/o el funcionamiento de los circuitos corticotalamoestriatales asociados a la planificación motora y el aprendizaje. En los únicos individuos identificados hasta ese momento que presentaban una versión mutada del gen se detectaban anomalías morfológicas y funcionales en dichas áreas, que podían correlacionarse satisfactoriamente con las características fenotípicas del trastorno, las cuales eran a la vez motoras y lingüísticas. El

análisis de la historia evolutiva del gen sugería, asimismo, que si bien el factor transcripcional FOXP2 debía ser bastante antiguo, parecía haber sufrido una selección positiva precisamente durante la reciente historia evolutiva de la especie humana. En conjunto, las evidencias discutidas en dichas revisiones permitían aventurar un papel significativo para FOXP2 en lo concerniente al desarrollo ontogenético y filogenético del lenguaje.

En los últimos tres años se han producido avances muy significativos en la caracterización estructural y funcional del gen. Un primer grupo de evidencias particularmente relevantes a este respecto, que serán objeto de un especial análisis en la presente revisión, atañe a la identificación en el ser humano de nuevas alteraciones de la secuencia del gen (incluyendo diversos polimorfismos, sustituciones no sinónimas y deleciones completas o parciales de éste), cuya caracterización fenotípica ha permitido complementar los escasos datos de esta índole disponibles hasta la fecha, y que concernían exclusivamente a los miembros afectados pertenecientes a la familia KE, aquella a partir de la cual se clonó inicialmente el gen [3,4]. Estos nuevos datos se han visto notablemente enriquecidos por los resultantes de la caracterización molecular de diferentes ortólogos del gen FOXP2 (especialmente de los correspondientes a aquellas especies animales que también son capaces de aprender los patrones articulatorios de las llamadas vocales que les sirven como mecanismo de comunicación; paradigmáticamente, diversas especies de aves canoras), pero sobre todo por los derivados del análisis fenotípico de los primeros organismos knockout y knockdown para el gen. Un segundo grupo de evidencias, igualmente relevantes y que conciernen a los aspectos moleculares del gen (transcripcional, postranscripcional, traduccional y postraduccional), a la estructura y al papel biológico de la proteína que codifica, y a la arquitectura del sistema regulador del que ésta forma parte, será objeto de análisis en una revisión posterior

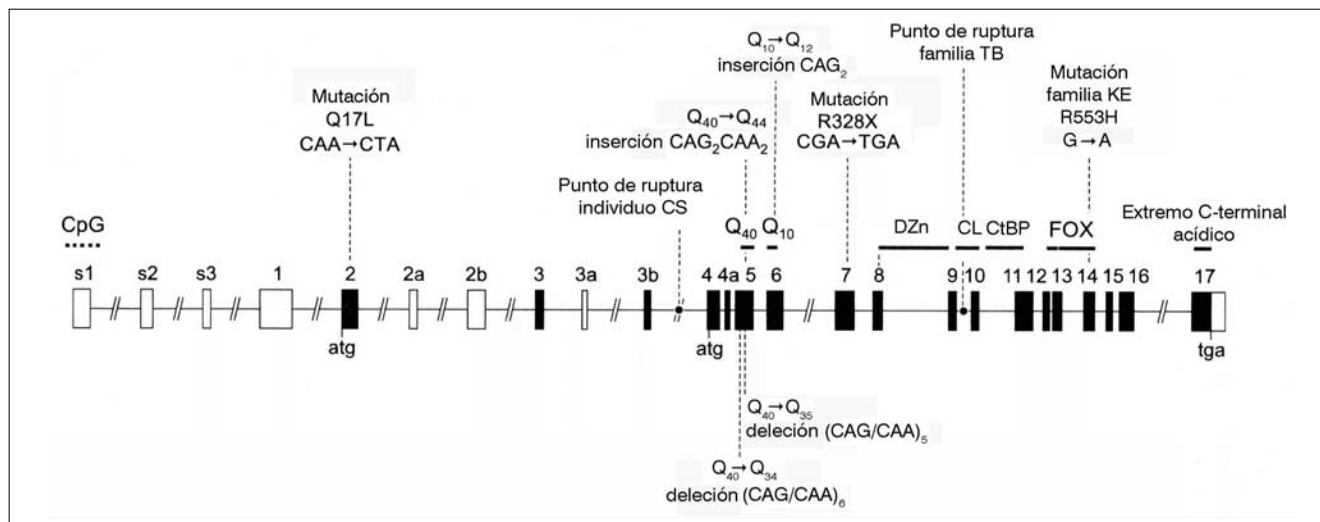
Aceptado tras revisión externa: 26.02.08.

Departamento de Filología Española. Área de Lingüística. Facultad de Filología. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Benítez Burraco. Departamento de Filología Española. Área de Lingüística. Facultad de Filología. Universidad de Oviedo. Campus de Humanidades El Milán. E-33011 Oviedo (Asturias). E-mail: abenitez@us.es

Trabajo 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.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Principales polimorfismos detectados en la secuencia del gen *FOXP2* que implican un cambio en la secuencia de la proteína codificada por éste. Los recuadros sombreados en negro indican los exones que resultan traducidos, mientras que los recuadros huecos denotan exones no codificadores. 'atg' y 'tga' señalan, respectivamente, la posición de los codones de inicio y de terminación de la traducción. ins: inserción; del: deleción; DZn: motivo 'en dedo de zinc'; CL: motivo de 'cremallera de leucinas'; CtBP: motivo de unión al corepresor CtBP1; FOX: motivo de tipo FOX (*fork head*). Reelaborado a partir de [8-11]. El esquema del *locus* se ha reproducido a partir de [11] con el permiso pertinente (© 2003 Annual Reviews, www.annualreviews.org).

[5], en la que también se discutirá de forma pormenorizada el modo en que todo este conjunto de nuevas evidencias ha llevado a modificar nuestra inicial concepción del papel que desempeña el gen *FOXP2* en la regulación del desarrollo y el funcionamiento del 'órgano del lenguaje'.

### NUEVAS MUTACIONES EN LA SECUENCIA DEL GEN *FOXP2*: CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y ASPECTOS MOLECULARES

En los últimos tres años se han caracterizado desde el punto de vista fenotípico y molecular nuevos individuos que presentan alteraciones de diversa naturaleza en la secuencia del gen (Fig. 1), si bien los datos disponibles a este respecto son mucho menos exhaustivos que en el caso de la familia KE, no habiéndose realizado hasta la fecha estudios de carácter neuroanatómico o neurofisiológico.

#### *Polimorfismos asociados a las secuencias poliglutamínicas*

A diferencia de lo que sucede en numerosas enfermedades neurodegenerativas [6], las secuencias poliglutamínicas presentes en *FOXP2* son bastante estables, dado que están codificadas por una mezcla de diferentes tripletes (CAG y CAA) [7]. Sin embargo, se han detectado en ellas algunos polimorfismos adicionales (Fig. 1), aunque no parecen cosegregar con el trastorno. A la inserción de dos copias del triplete CAG en la secuencia del segundo fragmento rico en glutamina ( $Q_{10}$ ), observada por Newbury et al [8], y a las dos deleciones detectadas por Wassink et al [9] en la secuencia del primer fragmento rico en glutamina ( $Q_{40}$ ), que afectaban a cinco y seis tripletes, respectivamente, se ha venido a sumar la expansión identificada recientemente por MacDermot et al [10] en la secuencia de dicho fragmento, consistente en una inserción de cuatro tripletes que codifican glutamina (CAGCAGCAACAA). En este caso, el fragmento poliglutamínico resultante supera en extensión a los existentes en cualquier otra especie, si bien no parece ser patológico ni conllevar ningún tipo de consecuencias funcionales [10].

