

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

## II. Aspectos moleculares e implicaciones para la ontogenia y la filogenia del lenguaje

A. Benítez-Burraco

FOXP2 Y LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL LENGUAJE: NUEVAS EVIDENCIAS.

II. ASPECTOS MOLECULARES E IMPLICACIONES PARA LA ONTOGENIA Y LA FILOGENIA DEL LENGUAJE

**Resumen.** Introducción. FOXP2 es el primer gen ligado a una variante hereditaria del trastorno específico del lenguaje y parece codificar un represor transcripcional que interviene en la regulación del desarrollo y del funcionamiento de determinados circuitos corticotalamoestriales. Desarrollo. En los últimos tres años se han producido significativos avances en la determinación de las propiedades estructurales y funcionales del gen, que conciernen fundamentalmente al análisis preciso de los motivos estructurales más importantes de la proteína que codifica y de los parámetros más relevantes que determinan la interacción de ésta con el ADN; al esclarecimiento de las propiedades funcionales y del comportamiento in vivo de las principales isoformas de la misma; a la determinación exacta del patrón de expresión de nuevos ortólogos del gen; y a la identificación de diferentes genes diana para el factor FOXP2. Conclusiones. Estas nuevas evidencias sugieren una gran versatilidad in vivo por parte de la proteína FOXP2 a la hora de unirse al ADN; la funcionalidad biológica de sus diversas isoformas; la implicación del gen FOXP2 en el desarrollo y/o el funcionamiento de los circuitos corticotalamoestriales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental, tanto en la fase adulta como durante el desarrollo embrionario; una significativa conservación en términos evolutivos del mecanismo regulador en el que interviene el gen; y la idoneidad de los modelos de procesamiento lingüístico que consideran que el lenguaje es, en buena medida, el resultado de una interacción entre determinadas estructuras corticales y subcorticales. [REV NEUROL 2008; 46: 351-9]

**Palabras clave.** Biología molecular. Corteza. Filogenia. FOXP2. Ganglios basales. Lenguaje. Ontogenia.

### INTRODUCCIÓN

El gen *FOXP2* es el primero en ser identificado que se encuentra ligado a una variante hereditaria del trastorno específico del lenguaje. Consecuentemente, no debe resultar sorprendente que tanto el gen como las diversas variantes anómalas de éste que aparecen de forma espontánea en las poblaciones humanas hayan sido objeto de un exhaustivo análisis molecular, celular, neuroanatómico, neurofisiológico y conductual, en un intento de caracterizar de forma más exacta en términos biológicos la naturaleza de la facultad del lenguaje característica de nuestra especie y, sobre todo, de dilucidar los mecanismos moleculares responsables de la regulación del desarrollo y del funcionamiento de los centros neuronales que intervienen en el procesamiento de estímulos lingüísticos. Como se discutió de forma detallada en una serie de revisiones anteriores [1,2], el gen *FOXP2* parece codificar un factor regulador que posee una actividad represora de la expresión génica. Se cree que, en el sistema nervioso central, la proteína FOXP2 intervendría en la regulación de la proliferación y/o la migración de determinadas poblaciones neuronales (localizadas fundamentalmente en los ganglios basales, pero también en la corteza, el cerebelo y el tálamo),

las cuales formarían parte de los denominados circuitos corticotalamoestriales, asociados a la planificación motora y el aprendizaje.

En los últimos tres años se han producido avances muy significativos en la caracterización estructural y funcional del gen y, sobre todo, del sistema regulador del que parece formar parte la proteína codificada por éste. Como también se discutió en otra revisión previa [3], en este tiempo se han logrado identificar y analizar nuevas mutaciones que afectan a la secuencia del gen *FOXP2*, de naturaleza diversa (polimorfismos, sustituciones no sinónimas y deleciones completas o parciales), lo que ha permitido ampliar el estudio de las alteraciones fenotípicas asociadas a su disfunción más allá de las observadas en la familia a partir de la cual se identificó inicialmente el gen [4]. En conjunto, la mutación del gen parece dar lugar a diversas anomalías morfológicas y funcionales en diferentes áreas corticales y subcorticales, las cuales originan distintos déficit conductuales que no sólo tendrían un carácter lingüístico, sino también motor (y acaso, cognitivo), si bien la naturaleza exacta de las disfunciones fenotípicas parece depender de la alteración precisa experimentada molecularmente por el gen [1-3]. Por otro lado, como también se discutió en otra revisión [2], el análisis comparativo de la secuencia de los diversos genes ortólogos a *FOXP2* parece sugerir que el factor transcripcional codificado por el gen es bastante antiguo, pero, al mismo tiempo, que ha sido objeto de una selección positiva durante la reciente historia evolutiva de la especie humana. La propia naturaleza y el modo en que se organizan los circuitos neuronales en cuyo desarrollo y funcionamiento parece intervenir FOXP2 (los cuales poseen una historia evolutiva ciertamente dilatada), han permitido analizar críticamente determinadas hipótesis acerca del origen filogenético del sustrato neuronal implicado en el procesamiento lingüístico (y, por extensión, de la propia facultad del lenguaje humana) [2,3].

Aceptado tras revisión externa: 27.02.08.

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

El presente trabajo tiene por objeto, en primer lugar, completar todo este cúmulo de información prestando atención a las evidencias acumuladas en estos tres últimos años que conciernen específicamente a los aspectos moleculares transcripcionales, postranscripcionales, traduccionales y postraduccionales del gen, así como a la estructura y al papel biológico de la proteína que codifica. En segundo lugar, y conjuntamente con los datos resultantes de la caracterización molecular de diversos ortólogos del gen (en especial de los correspondientes a otras especies animales capaces de aprender los patrones articulatorios de las llamadas vocales de las que se sirven para comunicarse), del análisis de las alteraciones fenotípicas resultantes del *knock-out* y del *knockdown* de algunos de ellos, y del análisis fenotípico de las nuevas mutaciones identificadas en el gen [3], este trabajo se plantea realizar un análisis lo más exhaustivo posible del papel que desempeña *FOXP2* en el desarrollo ontogenético y filogenético del ‘órgano del lenguaje’.

## NUEVAS EVIDENCIAS MOLECULARES

### *Aspectos transcripcionales*

Se sabía que el gen *FOXP2* se expresa en determinadas zonas del sistema nervioso central durante el desarrollo embrionario y en el individuo adulto, así como que su patrón de expresión se halla bastante conservado desde el punto de vista filogenético [1]. En general, la expresión del gen se detecta de forma bilateral fundamentalmente en los ganglios basales, y también en la corteza cerebral, el cerebelo y el tálamo. En estos tres últimos años se ha prestado una especial atención al patrón de expresión del gen ortólogo *FoxP2* en determinadas aves canoras que son capaces de aprender su canto y, en particular, en *Taeniopygia guttata*. En este organismo se había constatado previamente una expresión preferente del gen *FoxP2* en los ganglios basales, tanto en el estadio adulto como durante el desarrollo [5,6]. Sin embargo, se sabe ahora que en esta ave tiene lugar durante el período juvenil un incremento del nivel de expresión del gen en la denominada área X, la zona del cuerpo estriado encargada de la regulación de los procesos procedimentales implicados en el aprendizaje y la ejecución del canto (Fig. 2 en [3]), en relación con los niveles existentes en las restantes zonas de esta región subcortical. Dicho incremento tiene lugar coincidiendo además con la fase de plasticidad vocal juvenil, en la que el ave es capaz de aprender nuevas llamadas a partir de un adulto que actúa como tutor [5]. Este mismo hecho se observa también de forma estacional en el caso de los individuos adultos pertenecientes a especies que son capaces de remodelar su patrón de llamadas a lo largo de toda su vida, como es el caso de *Serinus canaria* [5].

Resulta muy significativo el hecho de que en los individuos adultos de *T. guttata* el nivel de expresión del gen también parece estar condicionado por factores de índole social, desde el momento en que dicha expresión es menor en los machos que están cantando para sí mismos (cantores indirectos) en relación con los que están cantando debido a la presencia de un congénere (cantores directos) [7]. Por otra parte, se sabía que en *T. guttata* la proteína *FoxP2* parece no estar presente en las interneuronas del cuerpo estriado, sino únicamente en las neuronas dopaminérgicas eferentes. Estas neuronas cuentan al menos con receptores de dopamina de tipo  $D_1$  [5] y proyectan hacia la corteza, recibiendo la aferencia de neuronas glutamatérgicas corticales y dopaminérgicas de la sustancia negra [8]. Sin embargo, recientemente se ha constatado además la existencia en estas neu-

ronas de una potenciación a largo plazo [9], lo que confirmaría su idoneidad en tanto que sustrato neuronal responsable de la plasticidad en el canto [3]. El hecho de que los niveles más elevados de expresión del gen en el cerebro medio se localicen en las zonas dopaminérgicas que proyectan hacia los ganglios basales, al menos en *T. guttata* [5], parece confirmar la circunscripción de la expresión de *FoxP2* (y presumiblemente de todos los ortólogos) a las neuronas que presentan una innervación dopaminérgica.

También se había constatado anteriormente que en *T. guttata* el gen se expresa en las células de Purkinje de ambos hemisferios [6] y en el palio [5], si bien el patrón de expresión del gen *FoxP2* en esta última estructura (equivalente a la corteza de los mamíferos) puede variar ligeramente de unas especies a otras, incluso entre las que son capaces de aprender sus llamadas características. Así, mientras que en algunos casos se detecta una expresión homogénea y poco intensa del gen en toda esta región (como sucede en los oscinos cantores), en otros, dicha expresión se circunscribe fundamentalmente a la capa intermedia o mesopalio (como sucede en los loros o en las palomas), que es, por otro lado, lo que sucede típicamente en el caso del gen *FoxP1* en todas las aves [5].

### *Aspectos estructurales de la proteína FOXP2*

El reciente análisis estructural detallado mediante técnicas cristalográficas del dominio de tipo FOX de la proteína FOXP2 realizado por Stroud et al [10] ha puesto de manifiesto la existencia de pequeñas diferencias estructurales con respecto a otras proteínas de la familia FOX, las cuales podrían tener repercusiones funcionales. Al igual que sucede con las restantes proteínas del grupo, dicho dominio está constituido por tres  $\alpha$ -hélices apiladas que acaban, en uno de sus extremos, en sendas láminas  $\beta$  antiparalelas (S1, S2 y S3). Sin embargo, se ha constatado que la cuarta hélice adicional (lazo W2), que también participa en la interacción con el ADN y que se sitúa en la zona de giro entre la segunda y la tercera  $\alpha$ -hélices, está ausente en el caso de FOXP2, viéndose reemplazada por una  $\alpha$ -hélice adicional que no interactúa directamente con el ADN [10]. Por otro lado, y a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los factores transcripcionales que tienen un carácter específico, la unión de la proteína FOXP2 al ADN parece producirse fundamentalmente mediante fuerzas de van der Waals y no tanto mediante puentes de hidrógeno, lo que probablemente se traduce en una menor afinidad por la unión al ADN y una mayor flexibilidad a la hora de reconocer otras secuencias diana distintas a la secuencia diana consenso. En consecuencia, y al igual que ocurre presumiblemente en otras proteínas de la subfamilia FOXP, la especificidad de la unión *in vivo* al ADN del factor FOXP2 debe venir condicionada y/o facilitada por su interacción con otras proteínas en el seno de complejos reguladores de la transcripción de mayor entidad [11,12], lo que se correlaciona satisfactoriamente con las evidencias obtenidas con anterioridad acerca de su capacidad de homodimerización y de heterodimerización con FOXP1 y FOXP4, y acerca de su capacidad de asociación con el correpressor transcripcional CtBP1 [1]. Finalmente, este tipo de análisis estructurales ha permitido determinar con exactitud que la zona del motivo FOX que interviene más directamente en el reconocimiento del ADN es su tercera  $\alpha$ -hélice, así como la identidad precisa de la secuencia diana consenso de unión al ADN del factor transcripcional, que sería 5'-CAAATT-3'. Como se discute posteriormente con mayor detalle, la técnica de

los ChIP-Chip (rastreo genómico por etapas mediante inmunoprecipitación de cromatina acoplada a un análisis de *micro-arrays*) ha posibilitado la identificación de numerosos genes diana para el factor FOXP2, tanto en tejidos cerebrales embrionarios como en líneas de células neuronales cultivadas *in vitro* [13,14]. Esta circunstancia ha permitido constatar que los promotores de la mayoría de los genes que son regulados transcripcionalmente por FOXP2 contienen una secuencia consenso de unión para dicha proteína, una secuencia consenso de unión para el factor FOXP1 (TATTTRT) (a la que también es capaz de unirse FOXP2 [15]), o bien una secuencia consenso de unión para los factores de tipo FOX (TRTTKRY) [16], aunque casi la mitad de ellos presenta más de uno de estos motivos, que pueden ser de idéntica naturaleza (lo que sucede en alrededor del 30% de los genes identificados) o de diferente categoría (lo que ocurre en casi el 40% de los casos) [14]. Por lo demás, el hecho de que la secuencia consenso de unión específica para FOXP2 no esté presente en todas las regiones promotoras a las que se une *in vivo* la proteína, corroboraría la idea apuntada con anterioridad de que este factor ejercería realmente su función formando parte de un complejo regulador que podría unirse de facto a otras secuencias de ADN diferentes ([13] e *infra*).