#### *El caso de la familia KE*

En el caso de los individuos afectados pertenecientes a la familia KE se sabía que la mutación puntual que presentan –una conversión G→A en el exón 14 que da lugar al reemplazo de una arginina (Arg553) crítica para la unión a la secuencia diana del ADN por una histidina no funcional [4]– provocaba una disminución de la carga electrostática superficial de la tercera  $\alpha$ -hélice del motivo FOX y, presumiblemente, una alteración de los determinantes necesarios para la correcta interacción entre el ADN y el factor transcripcional [12]. No obstante, sólo recientemente se ha logrado demostrar de forma inequívoca que la proteína que presenta la sustitución R553H es incapaz de unirse al ADN *in vitro* [13]. Estos experimentos indican que la capacidad represora de la proteína mutada es sustancialmente menor que la que caracteriza a la proteína no mutada; de hecho, parece ser capaz, incluso, de promover una estimulación de la transcripción, debido probablemente a su interacción con la forma no mutada, habida cuenta de que conserva en parte su capacidad de dimerización [13]. En el caso de la mutación R553H, se ha constatado la existencia de una disminución de la cantidad de proteína presente en el núcleo celular, que se acompaña de un aumento de su concentración en el citoplasma [13,14], al igual que sucede en otras enfermedades causadas por la presencia de mutaciones puntuales en las secuencias de alguno de los genes que forman parte de la familia FOX, como por ejemplo *FOXC1* o *FOXC2* [15,16]. La presencia de proteína mutada en el núcleo podría explicarse por el hecho de que siguiera siendo capaz de interaccionar normalmente con las importinas que intervienen en el proceso de translocación [14], pero también por la posibilidad de que formase previamente heterodímeros con la forma silvestre. En consecuencia, queda por determinar si las características fenotípicas del trastorno observado en los individuos de la familia KE se deben exclusivamente a un descenso de la dosis del gen *FOXP2* o a una interferencia de la actividad de la proteína silvestre por parte de la mutada (efecto dominante negativo), causada probablemente por la formación de heterodímeros constituidos por proteínas mutadas y normales [13].

### Mutación Q17L

MacDermot et al [10] han identificado dos variantes alélicas exónicas adicionales del gen *FOXP2* que tendrían un carácter no sinónimo (Fig. 1). Para ello han partido en su análisis de una muestra de individuos afectados por trastornos del lenguaje cuyo déficit nuclear era, al igual que sucede en el caso de la familia KE, una dispraxia verbal asociada al desarrollo [17], sin que se advirtieran tampoco en este caso anomalías cromosómicas, retraso mental, problemas auditivos u otro tipo de síntomas clínicos que delatasen la existencia de alguna otra clase de trastorno adicional. La primera de dichas variantes consiste en una transversión A→T en el exón 2, que implicaría el reemplazo de una glutamina por una leucina, y cuyas repercusiones funcionales no han podido determinarse hasta el momento. Si bien el aminoácido en cuestión forma parte de una región de función desconocida, situada en las proximidades del extremo aminoterminal de la proteína, lo cierto es que se halla conservado en todos los ortólogos del gen, así como en las proteínas FOXP1 y FOXP4 [18-20], por lo que presumiblemente puede resultar necesario para la función de todas ellas. Sin embargo, esta sustitución no parece cosegregar con el trastorno, puesto que el hijo del individuo que la porta, que también se ha diagnosticado como aquejado de una dispraxia verbal ligada al desarrollo, presenta una secuencia normal, de ahí que pueda considerarse poco relevante desde el punto de vista etiológico. Los experimentos realizados *in vitro* indican, por otro lado, que la capacidad de unión al ADN y la actividad represora de la proteína que presenta la mutación Q17L son sustancialmente las mismas que las que manifiesta la variante silvestre. Finalmente, tanto su patrón de expresión como de translocación son también semejantes a los característicos de la variante no mutada de la proteína FOXP2 [13].

### Mutación R328X

La segunda mutación identificada por MacDermot et al [10], detectada en tres individuos pertenecientes a dos generaciones distintas de la misma familia (madre, hijo e hija), consiste en una transición C→T que da lugar a un codón de terminación prematura de la traducción, localizado en la posición 328 de la proteína, el cual estaría situado en el exón 7 del gen. La proteína resultante carece, por consiguiente, de sus principales motivos funcionales, incluyendo la 'cremallera de leucinas' y los motivos en 'dedo de cinc' y FOX (Fig. 1). La capacidad represora de esta proteína anómala es sustancialmente menor que la que caracteriza a la proteína silvestre. Por un lado, es incapaz *in vitro* de unirse al ADN y de reprimir la expresión génica [13]. Por otro, la presencia de la mutación da lugar característicamente a una reducción del nivel de proteína presente en la célula, que además se localiza únicamente en el citoplasma celular [13]. Este hecho puede deberse a que la mutación R328X altere la estabilidad de la propia proteína o a que dé lugar a un decremento del nivel de ARN mensajero (ARNm) a partir del cual se transcribe [13]. Desde un punto de vista clínico, los individuos afectados por esta mutación presentan una sintomatología muy semejante a la que exhiben los miembros afectados por el trastorno que pertenecen a la familia KE, de forma que se advierten en ellos dificultades manifiestas a la hora de articular los sonidos del habla, las cuales se acompañan de problemas lingüísticos más generales, tanto de índole receptiva como expresiva [10]. Así, por ejemplo, el niño manifestaba a los cuatro años un evidente retraso en el desarrollo de sus capacidades expresivas y receptivas, de forma que los valores obtenidos en los test desti-

nados a evaluar dichas capacidades (en particular, el test de Griffiths [21]) correspondían a los característicos de un niño de dos años y medio. Asimismo, era incapaz de repetir palabras polisilábicas y solía comunicarse empleando palabras únicas. Del mismo modo, manifestaba a esa edad dificultades evidentes para articular las consonantes situadas al comienzo de palabras. Por último, parecía presentar problemas adicionales en el dominio del razonamiento práctico y un cierto retraso en el desarrollo de las habilidades sociales. Por su parte, la hermana presentaba un historial de dispraxia motora y orofaríngea. Al año y ocho meses de vida, aunque su capacidad motora parecía normal, era incapaz de emitir palabra alguna, mientras que a los dos años y 11 meses de edad sus capacidades lingüísticas receptivas y expresivas equivalían a las de un niño de 11 meses. Finalmente, la madre manifestaba diversos problemas para comunicarse: era incapaz de comprender adecuadamente buena parte de los matices que implican las oraciones empleadas en las conversaciones convencionales, y si bien parecía disponer de un vocabulario bastante amplio, sus construcciones oracionales eran manifiestamente simples y su discurso, poco claro y carente de gran parte de las inflexiones típicas del discurso hablado. A diferencia de lo que podría suceder en el caso de los individuos de la familia KE afectados por el trastorno, y teniendo en cuenta la completa afuncionalidad de la proteína que presenta la mutación R328X, se ha propuesto que los efectos fenotípicos que exhiben los individuos que portan esta mutación se deberían exclusivamente a un descenso en la dosis habitual del gen *FOXP2* [13].

### El caso del paciente CS

Una terminación prematura de la traducción del gen se observaba también en el paciente (CS) descrito por Lai et al [4], si bien en este caso dicha terminación prematura estaba causada por una interrupción de su secuencia debido a la existencia de una translocación balanceada entre los cromosomas 5 y 7 (t[5;7][q22;q31.2]) (Fig. 1). El individuo afectado presentaba a los dos años de edad un ligero trastorno de carácter motor y un retraso en el desarrollo del habla, mientras que a los tres años y seis meses de vida se le diagnosticó una dispraxia oral, que se manifestaba en forma de un trastorno en la comprensión y en la ejecución del discurso hablado, de modo que sólo alcanzó la fase de las dos palabras hacia los cuatro años [4]. Como quiera que en el caso de este individuo la translocación recíproca ha tenido lugar entre los exones 3 y 4 del gen, la proteína sintetizada tampoco era presumiblemente funcional, al carecer de sus principales motivos estructurales [4].