#### **Aspectos postranscripcionales, traduccionales y postraduccionales**

La constatación de la existencia de una maduración alternativa del ARN mensajero (ARNm) del gen *FOXP2* [17] había dejado abierta la puerta a la especulación acerca de la significación biológica de las diferentes isoformas de la proteína. Todas estas isoformas alternativas parecen presentar los principales dominios funcionales de la proteína, con la excepción de la variante FOXP2-S [17], que carece del dominio FOX, por lo que se sospechaba que no funcionaría *in vivo* como un factor transcripcional. Recientemente se ha demostrado que, en efecto, esta isoforma es incapaz de unirse al ADN *in vitro* [15]. No obstante, la presencia en ella de los motivos implicados en la dimerización del factor transcripcional (v. *infra*) sugiere que esta isoforma truncada podría ser capaz de interactuar con la isoforma normal y/o con otras isoformas en aquellas regiones cerebrales en las que se sintetiza (la presencia del ARNm correspondiente a FOXP2-S se ha documentado recientemente en el caso del cerebro fetal [15]).

Los análisis de genética funcional realizados al efecto han puesto de manifiesto que las distintas isoformas proteínicas sintetizadas a partir del gen *FOXP2* presentan un comportamiento celular diferente. Así, la isoforma normal parece localizarse exclusivamente en el núcleo de la célula, aunque no en el nucleolo [15]. En cambio, la isoforma FOXP2-S se localizaría tanto en el núcleo de la célula como en el citoplasma, con la particularidad de que en este último compartimento parece acumularse formando agregados constituidos por proteínas ubiquitinizadas [15], los cuales recuerdan en gran medida a los agrosomas o cuerpos de inclusión perinucleares, formados por proteínas incorrectamente plegadas y fuertemente ubiquitinizadas, que son característicos de determinadas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington [18], la enfermedad de Alzheimer [19], la enfermedad de Parkinson [20] o diversos tipos de demencia [20,21]. Se cree que el secuestro de las proteínas en los agrosomas constituye un mecanismo de regulación de la actividad desempeñada por éstas, dado que permitiría controlar la cantidad de proteína activa disponible en el núcleo

celular [22,23]. En consecuencia, se ha propuesto que la isoforma FOXP2-S podría influir postraduccionalmente en el papel fisiológico desempeñado por la isoforma FOXP2 normal, al regular su disponibilidad y/o su funcionalidad, como sucede, de hecho, *in vitro*, donde se ha observado que la isoforma FOXP2-S, a pesar de su incapacidad de unirse físicamente al ADN, conserva una cierta capacidad represora de la expresión del promotor SV40 (v. *infra*) en determinadas líneas celulares que expresan el gen *FOXP2* de forma endógena [15]. Por lo que se refiere a aquellas otras isoformas en las que sí está presente el motivo FOX de unión al ADN (como la isoforma III analizada por Vernes et al [15], que carece únicamente de la porción aminoterminal de la proteína), parece que presentan una localización celular semejante a la isoforma habitual.

También se ha determinado recientemente que el dominio de tipo FOX parece ser imprescindible para una correcta translocación de la proteína al interior del núcleo, como sucede en otras proteínas de la familia FOX [24,25], al contener señales necesarias para su exportación o su localización nuclear. Dichas señales parecen consistir fundamentalmente en dos señales de localización nuclear –*nuclear localization signal* (NLS)–, situadas en las porciones aminoterminal y carboxiloterminal del dominio, y consistentes en sendas secuencias de aminoácidos de carácter básico [26]. La presencia de al menos una de estas señales garantiza una translocación eficiente [26], en un proceso que parece depender en parte de la asociación de la proteína con importinas de tipo  $\alpha$  o  $\beta$  [26]. No obstante, estas señales no serían suficientes por sí solas para explicar la totalidad de la translocación observada *in vivo*, de forma que el transporte al interior del núcleo también parece verse promovido (o modulado) por otros mecanismos alternativos, como la presencia de señales de localización nuclear en el extremo aminoterminal de la proteína, la interacción con otras proteínas transportadoras y la existencia en su secuencia de sitios de fosforilación y ubiquitinación [27]. La localización exclusivamente citoplasmática de la proteína resultante de la mutación R328X (Fig. 1 en [3]), que carece del dominio FOX, así como la mayor abundancia en este último compartimento celular de la proteína que presenta la mutación R553H (Fig. 1 en [3]), en la que se ha producido una alteración de la secuencia y la configuración estructural de dicho dominio [28], refuerzan la idea de que éste resulta fundamental para la correcta translocación de la proteína FOXP2 al interior del núcleo [15].

Un último aspecto concierne al motivo en ‘cremallera de leucinas’ que contiene el factor FOXP2. Si bien se había determinado previamente que dicho motivo parecía ser responsable de sus interacciones homotípicas y heterotípicas con otros factores transcripcionales, permitiendo su homodimerización y su heterodimerización con las proteínas FOXP1 y FOXP4 [11], lo cierto es que los últimos análisis sugieren que el proceso de dimerización (al menos, el de homodimerización) también parece deberse a la existencia de pequeñas diferencias estructurales en el propio dominio FOX con respecto al que es característico de otras proteínas del grupo FOX, las cuales suelen unirse al ADN en forma monomérica [29]. Entre dichas diferencias, la más significativa consistiría en la sustitución de un residuo de prolina altamente conservado (que impide la dimerización) por otro de alanina (Ala539 en el caso de FOXP2), presente en todas las proteínas de la subfamilia FOXP, lo que parece constituir una innovación estructural adaptativa dentro de ésta [10]. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la mayoría de los facto-

res transcripcionales que funcionan en forma dimerica, las características estructurales del dímero formado *in vitro* por el motivo FOX (en particular, el grado de separación existente entre las dos hélices H3 de unión al ADN y la presencia de una carga electrostática positiva que reduciría la repulsión entre dichas hélices y el esqueleto de fosfato del ADN) permiten aventurar que la proteína FOXP2 podría intervenir en la formación de lazos de ADN y/o asociaciones intercromosómicas y, por consiguiente, promover en el ensamblaje de complejos ADN/proteína de mayor entidad.

En conjunto, los nuevos datos disponibles acerca de los aspectos transcripcionales y traduccionales de la expresión del gen *FOXP2* parecen sugerir que la regulación espaciotemporal del proceso de maduración de su ARNm podría permitir a la proteína FOXP2 desempeñar funciones diferentes en distintas estructuras o circuitos neuronales, y en momentos distintos del proceso de desarrollo ontogenético [15].

### Aspectos funcionales

Recientemente se han obtenido diversas evidencias significativas concernientes al papel regulador desempeñado por FOXP2. Por un lado, ha sido posible demostrar una actividad represora por parte de la proteína *in vitro*, en particular a partir del promotor SV40 [15], como ya había sucedido en el caso de las proteínas Foxp1 y Foxp2 de ratón [30]. Por otro, el recurso a la técnica de los ChIP-Chip, a la que se aludió anteriormente, ha permitido identificar de modo preciso las posibles dianas a las que se uniría FOXP2, tanto *in vivo* (haciendo uso de tejido cerebral procedente de los ganglios basales y de la porción inferior de la corteza frontal, y correspondiente a la fase de desarrollo fetal comprendida entre las semanas 16 a 20 de embarazo) como *in vitro* (recurriendo a células neuroblastómicas que expresan de forma constitutiva el gen *FOXP2*, en particular la isoforma I) [13,14].

En el primer caso se determinó la existencia de un total de 285 dianas diferentes para la proteína, de las que 34 parecen ser comunes a las dos regiones analizadas, mientras que 141 serían exclusivas de los ganglios basales, y 110, de la corteza frontal inferior (un total de 85 de estos genes también parecen funcionar como diana del factor FOXP2 en otros tejidos ajenos al sistema nervioso central, como es el caso del pulmón) [13]. Del mismo modo, y en lo que atañe a los análisis realizados con líneas celulares neuronales que expresan de forma constitutiva el gen *FOXP2*, ha sido posible identificar alrededor de 300 genes diana para este factor transcripcional, lo que vendría a sugerir que la proteína FOXP2 podría unirse a alrededor del 1,5% de los promotores presentes en el genoma humano [14]. En conjunto, únicamente en torno al 30% de los genes diana para el factor identificados a partir de tejido cerebral embrionario coincide con genes caracterizados mediante el análisis de líneas celulares cultivadas *in vitro* [13,14], lo que corroboraría la idea de que FOXP2 regula transcripcionalmente diferentes genes diana en función de las subpoblaciones neuronales de que se trate y de los momentos del desarrollo en que ejerza su actividad moduladora (v. *infra*).

La identificación de los genes diana para el factor FOXP2 mediante la técnica de los ChIP-Chip ha permitido precisar el efecto real que ejerce la proteína *in vivo* sobre los genes en cuya regulación transcripcional parece intervenir. Así, en los experimentos realizados con determinadas líneas de células neuronales se ha constatado que una modificación de los niveles de expresión de *FOXP2* parece afectar a alrededor del 25% de sus genes

diana [13,14]. Como resultaría esperable, la sobreexpresión del gen da lugar, en líneas generales, a un descenso de los niveles habituales de los transcritos de dichos genes, confirmando el efecto represor de la proteína FOXP2 [1]. No obstante, se ha constatado que en el caso de determinados genes se produce, de hecho, una potenciación de su transcripción, como ocurre con *TAGLN*, *CALCRL* y *CER1* [13] o con *MAPK8IP* y *SYK* [14], lo que parece sugerir que FOXP2 podría actuar también como un activador transcripcional en determinados contextos, algo que también sucede con otros miembros de la familia FOX, como es el caso de FOXP3 [31,32]. Ahora bien, con respecto a esta hipotética actividad dual, conviene tener presente que no puede descartarse por completo que la activación observada se deba en realidad a un desplazamiento competitivo de la proteína FOXP1 endógena por parte de FOXP2, el cual impediría la formación de los heterodímeros normales con actividad represora, y/o a la ausencia de determinados factores correpresores necesarios para la actividad represora del complejo del que presumiblemente forma parte FOXP2 *in vivo* [13]. No obstante, también resultan plausibles las hipótesis de que dicha activación pueda deberse a la existencia de una afinidad diferencial por el sitio de unión al ADN, la presencia de determinados coactivadores que interactuarían con FOXP2 y/o la ocurrencia de determinadas modificaciones posttraduccionales en la proteína FOXP2 [14].

### SISTEMA DE REGULACIÓN DEL GEN *FOXP2*

Se sigue disponiendo de poca información acerca de la arquitectura de la cascada reguladora en la que intervendría la proteína FOXP2, aunque, como acaba de discutirse, la utilización de la técnica de los ChIP-Chip ha permitido identificar algunas de las posibles dianas a las que se uniría FOXP2 tanto *in vivo* como *in vitro*. A partir de otros datos, recabados también en los tres últimos años, resulta posible aventurar algunas hipótesis a este respecto.

En primer lugar, el elevado grado de conservación, en términos espaciales y temporales, del patrón de expresión del gen en todas las especies analizadas hasta el momento, el hecho de que se exprese desde fases tempranas del desarrollo embrionario, y el hecho de que lo haga precisamente en aquellas zonas a partir de las cuales se originan las estructuras que conforman el prosencéfalo, sugieren que el gen *FOXP2* podría pertenecer al grupo de genes implicados en la regulación de la identidad de las estructuras anteriores (cuyos ortólogos en *Drosophila* son *Dlx*, *Emx* y *Otx* [33]) y, en particular, al de los que intervienen en la especificación regional de las estructuras telencefálicas ventrales, del cual forman parte diversos miembros de las familias génicas *Dlx* y *Gsh* [34].

En segundo lugar, la naturaleza de los tejidos en los que se expresa el gen *FOXP2*, así como los datos obtenidos del análisis de las características reguladoras de otros factores pertenecientes a la familia FOX, sugieren que la proteína FOXP2 debería interactuar de algún modo con la ruta reguladora del desarrollo dependiente del gen *SHH* [35]. Esta hipótesis vendría corroborada por el hecho de que la morfogénesis cerebelar, que es el proceso que se ve más afectado en el ratón cuando se suprime la expresión del gen (*knockout*) [3], depende precisamente de dicha ruta [36], y por la circunstancia de que el motivo 'en dedo de zinc' de la proteína FOXP2 presenta un elevado grado de homología con los motivos que contienen otras proteínas que funcionan como efectores transcripcionales dependientes de SHH [37].

En tercer lugar, los genes *Dlx1*, *Dlx2*, *Nkx2.1*, *Mash*, *Gsh2* o *Isl-1*, cuyos productos intervienen en el desarrollo de los ganglios basales [38-41], deberían formar parte, a un nivel jerárquicamente inferior o superior, de dicha cascada, aunque se han advertido algunas diferencias entre el patrón de expresión del gen *Foxp2* y el que caracteriza a dichos genes.

En cuarto lugar, la naturaleza de los tejidos en los que se expresa el gen sugiere que la proteína FOXP2 debería interactuar de algún modo con la ruta reguladora encargada del desarrollo, la diferenciación y el funcionamiento de las células de Purkinje cerebelosas (v. *supra* el papel del gen *Shh* en este sentido), y con la ruta responsable del desarrollo, la diferenciación y el funcionamiento de las neuronas de la capa VI cortical [2,3].