### El caso de la familia TB

Shriberg et al [22] identificaron en dos individuos pertenecientes a una misma familia (B y T, madre e hija, respectivamente, que se suelen designar colectivamente como 'familia TB') la existencia de una translocación balanceada entre los cromosomas 7 y 13 que interrumpe la secuencia del gen *FOXP2* en la región intrónica situada entre los exones 9 y 10 (Fig. 1); también se produciría en este caso una terminación prematura de la traducción del ARNm, que daría lugar a una proteína que carecería del motivo FOX de unión al ADN y de la 'cremallera de leucinas'. No obstante, conviene tener presente que la translocación también interrumpe la secuencia del gen *RFC3*, situado en 13q13.2, que codifica la subunidad 3 del factor replicativo C, el cual interviene en la elongación de los moldes de ADN durante la replicación de la molécula; este gen se encuentra situado a 1 Mb

del gen *NBEA*, implicado en determinadas formas idiopáticas de autismo que implican trastornos del lenguaje [23,24].

Las características acústicas, prosódicas y articulatorias más significativas del discurso de los dos individuos afectados por esta translocación serían las siguientes [22]:

- Fonéticamente, se observan diversos problemas para la correcta articulación de determinados tipos vocálicos (fundamentalmente de las vocales rotizadas) y consonánticos (principalmente de las consonantes líquidas /l/ y /r/, en el caso de B, y de las oclusivas, las africadas y las fricativas, en el de T), los cuales consisten fundamentalmente en omisiones, sustituciones o distorsiones.
- Fonémicamente, se detecta una desrotización de elementos habitualmente rotizados (/r/, /tʰe/ y /tʰe/), en el caso de B, y distorsiones y sustituciones de diversa naturaleza de los fonemas /s/, /z/ y /ʃ/ (incluyendo su palatalización, retroflexión, dentalización y lateralización), en el caso de T, que parecen poner de manifiesto una incapacidad de situar correctamente la lengua durante su articulación.
- Suprafonémicamente, se observan diversos procesos de epéntesis, metátesis y asimilación atípicas, que evidencian la existencia de problemas de distinta naturaleza a la hora de llevar a cabo una correcta secuenciación fonémica.
- Prosódicamente, se advierten distintos déficit, incluyendo: a) Una menor capacidad de fraseo, que suele indicar la existencia de un trastorno de carácter apráxico y que se caracteriza por la ocurrencia de repeticiones y de revisiones de diversos elementos del discurso (que no implican, sin embargo, un intento por corregir lo ya dicho); b) Una significativa ralentización del propio discurso, debido a una reducción *per se* de la velocidad de emisión de los sonidos, pero también a la existencia de pausas más prolongadas; c) Un patrón de acentuación oracional incorrecto, que implica una acentuación excesiva o insuficiente de determinadas sílabas, o la acentuación de sílabas átonas; d) La presencia de bloques articulatorios ante determinadas consonantes oclusivas, y e) La prolongación anormal de determinados sonidos sonantes.
- Acústicamente, se detecta una alteración de determinados parámetros del discurso hablado, incluyendo su cualidad laríngea (especialmente en el caso de T), que lo vuelve ‘ronco’, y su resonancia (en ambos casos), que lo vuelve hipernasal.
- Fonológicamente, se observa una menor capacidad de procesamiento fonológico, como evidencian los resultados obtenidos en los test de repetición silábica (Tabla).

En conjunto, el análisis de estas peculiaridades acústicas, prosódicas y articulatorias parece sugerir que la afección nuclear del trastorno que manifiestan los individuos afectados pertenecientes a la familia TB sería una disartría espástica, que iría acompañada de una dispraxia verbal y de errores residuales durante el desarrollo, los cuales dan lugar a una cierta distorsión del discurso hablado [22]. Por lo demás, y a pesar de lo exiguo de la muestra, los valores obtenidos por dichos individuos en los diferentes test que evalúan las capacidades cognitivas y lingüísticas (Tabla) se asemejan en gran medida a los obtenidos por los individuos afectados pertenecientes a la familia KE [17,25]. Aunque las características morfológicas y sintácticas detalladas del discurso de los primeros se hallan aún pendientes de publicación, merece la pena destacar la similitud de los valores obtenidos por ambos grupos en los casos concretos del cociente in-

telectual verbal (81 frente a 74,1), el vocabulario (5,5 frente a 5,0) o las capacidades lingüísticas receptivas ( $\approx 80\%$  frente a  $\approx 88\%$ ). Por el contrario, y en lo que concierne a las capacidades lingüísticas expresivas, los valores obtenidos en el caso del test que evalúa la capacidad de repetición de oraciones parecen ser inferiores en el caso de los miembros de la familia KE, como sucede con las pruebas destinadas a cuantificar la capacidad de procesamiento fonológico ( $\approx 75\%$  frente a  $\approx 45\%$  para el test de repetición de palabras, y  $\approx 75\%$  frente a  $\approx 40\%$  para el de repetición de pseudopalabras); ello podría corroborar la existencia de un trastorno nuclear subyacente ligeramente diferente en ambos grupos de pacientes.

#### **Deleciones cromosómicas que afectan al gen *FOXP2***

Finalmente, se han descrito nuevos casos de individuos que presentan una deleción cromosómica que afecta (entre otros) al gen *FOXP2*. Estas deleciones tienen una extensión variable [31]. Una de las de menor tamaño había sido descrita hace casi dos décadas por Sarda et al [32], afectando a la región 7q31.2-7q32.3 y dando lugar a un fenotipo caracterizado por dismorfia facial, retraso psicomotor y ausencia de lenguaje [32]. En 2006, Zeeman et al [31] describieron una deleción aún menor, que afecta a la región 7q31.2-7q32.2 y que origina un fenotipo caracterizado también por dismorfia facial y leve retraso mental, así como por dispraxia oromotora. Como en el caso de esta deleción estaban ausentes varios genes y existía una inversión adicional en el cromosoma, la cual afectaba a algunos de los genes relacionados con el síndrome de Williams [33], Zeeman et al [31] sugirieron que la haploinsuficiencia del gen *FOXP2* sería responsable específicamente de los trastornos del habla y de los problemas oromotores del individuo afectado. Finalmente, en 2007, Lennon et al [34] identificaron una deleción adicional que afectaba únicamente a la región 7q31.1-7q31.31 (alrededor de 9.1 Mb), dando lugar a un fenotipo caracterizado por la existencia de dismorfia facial, retraso mental moderado, tono oromotor bajo y dispraxia verbal ligada al desarrollo. Respecto al proceso de adquisición del lenguaje, los primeros enunciados holofrásticos se documentaron únicamente a los tres años, si bien este individuo nunca llegó a generar combinaciones de palabras ni, consecuentemente, sintagmas u oraciones; a los siete años y cuatro meses de edad sus capacidades lingüísticas receptivas correspondían a las de un niño de 32 meses, mientras que las de índole expresiva eran propias de un niño de sólo 21 meses [34]. Por otro lado, la consideración del origen parental de las deleciones que afectan a la región cromosómica en la que se localiza el gen *FOXP2* ha puesto de manifiesto la existencia de un posible efecto de *imprinting*, por cuanto la dispraxia verbal ligada al desarrollo característica de la deleción del gen sólo parece manifestarse cuando el alelo delecionado es el paterno [35]. Otras evidencias que parecen corroborar esta posibilidad serían el hecho de que en los individuos normales el nivel de expresión del alelo materno es inferior al paterno [35], y la circunstancia de que el gen *FOXP1*, cuyo producto interactúa con la proteína *FOXP2* [1], también parece estar sujeto a *imprinting* [36].