En quinto lugar, entre los genes diana para el factor FOXP2 que se han identificado a partir de tejido cerebral fetal procedente de los ganglios basales y de la porción inferior de la corteza frontal figuran:

- Genes relacionados con la modulación de la morfogénesis y la regionalización cerebrales (como sucede con *TIMELESS*, *WNT1*, *SOX13*, *HOXB5* y *FGF8*).
- Genes cuyos productos forman parte de cascadas de señalización intracelulares (como ocurre con *CDC42BPB*, *GABBR1*, *CCKAR*, *RP26KA2* y *RRAS*).
- Genes que participan en la regulación de la homeostasis cálcica, incluyendo la del  $Ca^{2+}$  (como ocurre con *CALCRL*, *CCKAR*, *CD5*, *CRH*, *EPOR*, *GALR2*, *PRLH* y *RYR3*).
- Genes que intervienen en la regulación de diversos procesos relacionados con la morfología neuronal, incluyendo la ramificación de las dendritas, la dinámica de los conos de crecimiento de las neuritas y la morfología de los axones (como ocurre con los genes *CRH*, *GALR2*, *NOS1*, *POU4F2*, *RRAS* y *RYR3*).
- Genes que participan en la modulación de las interconexiones neuronales dependientes de la actividad celular, y, por consiguiente, en la regulación de fenómenos como la potenciación a largo plazo, que resultan básicos para el aprendizaje (como es el caso de los genes *CRH* y *EPOR*) [13].

Respecto a los genes identificados a partir del análisis de líneas celulares neuronales, buena parte de ellos se relacionan con:

- Mecanismos responsables de la liberación de los neurotransmisores (como sucede con los genes *VAMP2*, *LNPEP*, *TDO2*, *RALA*, *MAPK8IP1*, *DCTN2* y *MAPK7*).
- Rutas de transducción de señales dependientes de Notch, de los factores de tipo Wnt o del receptor de la proteína G (como ocurre con los genes *NCOR2*, *SNW1* y *PSEN2*; *PM5*, *CER1* y *SFRP4*; y *CXCL2*, *CCL19*, *TGM2*, *EBI2*, *GNAZ*, *PTGER1*, *CALCRL* y *OPN1SW*, respectivamente).
- Homeostasis iónica, incluyendo el transporte y/o la captación de determinados iones (como sucede con los genes *PYCR1*, *RFP13*, *RCN2*, *DUSP12*, *TPO*, *SOD3*, *ACSL5*, *COX11*, *SLC17A3*, *CACNG3*, *FTH1*, *SLC20A1*, *TRPA1*, *SLC25A3*, *SLC4A8* y *SLC22A14*).
- Regulación del crecimiento de los axones y, en general, del desarrollo y compartimentación del sistema nervioso (como es el caso de los genes *NEUROD2*, *SPOCK1* y *PAX3*) [14].

En conjunto, los productos codificados por los genes que estarían regulados transcripcionalmente por FOXP2 parecen conformar determinadas redes funcionales, las cuales intervendrían específicamente en la regulación de la regionalización (tanto del

embrión, en general, como del sistema nervioso, en particular), la neurogénesis, la muerte celular programada, la migración celular y la transcripción de otros genes [14]. La más relevante de dichas redes sería la asociada a las rutas de transducción de señales dependientes de IGF-1 y de Wnt/ $\beta$ -catenina, e incluiría genes que parecen regular el proceso de diferenciación de las células neuronales y neurogliales, la muerte celular, la adhesión celular y el control de la transcripción [14].

En sexto lugar, las secuencias promotoras de los genes diana para el factor FOXP2 contienen un total de 21 motivos consenso de unión para otros factores transcripcionales [14], entre los que cabe destacar:

- Proteínas que desempeñan un papel relevante en la regulación de la plasticidad neuronal, el desarrollo del sistema nervioso central o la regionalización del sistema nervioso que depende de la ruta de transducción de señales de tipo Wnt, como es el caso de los factores CREB, ATF, SP1, PAX5 o E47(TCF3) [42-46].
- Proteínas UBP1 y LBP-1c, que presentan la particularidad de que actúan en forma heterodimérica [47], de ahí que se haya especulado que podrían interactuar también con el propio factor FOXP2 [14] (hasta la fecha, las únicas interacciones que se han documentado *in vivo* entre FOXP2 y otros factores proteínicos conciernen a su dimerización con FOXP1, FOXP4 o consigo mismo, así como a su asociación con el corepresor transcripcional CtBP1 [1]).

En séptimo lugar, la expresión del gen (y/o la actividad de la proteína) podría estar sujeta a algún tipo de control hormonal, como sugiere el hecho de que la expresión del gen *FoxP2* en el área X de determinadas especies de aves canoras capaces de aprender sus llamadas (estacionalmente o durante la ontogenia) podría estar regulada negativamente por los niveles de determinadas hormonas esteroideas, en particular de la testosterona [35]. Del mismo modo, se ha constatado una correlación entre los niveles de receptores de melatonina existentes en el área X y los niveles de expresión del gen *FoxP2*; se sabe que la melatonina puede inhibir la función de determinados factores transcripcionales y de determinados segundos mensajeros [48].

Finalmente, la expresión del gen podría depender, de algún modo, de factores de índole social, como pone de manifiesto la existencia de un menor nivel de expresión del gen *FoxP2* en el área X en el caso de los cantores adultos indirectos pertenecientes a la especie *T. guttata* [7].

## UNA HIPÓTESIS SOBRE EL PAPEL BIOLÓGICO DE FOXP2

En virtud de la información disponible hasta ese momento, se había propuesto que la proteína FOXP2 debía estar presumiblemente implicada en el desarrollo y/o el funcionamiento de los circuitos corticotalamoestriales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental [2], seguramente inhibiendo de forma diferencial la proliferación de determinados linajes neuronales y/o controlando la diferenciación neuronal que se produce al término de la migración de las neuronas desde las zonas de proliferación, y quizás regulando la identidad o el funcionamiento de determinadas poblaciones, aunque seguramente no su posición [6,49]. Este tipo de circuitos forma parte de un sistema más general de modulación de la actividad motora por parte de otras regiones cortica-

les frontales, la cual se puede llevar a cabo de modo directo (circuitos corticocorticales) o indirecto, existiendo habitualmente en este caso dos subcircuitos corticocorticales paralelos: el frontoestriatal y el frontocerebelar [50,51], que son precisamente aquellos con los se relacionaría la proteína FOXP2 (Figura).

Los resultados obtenidos en los últimos tres años en el caso de los modelos animales, así como los análisis fenotípicos de las nuevas mutaciones del gen caracterizadas recientemente en nuestra especie, han permitido corroborar este tipo de ideas [3].

### FOXP2 Y LENGUAJE

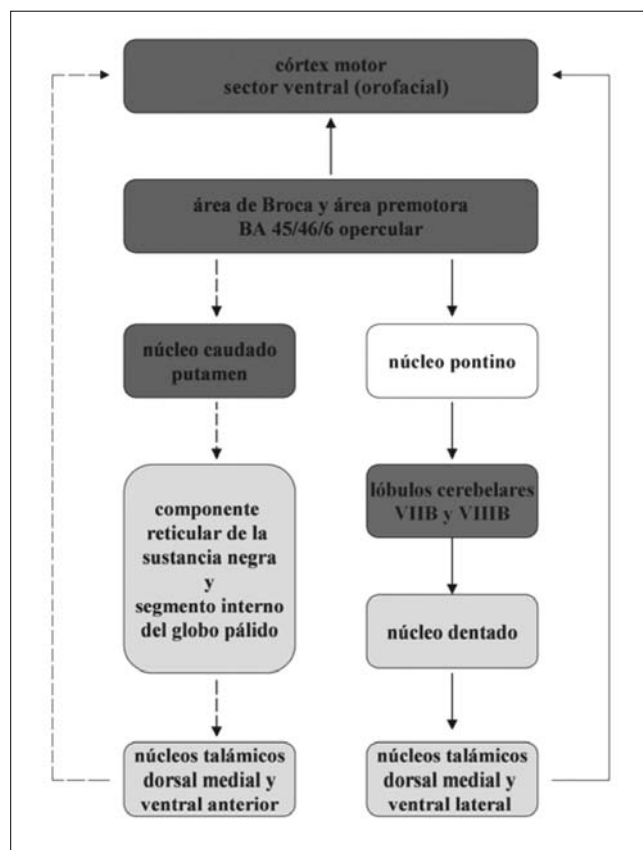
La gran cuestión concerniente al papel que desempeña FOXP2 en el desarrollo del sistema nervioso central sigue siendo la de su correlación con la emergencia ontogenética del lenguaje y con su funcionamiento durante el estadio adulto. Las evidencias más significativas en este sentido son las siguientes [2,3].

En primer lugar, todas las zonas donde se ha constatado la transcripción y la traducción del gen son regiones cerebrales involucradas en el procesamiento lingüístico [56,57]. Como se apuntó con anterioridad, el gen se expresa fundamentalmente en los ganglios basales, que se encargan del procesamiento de acciones secuenciales y de su modificación en respuesta a cambios ambientales que demandan una alteración de dichos procesos [58,59], estando específicamente involucrados en el aprendizaje asociativo mediante recompensa, de manera que la respuesta que elaboran se construye sobre la memoria y el aprendizaje [60]. Del mismo modo, el gen interviene en el desarrollo (y el funcionamiento) del cerebelo, el cual colabora en el mantenimiento de la memoria de trabajo verbal, comparando las representaciones fonológicas de orden acústico con el resultado articulatorio del 'discurso silencioso' [61] y proporcionado, además, una interfaz para la interacción entre el lenguaje y otros dominios cognitivos que son necesarios para un correcto funcionamiento del primero, como el aprendizaje implícito o la memoria explícita [62].

En segundo lugar, buena parte de las regiones que presentan algún tipo de anomalía estructural o funcional en los individuos que portan una versión defectuosa del gen (los datos disponibles en la actualidad conciernen fundamentalmente a los miembros de la familia KE [1]) están implicadas en el procesamiento lingüístico. Un caso paradigmático es el del área de Broca (Figura), que recibe aferencias de carácter lingüístico desde el área temporal superior y los giros angulares, regiones que también parecen verse afectadas en esos individuos. El área de Broca también proyecta directa o indirectamente sobre diversas áreas de la porción ventral de la corteza motora (Figura), encargada de la regulación de los movimientos orofaciales implicados en la articulación de los sonidos del habla [55].

En tercer lugar, la ocurrencia simultánea de trastornos lingüísticos y motores que manifiestan quienes poseen una mutación del gen recuerda, en gran medida, lo que sucede en el caso de los individuos afectados por procesos patológicos o traumáticos que dan lugar a una disfunción de los ganglios basales, como ocurre en particular con:

- La afasia de Broca (que casi nunca se produce sin daño subcortical [63]), la cual, si bien se ha descrito tradicionalmente como un déficit en el procesamiento sintáctico, también se caracteriza por la existencia de trastornos fonéticos y motores [64], y por una capacidad disminuida de aprehender las diferencias semánticas basadas en la sintaxis [65].



**Figura.** Circuito neuronal hipotético responsable del control del habla y del procesamiento lingüístico en cuyo desarrollo y/o funcionamiento intervendría el factor transcripcional FOXP2. Las flechas discontinuas indican el subcircuito corteza frontal inferior → ganglios basales → corteza frontal inferior, mientras que las flechas continuas señalan el subcircuito corteza frontal inferior → cerebelo → corteza frontal inferior. Los recuadros en gris oscuro y gris claro denotan las estructuras en las que se ha detectado expresión del gen FOXP2; en particular, los recuadros de color gris oscuro señalan aquellas estructuras que son anormales desde el punto de vista estructural o funcional (o desde ambos puntos de vista) en los miembros de la familia KE que presentan una versión mutada del gen, como han puesto de manifiesto diversos estudios de neuroimagen [52-54]. Además de en las estructuras representadas en este esquema, el gen FOXP2 se expresa también en otros componentes del circuito del cual forman parte los ganglios basales: en el núcleo subtalámico, en los núcleos talámicos ventromedial, centromedial y parafascicular, en el complejo olivar inferior y en el núcleo *ruber* (v. texto). BA: área de Brodmann. Tomado de [55] con el permiso de Macmillan Publishers Ltd, © 2005.

- Patologías subcorticales no talámicas [66], en las que se advierte una mayor dificultad para una adecuada aplicación de las reglas combinatorias que subyacen al análisis morfológico y sintáctico (pero también a operaciones de carácter no lingüístico, como la sustracción) [67].
- La enfermedad de Parkinson [68], entre cuyos síntomas se encuentra la disartria hipocinética, causada por una disfunción de los ganglios basales.
- La enfermedad de Huntington, que se origina con la destrucción de una subpoblación específica de neuronas gábergicas del núcleo caudado (si bien con el tiempo suelen verse afectadas neuronas pertenecientes a otras regiones cerebrales) y que se caracteriza por la presencia de trastornos psiquiátricos de diversa entidad, que pueden preceder a los de carácter motor [18], así como lingüísticos [66]. En lo que concierne específicamente al lenguaje, es la capacidad de uti-

lizar correctamente las reglas sintácticas la que se ve disminuida en mayor grado, advirtiéndose una correlación inversa entre esta capacidad y el grado de afectación del núcleo caudado. El procesamiento morfológico se altera en menor medida, viéndose afectada fundamentalmente la capacidad de aplicación de determinadas subreglas, en particular las que no lo son por defecto. En cambio, en líneas generales, el acceso al lexicón no se ve afectado en estos pacientes hasta que el proceso neurodegenerativo no alcanza determinadas regiones corticales [67,69].