#### **Principales conclusiones derivadas del análisis de las nuevas mutaciones detectadas en la secuencia del gen *FOXP2***

Como se desprende de lo discutido con anterioridad, las distintas alteraciones del gen *FOXP2* parecen dar lugar a trastornos ligeramente disímiles, los cuales han sido objeto de un diagnóstico clínico diferente. En particular, se ha sugerido que el déficit

**Tabla.** Resultados obtenidos por los miembros afectados de la familia TB en los diversos test de evaluación de las capacidades cognitivas de carácter lingüístico y no lingüístico.

Dominio	Evaluación	Madre (B)	Hija (T)	Valores de referencia	
				Media	DE
<b>Cognición</b>					
No verbal	WAIS-III				
	Acabado de dibujos	9	6	10	3
	Codificación simbólica numérica	4	5	10	3
	Diseño con bloques	8	8	10	3
	Ensamblado de objetos	10	9	10	3
	Ordenación de dibujos	9	6	10	3
	CI no verbal	95	87	100	15
Verbal	WAIS-III				
	Vocabulario	6	5	10	3
	Establecimiento de semejanzas	8	9	10	3
	Ejercicios aritméticos	4	7	10	3
	Intervalos numéricos	5	8	10	3
	Capacidad informativa	11	5	10	3
	CI verbal	81	81	100	15
CI ( <i>full-scale IQ</i> )	88	81	100	15	
<b>Lenguaje</b>					
Recepción	PPVT-III	83	79	100	15
	Determinación de gramaticalidad	76	82	99	–
Expresión	CELF-3: repetición de oraciones	3	3	10	3
	EVT	4,6	4,6	10	3
<b>Discurso hablado</b>					
Procesamiento fonológico	Repetición de pseudopalabras	72%	75%	No disponible	
	Repetición de sílabas	66%	74%	No disponible	
Generación	GFTA-2	88	94	100	15

WAIS-III: test de evaluación del cociente intelectual (CI) mediante la escala Wechsler para adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), 3 ed. [26]; PPVT-III: test de Peabody de evaluación del vocabulario mediante dibujos, 3 ed. [27]; CELF-3: evaluación clínica de los rudimentos del lenguaje, 3 ed. [28]; EVT: test de evaluación del vocabulario expresivo [29]; GFTA-2: test Goldman-Fristoe de evaluación de la capacidad articularia, 2 ed. [30]; DE: desviación estándar. Reproducido y traducido de [22] con el permiso pertinente (© 2006 American Speech-Language-Hearing Association). La exactitud y la pertinencia de la traducción son únicamente responsabilidad del autor de esta revisión.

nuclear presente en la familia KE sería una dispraxia orofacial, es decir, una apraxia verbal ligada al desarrollo [37]. Por el contrario, se ha propuesto que en el caso de la familia TB el trastorno nuclear sería una disartria espástica [22], de forma que los síntomas que manifiestan estos individuos se solaparían con –pero a la vez excederían a– los característicos del trastorno que presentan los miembros afectados de la familia KE [22]. Dicha sintomatología concuerda también con la descrita por Lai et al [4] en el caso del individuo CS. Por lo demás, la disartria y la dispraxia verbal son, junto con la afasia anómica, los diagnósticos clínicos más comunes en los pacientes afásicos que han sufrido un infarto cerebral que afecta al hemisferio izquierdo y que incluye las regiones subcorticales [25].

De los tres niveles de regulación que intervienen en el control motor del sistema articulatorio responsable de la generación de los sonidos del habla (preprogramación, programación y ejecución [38]), la dispraxia verbal adquirida parece relacionarse con una disfunción del primero de los dos pasos que implica el proceso de preprogramación de aquél, consistente en la integración en un todo coherente de las subrutinas correspondientes a los distintos articuladores [38]. Esta disrupción suele deberse a una lesión de determinadas áreas parietales y frontales (fundamentalmente del área premotora lateral, del área motora suplementaria y de la ínsula anterior [39]) y, en algunos casos, también a una lesión de la porción de los ganglios basales situada en el hemisferio izquierdo [40]. En cambio, los diferentes tipos de disartria suelen estar causados por una disfunción del segundo de los pasos que integran el proceso de programación, consistente en la organización secuencial de las distintas tareas necesarias para la articulación, incluyendo probablemente una determinación de los parámetros musculares adecuados para ésta, como la fuerza y la velocidad de respuesta de los músculos implicados [38,41]. Cuando es adquirida, esta disfunción suele deberse a una disrupción de los circuitos motores situados en la corteza motora primaria, los ganglios basales y el cerebelo, de forma que se distinguen diferentes subtipos de disartria en función de la naturaleza de la región afectada: espástica, si se ven afectadas las áreas corticales; hipocinética, cuando la lesión afecta a los ganglios basales, y atáxica, si la zona afectada es el cerebelo [39].

En atención a estas evidencias, se ha sugerido que la disparidad observada entre los individuos afectados pertenecientes a las familias KE y TB podría ser el resultado de la alteración de diferentes circuitos implicados en el proceso de programación de los movimientos de los órganos articulatorios, la cual podría venir originada, a su vez, por una modificación diferencial de las características funcionales de la proteína FOXP2 a consecuencia de las distintas repercusiones estructurales de las mutaciones –manifiestamente diferentes– que presentan estos dos grupos de individuos. Consecuentemente, Shriberg et al [22] han propues-

to la conveniencia de recurrir a la etiqueta ‘trastorno sensorimotor’, siguiendo a McNeil [42], para referirse al déficit nuclear general asociado a las diversas mutaciones del gen *FOXP2*.

### MODELOS ANIMALES DEL TRASTORNO ASOCIADO A LA MUTACIÓN DEL GEN *FOXP2*

En los últimos tres años, un hito fundamental en el análisis molecular y fenotípico del trastorno asociado a la mutación del gen *FOXP2* ha sido la generación de organismos *knockout* (en el caso de *Mus musculus*) y *knockdown* (en el caso de *Taeniopygia guttata*) para los correspondientes genes ortólogos.

En lo que concierne al ratón, las anomalías histológicas observadas en los individuos *knockout* o en aquellos que son heterocigóticos para la mutación del gen se circunscriben fundamentalmente al cerebelo; en particular, se ha constatado la existencia de un patrón anormal de desarrollo de las capas granulosa y molecular de la corteza cerebelosa. En el primer caso, se observa una ralentización de la resolución de la capa granulosa externa (de modo que sigue presente 15 días después del nacimiento en los individuos *knockout*, aunque acaba desapareciendo en los heterocigóticos), debido fundamentalmente a un patrón de migración anormal de las neuronas, causado por un desarrollo inadecuado de las células gliales radiales, cuyo número es menor de lo habitual y cuya alineación no es tan exacta como en los individuos silvestres [43]. Por lo que se refiere a la capa molecular, su grosor en los individuos *knockout* es aproximadamente la mitad de lo habitual, lo que concuerda con las anomalías observadas –tanto en estos últimos como en los individuos heterocigóticos para la mutación– en la disposición de las células de Purkinje, cuya orientación no es tan exacta como suele ser normal, y con las peculiaridades morfológicas de estas células, cuyos árboles dendríticos presentan un menor desarrollo y una orientación anómala [43]. En consecuencia, la mutación del gen *Foxp2* parece provocar una alteración del patrón habitual de migración y/o maduración de las neuronas cerebelosas. En el ratón, la característica fenotípica más conspicua asociada a dicha mutación consiste en un descenso de la frecuencia de las vocalizaciones ultrasónicas de las crías (aunque no de su duración, no advirtiéndose tampoco una modificación de sus características acústicas) [43], que son fundamentales para la interacción social entre éstas y la madre [44] y que suelen emplearse como un marcador a la hora de evaluar el desarrollo neuroconductual [45]. No obstante, las vocalizaciones también están presentes en los individuos adultos, donde parecen estar estructuradas temporalmente y ser susceptibles de un análisis cualitativo, lo que indicaría que estarían constituidas por ‘sílabas’ dispuestas de forma no aleatoria, de modo semejante a como sucede en el caso de las llamadas de las aves [46]. Resulta evidente que la reciente generación de una línea de ratones que presenta un alelo *Foxp2* nulo condicionado [47] permitirá analizar de forma detallada –en términos espaciales y temporales– los efectos causados por la hemigiosis del gen y extrapolar los resultados obtenidos al caso de las mutaciones que afectan a la secuencia humana de éste.