Por otro lado, conviene tener en cuenta que el déficit (primariamente) articulatorio que presentan los individuos en cuyo genoma existe una copia mutada del gen también podría explicar *per se* una parte de las dificultades lingüísticas que manifiestan. Así, una capacidad articulatoria defectuosa puede originar una disminución de la capacidad de ‘articulación silenciosa’, fundamental para un adecuado análisis fonológico [70]. Del mismo modo, un análisis fonológico incorrecto puede interferir con la capacidad de establecimiento de analogías entre palabras que presenten patrones articulatorios comunes, dificultando la adquisición de determinadas reglas morfosintácticas [71], como ocurre característicamente en los individuos afásicos.

En conjunto, las evidencias obtenidas en los últimos años a partir del análisis fenotípico y molecular de las nuevas mutaciones identificadas en la secuencia del gen *FOXP2* (y de sus ortólogos), así como las procedentes del análisis de los modelos animales del trastorno, siguen sugiriendo la idoneidad de los modelos de procesamiento lingüístico que, como el descrito por Lieberman [56], postulan que la base del lenguaje se encontraría, como sucede con otros muchos procesos cognitivos (pero también motores o afectivos), en la compleja interrelación que

se establece entre las estructuras corticales y las subcorticales mediante los circuitos corticoestriatocorticales (Figura). En particular, se ha sugerido que este tipo de resultados confirmaría la hipótesis de que los ganglios basales se encargarían del componente procedimental (o computacional, o de aplicación de reglas) en un modelo de procesamiento lingüístico que, como el propuesto por Pinker [72], contaría además con un subcomponente declarativo (o léxico) [71]. De todos modos, las evidencias procedentes del análisis de la competencia lingüística de los individuos afectados por otras patologías cuya causa primaria consiste en una disfunción de los ganglios basales (en particular, la relativa conservación de la capacidad de uso de las reglas de procesamiento morfológico que poseen los individuos afectados por la enfermedad de Huntington y por otros trastornos que afectan al cuerpo estriado [73]) parecen sugerir que los ganglios basales estarían implicados más bien en la aplicación de lo que Longworth et al [73] denominan tareas de procesamiento lingüístico que requieren la inhibición de alternativas plausibles, o lo que Christoff et al [74] han designado como reglas secundarias, es decir, aquéllas que operan sobre el resultado de la aplicación de las primarias, que son las que computan elementos primitivos desde el punto de vista perceptivo y que requieren, en consecuencia, del almacenamiento y de la recuperación ulterior de tareas de computación intermedias (un caso paradigmático sería el de las reglas implicadas en el procesamiento de dependencias a larga distancia). Parece evidente que los diferentes tipos de reglas que integran el componente procedimental del lenguaje (morfológicas, sintácticas) corresponderían a diferentes circuitos dentro de esta estructura subcortical (y aún a otros que la enlazarían con ciertas regiones corticales), de forma que sigue restando por determinar con exactitud la identidad y la topografía precisas de los circuitos en cuya configuración y funcionamiento interviene la proteína FOXP2.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- Benítez-Burraco A. *FOXP2* y la biología molecular del lenguaje: nuevas evidencias. I. Aspectos fenotípicos y modelos animales. *Rev Neurol* 2008; 46: 289-98.
- 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.
- 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.
- Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind, DH, White SA. Human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 2004; 24: 3152-63.
- Teramitsu I, White SA. FoxP2 regulation during undirected singing in adult songbirds. *J Neurosci* 2006; 26: 7390-4.
- Reiner A, Medina L, Veenman CL. Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 235-85.
- Ding L, Perkel DJ. Long-term potentiation in an avian basal ganglia nucleus essential for vocal learning. *J Neurosci* 2004; 24: 488-94.
- Stroud JC, Wu Y, Bates DL, Han A, Nowick K, Paabo S, et al. Structure of the forkhead domain of FOXP2 bound to DNA. *Structure* 2006; 14: 159-66.
- Li S, Weidenfeld J, Morrisey EE. Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 809-22.
- Bettelli E, Dastrange M, Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF- $\kappa$ B to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 5138-43.
- 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.
- 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.
- 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.
- Overdier DG, Porcella A, Costa RH. The DNA-binding specificity of the hepatocyte nuclear factor 3/forkhead domain is influenced by amino-acid residues adjacent to the recognition helix. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 2755-66.
- Bruce HA, Margolis RL. FOXP2: novel exons, splice variants, and CAG repeat length stability. *Hum Genet* 2002; 111: 136-44.
- Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease: seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 533-40.
- Blennow K, De Leon M, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387-403.
- Lundvig D, Lindersson E, Henning Jensen P. Pathogenic effects of  $\alpha$ -synuclein aggregation. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 134: 3-17.
- Kertesz A. Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9: 311-7.
- Kopito RR. Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 524-30.
- Taylor JP, Tanaka F, Robitschek J, Sandoval CM, Taye A, Markovic-Plese S, et al. Aggresomes protect cells by enhancing the degradation of toxic polyglutamine-containing protein. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 749-57.