El interés que posee el análisis de la disfunción del gen *FoxP2* en *T. guttata* se justifica por el hecho de que, al igual que sucede en el caso de nuestra especie:

- El aprendizaje de las vocalizaciones se produce durante un período limitado y depende de una exposición previa a las secuencias emitidas por un individuo adulto que ha alcanzado una competencia comunicativa plena (tutor).

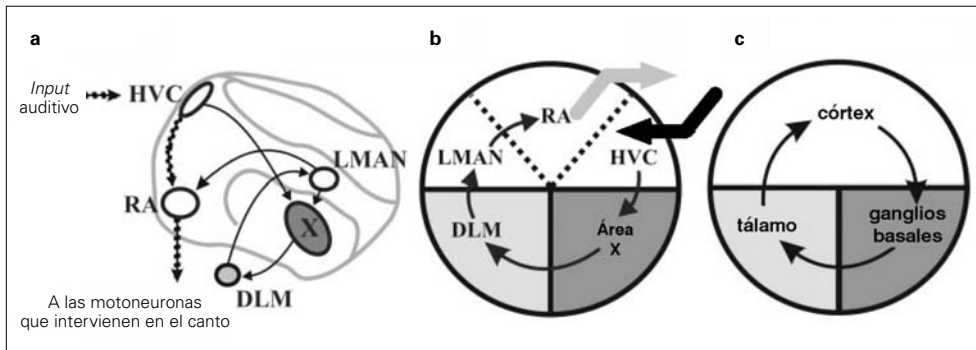
- Existe una predisposición innata a captar las señales sonoras características de la especie.
- Durante la fase de aprendizaje, los patrones se almacenan en una memoria a largo plazo y se emplean posteriormente para regular su producción motora durante una fase de experimentación que suele denominarse ‘plástica’ o ‘sensorimotora’ [48].

Merced a un mecanismo de interferencia de ARN mediante lentivirus ha sido posible determinar los efectos fenotípicos asociados a una disminución de la expresión del gen en el área X del circuito del canto (Figs. 2a y 2b) durante dicha fase de experimentación sensorimotora [49]. Una reducción de alrededor del 70% en los niveles de ARNm de *FoxP2* en aproximadamente el 20% de las células del área X parece conllevar:

- Una menor fidelidad en el proceso de imitación, en términos cuantitativos y cualitativos, que afecta por igual a todas las sílabas y a todos los motivos de los que integran las llamadas (en esta especie las llamadas están formadas por diversos motivos, constituidos a su vez por un número variable de sonidos, denominados convencionalmente ‘sílabas’), y que se traduce, en particular, en la omisión de determinadas sílabas, la alteración de su duración normal, una imitación inapropiada de sus características espectrales y una repetición anómala de ciertas sílabas o de ciertos pares de sílabas en el seno de motivos concretos.
- Una mayor variabilidad en el proceso de ejecución del canto, en términos cuantitativos y cualitativos, que afecta por igual a todas las sílabas y a todos los motivos de los que integran las llamadas, lo que se traduce, en particular, en una mayor variabilidad en los principales parámetros acústicos que definen las sílabas (tono, frecuencia) y en su duración, aunque no en lo concerniente a la estereotipia de los motivos.
- Una reducción del período crítico de aprendizaje, lo que se traduciría en una ‘cristalización’ precoz de las llamadas [49].

Atendiendo a estos resultados, parece evidente que el fenotipo anómalo causado por la disminución de los niveles de ARNm del gen *FoxP2* en el área X no estaría causado por un déficit en el control motor del canto, una representación neuronal incorrecta de la secuencia sonora tomada como modelo, ni por un problema de secuenciación. Se ha sugerido que dicho fenotipo disfuncional podría originarse por la existencia de un déficit en el proceso de ajuste entre la secuencia sonora producida por el ave y el patrón memorizado en la fase de aprendizaje que precede a la etapa ‘sensorimotora’ (ajuste que implica una comparación recurrente entre ambas variables), y que en términos neurofisiológicos podría estar causado por una integración defectuosa, por parte de las neuronas espinosas del área X, de las aferencias glutamatergicas y dopaminérgicas que reciben habitualmente [49].

Respecto a los restantes ortólogos de *FOXP2* caracterizados hasta la fecha y al análisis de otros posibles modelos animales del trastorno asociado a su mutación en la especie humana, merece la pena comentar la circunstancia de que la reciente clonación del gen ortólogo en *Danio rerio* [50] ha abierto las puertas a la utilización de este organismo como modelo del trastorno; en este caso se dispone también de la tecnología necesaria para conseguir la inactivación del gen, en concreto mediante la utilización de morfolino oligonucleótidos en antisentido [51], lo que permitirá realizar estudios más detallados del papel que desempeña *foxP2* en el sistema nervioso central en lo



**Figura 2.** Esquema del circuito del canto en las aves canoras. En 'a' se ofrece una composición sagital del telencéfalo aviar. En color blanco se han señalado los circuitos que forman parte del pálido (equivalente a la corteza cerebral de los mamíferos); en color gris claro, los que pertenecen al tálamo, y en gris oscuro, los que forman parte del cuerpo estriado. Como puede observarse, el *input* auditivo penetra en el circuito del canto por el núcleo HVC del hiperpálido, cuyas neuronas intervienen en dos subcircuitos diferentes. Por un lado se encargan, junto con las neuronas del núcleo robusto del acropálido (RA) y determinadas motoneuronas del tronco del encéfalo, del control motor del órgano del canto (siringe) y de los músculos respiratorios, regulando la vocalización (este subcircuito se ha señalado mediante flechas punteadas). Por otro, un subgrupo de las neuronas que constituyen el núcleo HVC se integran en el circuito anterior del prosencéfalo, que se ha señalado con flechas simples. Dichas neuronas proyectan sobre las neuronas del área X del cuerpo estriado, las cuales inhiben la actividad de determinadas neuronas del núcleo dorsolateral de la porción medial del tálamo (DLM). Éstas proyectan, a su vez, sobre el núcleo magnetocelular lateral de la porción anterior del nidopálido (LMAN), responsable de garantizar la variabilidad de las secuencias canoras durante la etapa de aprendizaje (aunque no está claro si esta variabilidad se genera en el propio núcleo del pálido o resulta de la acción combinada de las dos estructuras anteriores), cuyas neuronas conectan con ambos subcircuitos en el núcleo RA y también envían axones colaterales de vuelta al área X. En 'b' se ha representado de forma esquemática este circuito corticoestriatotalamocortical aviar (la flecha gruesa negra indica el lugar de entrada del *input* auditivo, mientras que la flecha gruesa gris denota la salida de la información de carácter motor hacia las correspondientes motoneuronas, a las que se hizo referencia). En comparación, en 'c' se muestra un esquema de los circuitos corticoestriatotalamocorticales humanos (para más información, *vid.* texto). Reproducido a partir de [55], con el permiso pertinente © 2004 Society for Neuroscience.

que concierne a la regulación del destino celular, la axonogénesis y la sinaptogénesis.