24. Brownawell AM, Kops GJ, Macara IG, Burgering BM. Inhibition of nuclear import b, protein kinase B (Akt) regulates the subcellular distribution and activity of the forkhead transcription factor AFX. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 3534-46.
25. Berry FB, Saleem RA, Walter MA. FOXC1 transcriptional regulation is mediated b, N- and C-terminal activation domains and contains a phosphorylated transcriptional inhibitory domain. *J Biol Chem* 2002; 277: 10292-7.
26. 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.
27. Van der Heide LP, Hoekman MF, Smidt MP. The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. *Biochem J* 2004; 380: 297-309.
28. Banerjee-Basu S, Baxevas AD. Structural analysis of disease-causing mutations in the P-subfamily of forkhead transcription factors. *Proteins* 2004; 54: 639-47.
29. Clark KL, Halay ED, Lai E, Burley SK. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA recognition motif resembles histone H5. *Nature* 1993; 364: 412-20.
30. Wang B, Lin D, Li C, Tucker P. Multiple domains define the expression and regulatory properties of Foxp1 forkhead transcriptional repressors. *J Biol Chem* 2003; 278: 24259-68.
31. Schubert LA, Jeffery E, Zhang Y, Ramsdell F, Ziegler SF. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 37672-9.
32. Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, Chu TT, Gavin MA, Rudensky AY. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature* 2007; 445: 936-40.
33. Kiecker C, Lumsden A. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 553-64.
34. Puelles L, Kuwana E, Puelles E, Bulfone A, Shimamura K, Keleher J, et al. Pallial and subpallial derivatives in the embryonic chick and mouse telencephalon, traced b, the expression of the genes *Dlx-2*, *Emx-1*, *Nkx-2.1*, *Pax-6*, and *Tbr-1*. *J Comp Neurol* 2000; 424: 409-38.
35. Scharff C, Haesler S. An evolutionary perspective on FoxP2: strictly for the birds? *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 694-703.
36. Dahmane N, Ruiz-Altaba A. Sonic hedgehog regulates the growth and patterning of the cerebellum. *Development* 1999; 126: 3089-100.
37. Shu W, Yang H, Zhang L, Lu MM, Morrissy EE. Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *J Biol Chem* 2001; 276: 27488-97.
38. Anderson SA, Qiu M, Bulfone A, Eisenstat DD, Meneses J, Pedersen, et al. Mutations of the homeobox genes *Dlx-1* and *Dlx-2* disrupt the striatal subventricular zone and differentiation of late born striatal neurons. *Neuron* 1997; 19: 27-37.
39. Casarosa S, Fode C, Guillemot F. *Mash1* regulates neurogenesis in the ventral telencephalon. *Development* 1999; 126: 525-34.
40. Corbin JG, Gaiano N, Machold RP, Langston A, Fishell G. The *Gsh2* homeodomain gene controls multiple aspects of telencephalic development. *Development* 2000; 127: 5007-20.
41. Wang HF, Liu FC. Developmental restriction of the LIM homeodomain transcription factor *Isl-1* expression to cholinergic neurons in the striatum. *Neuroscience* 2001; 103: 999-1016.
42. Urbanek P, Wang ZQ, Fetka I, Wagner EF, Busslinger M. Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking *Pax5/BSAP*. *Cell* 1994; 79: 901-12.
43. Rudolph D, Tafuri A, Gass P, Hammerling GJ, Arnold B, Schutz G. Impaired fetal T cell development and perinatal lethality in mice lacking the cAMP response element binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4481-6.
44. Lonze BE, Riccio A, Cohen S, Ginty DD. Apoptosis, axonal growth defects, and degeneration of peripheral neurons in mice lacking CREB. *Neuron* 2002; 34: 371-85.
45. Pittenger C, Huang YY, Paletzki RF, Bourchouladze R, Scanlin H, Vronskaya S, et al. Reversible inhibition of CREB/ATF transcription factors in region CA1 of the dorsal hippocampus disrupts hippocampus-dependent spatial memory. *Neuron* 2002; 34: 447-62.
46. Breslin MB, Zhu M, Lan MS. *NeuroD1/E47* regulates the E-box element of a novel zinc finger transcription factor, *IA-1*, in developing nervous system. *J Biol Chem* 2003; 278: 38991-7.
47. Yoon JB, Li G, Roeder RG. Characterization of a family of related cellular transcription factors which can modulate human immunodeficiency virus type 1 transcription in vitro. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1776-85.
48. Bentley GE. Melatonin receptor density in area X of European starlings is correlated with reproductive state and is unaffected b, plasma melatonin concentration. *Gen Comp Endocrinol* 2003; 134: 187-92.
49. Ferland RJ, Cherry TJ, Preware PO, Morrissy EE, Walsh CA. Characterization of *Foxp2* and *Foxp1* mRNA and protein in the developing and mature brain. *J Comp Neurol* 2003; 460: 266-79.
50. Alexander GE, DeLong, MR, Strick, PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
51. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 236-50.
52. Watkins KE, Vargha-Khadem F, Ashburner J, Passingham RE, Connelly A, Friston KJ, et al. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain* 2002; 125: 465-78.
53. Belton E, Salmund CH, Watkins KE, Vargha-Khadem F, Gadian DG. Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 194-200.
54. Liégeois F, Baldeweg T, Connelly A, Gadian DG, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1230-7.
55. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 131-8.
56. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
57. Martin RC. Language processing: functional organization and neuro-anatomical basis. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 55-89.
58. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-97.
59. Monchi O, Petrides P, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified b, event related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001; 21: 7733-41.
60. Graybiel AM. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 733-41.
61. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working memory and finger tapping tasks as revealed b, functional MRI. *J Neurosci* 2006; 17: 9675-85.
62. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 355-62.
63. Dronkers NF, Shapiro JK, Redfern B, Knight RT. The role of Broca's area in Broca's aphasia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 198.
64. Kimura D. *Neuromotor mechanisms in human communication*. New York: Oxford University Press; 1993.
65. Blumstein SE. The neurobiology of language. In Miller J, Elmas PD, eds. *Speech, language and communication*. San Diego: Academic Press; 1995. p. 339-70.
66. Chenery HJ, Copland DA, Murdoch BE. Complex language functions and subcortical mechanisms: evidence from Huntington's disease and patients with non-thalamic subcortical lesions. *Int J Lang Commun Disord* 2002; 37: 459-74.
67. Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, Brugieres P, Boisse MF, Baudic S, et al. The role of the striatum in rule application: the model of Huntington's disease at early stage. *Brain* 2005; 128: 1155-67.
68. Grossman MG, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1620-8.
69. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-77.
70. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; 255: 556-9.
71. Ullman MT. The declarative/procedural model of lexicon and grammar. *J Psycholinguist Res* 2001; 30: 37-69.
72. Pinker S. Rules of language. *Science* 1991; 253: 530-5.
73. Longworth CE, Keenan SE, Barker RA, Marslen-Wilson WD, Tyler LK. The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain* 2005; 128: 584-96.
74. Christoff K, Prabhakaran V, Dorfman J, Zhao Z, Kroger JK, Holyoak KJ, et al. Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *Neuroimage* 2001; 14: 1136-49.

## FOXP2 AND THE MOLECULAR BIOLOGY OF LANGUAGE: NEW EVIDENCE.

## II. MOLECULAR ASPECTS AND IMPLICATIONS FOR THE ONTOGENESIS AND PHYLOGENY OF LANGUAGE

**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 the development and the functioning of certain thalamic-cortical-striatal circuits. Development. In the last three years, significant progress has been made in the determination of the structural and functional properties of the gene. These advances essentially have to do with the precise analysis of the most important structural motifs of the protein that it codes for and the main parameters that determine its interaction with DNA. They also concern the determination of the functional and behavioural properties in vivo of the main isoforms of the FOXP2 protein, the exact determination of the pattern of expression of new orthologues of the gene, and the identification of the different target genes for factor FOXP2. Conclusions. This new evidence suggests that protein FOXP2 protein has a high degree of versatility in vivo when it comes to binding to DNA; that its different isoforms are biologically functional; and that the FOXP2 gene is functional during embryonic development and during the adult phase. It also suggests that it is involved in the development and/or functioning of the thalamic-cortical-striatal circuits associated to motor planning, sequential behaviour and procedural learning (a significant saving in developmental terms of the regulatory mechanism in which the gene is involved), as well as the accuracy of the models of linguistic processing that consider language to be, to a large extent, the result of an interaction between certain cortical and subcortical structures. [REV NEUROL 2008; 46: 351-9]

**Key words.** Basal ganglia. Cortex. FOXP2. Language. Molecular biology. Ontogenesis. Phylogeny.