**Principales conclusiones derivadas del análisis de los modelos animales**

En conjunto, las evidencias recientes resultantes del análisis de los modelos animales parecen confirmar la validez de la hipótesis general acerca de la identidad de los circuitos en cuyo desarrollo intervendría el gen *FOXP2* [2]. Esta conclusión viene reforzada por el exhaustivo análisis del sustrato neuronal responsable de la generación y el aprendizaje de las llamadas en numerosas especies canoras. El área X, en la que los niveles de expresión del gen *FoxP2* son mayores que en cualquier otra región del cuerpo estriado, formaría parte del denominado circuito anterior del prosencéfalo (Fig. 2a), encargado de la modulación *on line* del canto durante la fase adulta [52] y cuyas características electrofisiológicas, neuroquímicas y funcionales equivalen a las de los circuitos que en los mamíferos conectan la corteza cerebral con los ganglios basales [53,54] (Figs. 2b y 2c).

En segundo lugar, parece confirmarse el hecho de que el gen *FOXP2* no sólo estaría implicado en el desarrollo de estos circuitos durante la fase embrionaria, sino en su funcionamiento durante el estadio adulto. Se ha sugerido que, en el caso de las aves canoras, el represor transcripcional *FoxP2* podría funcionar en el cerebro inhibiendo la expresión de los genes responsables de la estabilidad neuronal durante el aprendizaje del canto, favoreciendo una mayor plasticidad de los centros neuronales implicados en éste [5]. Sin embargo, esta circunstancia no resultaría demasiado compatible con el papel desempeñado por la proteína durante el desarrollo embrionario, ni tampoco con el hecho de que la disminución de los niveles del transcrito del gen origine un aumento en la variabilidad de las sílabas que componen las llamadas [49]. Por

consecuente, resulta más plausible la posibilidad alternativa, a saber, que el incremento del nivel de expresión del gen *FoxP2* que se observa en el área X de este tipo de organismos durante el aprendizaje de las llamadas podría ser necesario para conservar la identidad de determinadas poblaciones neuronales durante un período en el que aumenta la plasticidad neuronal (y, por consiguiente, la posibilidad de que se produzcan cambios en las propiedades de las neuronas, incluyendo su conectividad y sus propiedades electrofisiológicas) [57] y/o que dicho incremento podría dar lugar a una represión de la expresión de los genes que favorecen la plasticidad de las neuronas espinosas, para conseguir un ajuste óptimo entre la secuencia sonora emitida por el ave y la secuencia memorizada que le sirve como patrón. Esta última hipótesis vendría refrendada por:

- La constatación de que en los cantores indirectos (los machos que están cantando para sí mismos) el nivel de expresión del gen en dicha área es menor que en los directos (los machos que están cantando debido a la presencia de un congénere) [58], advirtiéndose en los primeros un incremento durante el canto de la actividad neuronal y de su variabilidad [59], que viene a ser concomitante con el ligero aumento de la variabilidad silábica observada en las propias llamadas [60].
- El aumento de la variabilidad silábica que conlleva un descenso de la expresión del gen, tal como se advierte en los experimentos mediante interferencia de ARN [49].

Este patrón inhibitor/compensador podría haberse conservado en la especie humana, teniendo en cuenta la significativa semejanza neuroanatómica y neurofisiológica existente entre el circuito prosencefálico anterior de las aves y los circuitos en los que participan los ganglios basales en el ser humano (Figs. 2b y 2c).

En tercer lugar, las evidencias derivadas del análisis de los modelos animales parecen confirmar la idea de que el trastorno asociado a la mutación del gen en la especie humana no revestiría un carácter exclusivamente motor. Entre las evidencias en este sentido destacan las siguientes:

- En *T. guttata*, el contexto social, que parece modular el aprendizaje y la ejecución del canto, afecta a la expresión del gen *FoxP2* [58], sin que se vean alteradas las características acústicas del canto ni su patrón motor de ejecución.
- La ausencia de expresión del gen *FoxP2* en la mayor parte de las estructuras que conforman el circuito sensorimotor trigémino, encargado en las aves de la regulación del movimiento del pico, la lengua y la cavidad oral [56], sugiere que la dispraxia orofacial observada en los miembros de la familia KE –en los cuales el gen *FOXP2* se encuentra mutado–

no tendría como causa primaria una disfunción de los circuitos motores o sensoriales orofaciales periféricos, sino fundamentalmente de los circuitos corticosubcorticales.

- En los individuos adultos de determinadas especies de aves canoras (como *T. guttata*) se advierte una falta de correlación entre los niveles de expresión del gen *FoxP2* y las características acústicas de las llamadas (y, por consiguiente, el patrón motor implicado en la generación del canto), como ponen de manifiesto las diferencias observadas a este respecto entre los cantores directos y los indirectos (*vid. supra*).
- La reducción en *T. guttata* de los niveles del transcrito del gen en el área X del circuito anterior del prosencéfalo durante la fase ‘sensorimotora’ del aprendizaje de las llamadas no provoca una modificación en sus características acústicas, sino únicamente un aumento de su variabilidad [49].
- La supresión de la expresión del gen en el ratón no modifica las características acústicas de los sonidos que produce, sino únicamente su frecuencia [43].

En cuarto lugar, las evidencias proporcionadas por los modelos animales parecen corroborar la hipótesis de que el factor transcripcional FOXP2 debe desempeñar un papel bastante básico (y sustancialmente semejante) en el desarrollo (y el funcionamiento) del sistema nervioso central de todos los vertebrados [50], como pone de manifiesto el elevado grado de conservación, en términos filogenéticos, de su patrón de expresión espacial y temporal, y de los principales motivos funcionales de la proteína.

Finalmente, dichas evidencias parecen confirmar la hipótesis de que en algunas especies (incluida la humana) el sustrato neuroanatómico en cuyo desarrollo y funcionamiento interviene el factor FOXP2 habría sido reutilizado (o ‘exaptado’, por utilizar el término evolutivo preciso) para el aprendizaje de las llamadas vocales [61] o, cuando menos, para el desarrollo y/o la optimización de los mecanismos de coordinación sensorimotora implícitos [49, 62]. No obstante, los detalles precisos de la ecuación ‘FOXP2–vocalización–lenguaje’ deben aún precisarse con exactitud, teniendo presente que:

- El gen *foxP2* parece haber sufrido una fuerte presión selectiva en los tetrápodos, aunque no en los peces [50].
- Entre las aves no existen evidencias de que haya tenido lugar una selección darwiniana de determinados cambios en la secuencia de la proteína FoxP2 que puedan correlacionarse con la mayor o menor capacidad de aprendizaje de las llamadas [20].
- Los cambios presentes en la secuencia de la proteína humana (relacionados, en principio, con el reclutamiento de determinadas regiones corticales y subcorticales para el lenguaje y, probablemente, con la transferencia del control de la articulación a dichas regiones [2]) no encuentran un correlato en las secuencias de las proteínas homólogas de otros mamíferos que también son capaces de aprender sus llamadas vocales (murciélagos, ballenas o delfines [18]). No es menos cierto que estos cetáceos han acumulado hasta tres sustituciones diferentes en la secuencia de la proteína FoxP2 con relación a la homóloga presente en un pariente próximo incapaz de aprender sus llamadas, como es el hipopótamo [18], y, del mismo modo, a lo largo de la historia evolutiva de aquellas especies de murciélagos que han desarrollado un sistema ecolocalizador, parecen haberse seleccionado positivamente determinadas mutaciones no sinónimas acaecidas en la secuencia del gen *FoxP2* [62], al igual que ha sucedido en el ca-

so de la especie humana [2] o, cuando menos, de la línea evolutiva común al *Homo sapiens* y al *H. neanderthalensis* [63].

- Un total de 12 de los genes diana para FOXP2 –como se han caracterizado mediante la técnica de los ChIP-Chip [5,64, 65]– parecen haber sufrido una selección positiva durante la reciente historia evolutiva de la especie humana. De la misma manera, 47 de dichos genes presentan un patrón de expresión en nuestra especie que difiere del que es característico del gen homólogo del chimpancé [64], lo que podría confirmar la hipótesis de que, a lo largo de la evolución humana, podrían haberse seleccionado positivamente determinados módulos funcionales completos, constituidos por un número variable de genes que se expresan de modo coordinado [66]: uno de dichos módulos podría haber sido el que conforman *FOXP2* y (varios de) los genes cuya expresión es regulada por este factor transcripcional.

## CONCLUSIONES

La caracterización fenotípica de las nuevas alteraciones identificadas en la secuencia del gen *FOXP2* y, en particular, la comparación de los trastornos lingüísticos, conductuales y motores que manifiestan los individuos que las presentan con las alteraciones que exhiben los miembros afectados pertenecientes a la familia KE (aquella en la que se había identificado la única mutación del gen conocida hasta el momento [3,4], con la salvedad de un caso de translocación balanceada que interrumpía su secuencia [4]), ha resultado particularmente esclarecedora a la hora de validar las intuiciones existentes acerca de la función biológica de la proteína FOXP2, así como de su relevancia para el desarrollo y el funcionamiento de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento lingüístico.

Los datos obtenidos a partir de la caracterización molecular de los nuevos ortólogos del gen (especialmente de los correspondientes a diversas especies de aves canoras que aprenden sus llamadas durante determinados períodos de plasticidad conductual) ha permitido analizar (y comprender) con mayor detalle los efectos fisiológicos y conductuales asociados a la mutación del gen en la especie humana. Un resultado crucial ha sido la generación de los primeros organismos *knockout* y *knock-down* para los ortólogos de dos especies como *M. musculus* y *T. guttata*, respectivamente.

La consideración de los datos discutidos en este trabajo y de las nuevas evidencias moleculares obtenidas en los últimos tres años –las cuales atañen fundamentalmente al esclarecimiento de determinados aspectos transcripcionales, postrcripcionales, traduccionales y postraduccionales del gen, al funcionamiento *in vivo* de las diferentes isoformas de la proteína FOXP2 y, sobre todo, a la identificación de los genes diana para el factor FOXP2 en la especie humana (objeto de revisión en la segunda parte de este artículo [5])–, permite aventurar un papel significativo para FOXP2 en el desarrollo ontogenético y filogenético del lenguaje, planteando la posibilidad –que también se discutirá en [5]– de que este papel pueda caracterizarse (y comprenderse) de un modo más exacto si se acepta la hipótesis de que *FOXP2* forma parte (o constituye un gen central) de un módulo funcional que intervendría en la regulación del desarrollo y del funcionamiento de un dispositivo neuronal de carácter procedimental, cuya trayectoria evolutiva podría correlacionarse con determinados aspectos de la evolución de la facultad del lenguaje en nuestra especie.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benítez-Burraco A. *FOXP2*: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. I. Aspectos etiológicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos y moleculares. *Rev Neurol* 2005; 40: 671-82.
2. Benítez-Burraco A. *FOXP2*: del trastorno específico a la biología molecular del lenguaje. II. Implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje. *Rev Neurol* 2005; 41: 37-44.
3. Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Monaco AP, Pembrey ME. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nat Genet* 1998; 18: 168-70 [erratum: *Nat Genet* 1998; 18: 298].
4. Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A novel forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001; 413: 519-23.
5. Benítez-Burraco A. *FOXP2* y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias. II. Aspectos moleculares e implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje. *Rev Neurol* 2008; 46 [in press].
6. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 743-55.
7. Bruce HA, Margolis RL. *FOXP2*: novel exons, splice variants, and CAG repeat length stability. *Hum Genet* 2002; 111: 136-44.
8. Newbury DF, Bonora E, Lamb JA, Fisher SE, Lai CS, Baird G, et al. *FOXP2* is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1318-27.
9. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, et al. Evaluation of *FOXP2* as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 2002; 114: 566-9.
10. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, et al. Identification of *FOXP2* truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1074-80.
11. Fisher SE, Lai CS, Monaco AP. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 57-80.
12. Banerjee-Basu S, Baxeavanis AD. Structural analysis of disease-causing mutations in the P-subfamily of forkhead transcription factors. *Proteins* 2004; 54: 639-47.
13. Vernes SC, Nicod J, Elahi FM, Coventry JA, Kenny N, Coupe AM, et al. Functional genetic analysis of mutations implicated in a human speech and language disorder. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 3154-67.
14. Mizutani A, Matsuzaki A, Momoi MY, Fujita E, Tanabe Y, Momoi T. Intracellular distribution of a speech/language disorder associated *FOXP2* mutant. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353: 869-74.
15. Berry FB, Saleem RA, Walter MA. FOXC1 transcriptional regulation is mediated by N- and C-terminal activation domains and contains a phosphorylated transcriptional inhibitory domain. *J Biol Chem* 2002; 277: 10292-7.
16. Saleem RA, Banerjee-Basu S, Berry FB, Baxeavanis AD, Walter MA. Structural and functional analyses of disease-causing missense mutations in the forkhead domain of FOXC1. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2993-3005.
17. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Alcock KJ, Fletcher P, Passingham RE. Pragmatic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 930-3.
18. Zhang J, Webb DM, Podlaha O. Accelerated protein evolution and origins of human-specific features. *FoxP2* as an example. *Genetics* 2002; 162: 1825-35.
19. Teufel A, Wong EA, Mukhopadhyay M, Malik N, Westphal H. FoxP4, a novel forkhead transcription factor. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1627: 147-52.
20. Webb DM, Zhang J. FoxP2 in song-learning birds and vocal-learning mammals. *J Hered* 2005; 96: 212-6.
21. Griffiths, R. The abilities of young children. London: Child Development Research Center; 1970.
22. Shriberg LD, Ballard KJ, Tomblin JB, Duffy JR, Odell KH, Williams CA. Speech, prosody, and voice characteristics of a mother and daughter with a 7,13 translocation affecting *FOXP2*. *J Speech Lang Hear Res* 2006; 49: 500-25.
23. Castermans D, Wilquet V, Parthoens E, Huysmans C, Steyaert J, Swinnen L, et al. The neurobeachin gene is disrupted by a translocation in a patient with idiopathic autism. *J Med Genet* 2003; 40: 352-6.
24. Benítez-Burraco A. Autismo y lenguaje: aspectos moleculares. *Rev Neurol* 2008; 46: 40-8.
25. Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain* 2002; 125: 452-64.
26. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3 ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
27. Dunn, LM, Dunn, LM. Peabody Picture Vocabulary Test. 3 ed. Circle Pines: AGS; 1997.
28. Semel E, Wiig EH, Secord WA. Clinical evaluation of language fundamentals. 3 ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1995.
29. Williams KT. Expressive Vocabulary Test. Circle Pines: AGS; 1997.
30. Goldman R, Fristoe M. Goldman-Fristoe Test of Articulation. 2 ed. Circle Pines: AGS; 2000.
31. Zeesman S, Nowaczyk MJ, Teshima I, Roberts W, Cardy JO, Brian J, et al. Speech and language impairment and oromotor dyspraxia due to deletion of 7q31 that involves *FOXP2*. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 509-14.
32. Sarda P, Turleau C, Cabanis MO, Jalaguier J, De Grouchy J, Bonnet H. Délétion interstitielle du bras long du chromosome 7. *Ann Genet* 1988; 31: 258-61.
33. Bellugi U, Lichtenberger L, Mills D, Galaburda A, Korenberg JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci* 1999; 22: 197-207.
34. Lennon PA, Cooper ML, Peiffer DA, Gunderson KL, Patel A, Peters S, et al. Deletion of 7q31.1 supports involvement of *FOXP2* in language impairment: clinical report and review. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 791-8.
35. Feuk L, Kalervo A, Lipsanen-Nyman M, Skaug J, Nakabayashi K, Finucane B, et al. Absence of a paternally inherited *FOXP2* gene in developmental verbal dyspraxia. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 965-72.
36. Nikaïdo I, Saito C, Wakamoto A, Tomaru Y, Arakawa T, Hayashizaki Y, et al. EICO (expression-based imprint candidate organizer): finding disease-related imprinted genes. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: D548-51.
37. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. *FOXP2* and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 131-8.
38. Klapp ST. Motor response programming during simple and choice reaction time: the role of practice. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1995; 21: 1015-27.
39. Duffy JR. Motor speech disorders. St. Louis: Elsevier Mosby; 2005.
40. Peach RK, Tonkovich JD. Phonemic characteristics of apraxia of speech resulting from subcortical hemorrhage. *J Commun Disord* 2004; 37: 77-90.
41. Van der Merwe A. A theoretical framework for the characterization of pathological speech sensorimotor control. In McNeil MR, ed. Clinical management of sensorimotor speech disorders. New York: Thieme; 1997; p. 1-26.
42. McNeil MR. Clinical management of sensorimotor speech disorders. New York: Thieme; 1997.
43. Shu W, Cho JY, Jiang Y, Zhang M, Weisz D, Elder GA, et al. Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the *Foxp2* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9643-8.
44. Branchi I, Santucci D, Alleva E. Ultrasonic vocalisation emitted by infant rodents: a tool for assessment of neurobehavioural development. *Behav Brain Res* 2001; 125: 49-56.
45. Liu RC, Miller KD, Merzenich MM, Schreiner CE. Acoustic variability and distinguishability among mouse ultrasound vocalizations. *J Acoust Soc Am* 2003; 114: 3412-22.
46. Holy TE, Guo Z. Ultrasonic songs of male mice. *PLoS Biol* 2005; 3: e386.
47. French CA, Groszer M, Preece C, Coupe AM, Rajewsky K, Fisher SE. Generation of mice with a conditional *Foxp2* null allele. *Genesis* 2007; 45: 440-6.
48. Kuhl PK. Human speech and birdsong: communication and the social brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9645-6.
49. Haesler S, Rochefort C, Georgi B, Licznernski P, Osten P, Scharff C. Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of *FoxP2* in songbird basal ganglia nucleus area X. *PLoS Biol* 2007; 5: e321.
50. Bonkowsky, JL, Chien CB. Molecular cloning and developmental expression of *foxP2* in zebrafish. *Dev Dyn* 2005; 234: 740-6.
51. Nasevicius A, Ekker SC. Effective targeted gene 'knockdown' in zebrafish. *Nat Genet* 2000; 26: 216-20.
52. Kao MH, Doupe AJ, Brainard MS. Contributions of an avian basal ganglia-forebrain circuit to real-time modulation of song. *Nature* 2005; 433: 638-43.
53. Doupe AJ, Perkel DJ, Reiner A, Stern EA. Birdbrains could teach basal ganglia research a new song. *Trends Neurosci* 2005; 28: 353-63.
54. Farries MA, Ding L, Perkel DJ. Evidence for 'direct' and 'indirect' pathways through the song system basal ganglia. *J Comp Neurol* 2005; 484: 93-104.
55. Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind, DH, White SA. Human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 2004; 24: 3152-63.
56. Haesler S, Wada K, Nshdejan A, Morrisey EE, Lints T, Jarvis ED, et al. *FoxP2* expression in avian vocal learners and non-learners. *J Neurosci* 2004; 24: 3164-75.
57. Scharff C, Haesler S. An evolutionary perspective on *FoxP2*: strictly for the birds? *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 694-703.

58. Teramitsu I, White SA. FoxP2 regulation during undirected singing in adult songbirds. *J Neurosci* 2006; 26: 7390-4.
59. Hessler NA, Doupe AJ. Singing-related neural activity in a dorsal fore-brain-basal ganglia circuit of adult zebra finches. *J Neurosci* 1999; 19: 10461-81.
60. Olveczky BP, Andalman AS, Fee MS. Vocal experimentation in the juvenile songbird requires a basal ganglia circuit. *PLoS Biol* 2005; 3: e153.
61. Lai CS, Gerrelli D, Monaco AP, Fisher SE, Copp AJ. *FOXP2* expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain* 2003; 126: 2455-62.
62. Li G, Wang J, Rossiter SJ, Jones G, Zhang S. Accelerated *FoxP2* evolution in echolocating bats. *PLoS One* 2007; 2: e900.
63. Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, Enard W, Green RE, Burbano HA, et al. The derived *FOXP2* variant of modern humans was shared with Neandertals. *Curr Biol* 2007; 17: 1908-12.
64. Spiteri E, Konopka G, Coppola G, Bomar J, Oldham M, Ou J, et al. Identification of the transcriptional targets of *FOXP2*, a gene linked to speech and language, in developing human brain. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1144-57.
65. Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, Groszer M, Taylor JM, Davies KE, et al. High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of *FOXP2*, a gene mutated in speech and language disorders. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1232-50.
66. Oldham MC, Horvath S, Geschwind DH. Conservation and evolution of gene coexpression networks in human and chimpanzee brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17973-8.

**FOXP2 AND THE MOLECULAR BIOLOGY OF LANGUAGE:  
NEW EVIDENCE. I. PHENOTYPIC ASPECTS AND ANIMAL MODELS**

**Summary.** Introduction. *FOXP2* is the first gene linked to a hereditary variant of specific language impairment and seems to code for a transcriptional repressor that intervenes in the regulation of development and the functioning of certain thalamic-cortical-striatal circuits. Development. In the last three years significant progress has been made in the analysis of the structural and functional properties of the gene. The most notable advances have been made in the genotypic and phenotypic characterisation of new alterations in its sequencing in human beings; the determination in vivo of the functional properties of the mutated proteins generated from said variants; the cloning and characterisation of new orthologues of the gene; the generation of the first knockout and knockdown organisms for it; and a more precise molecular characterisation of the biological role played by the orthologues corresponding to species that are also capable of learning the articulatory patterns of the vocalisations they use to communicate. Conclusions. The latest clinical evidence and that obtained from analysing animal models generated to date appear to suggest the presence of a 'sensory-motor disorder' as the central deficit behind the different phenotypes associated to the different mutations of the gene in the human species, the functionality of the gene *FOXP2* during development of the embryo and during the adult phase, its involvement in the development and functioning of the thalamic-cortical-striatal circuits associated to motor planning, sequential behaviour and procedural learning, and significant old age, in developmental terms, of a part of the neuroanatomical substrate that is involved in processing linguistic stimuli in our species. [REV NEUROL 2008; 46: 289-98]

**Key words.** Animal models. Dyspraxia. *FOXP2*. Language. Molecular biology. Ontogenesis. Phylogeny. SLI.