

A. Benítez Burraco

Genes, cognición y lenguaje: consideraciones a propósito del síndrome velocardiofacial

Departamento de Filología Española
Área de Lingüística
Facultad de Filología
Universidad de Oviedo
Oviedo

Introducción. La identificación de diversos síndromes causados por microdeleciones cromosómicas y su caracterización exhaustiva en términos moleculares y clínicos está contribuyendo decisivamente a dilucidar la genuina naturaleza de las relaciones existentes entre los genes y la cognición.

Desarrollo. El síndrome velocardiofacial es un trastorno causado por la deleción de una pequeña región de una de las copias del cromosoma 22, la cual afecta en la mayoría de los casos a alrededor de 40 genes. Aunque la hemizigosis de dicha región da lugar a distintas alteraciones estructurales y funcionales en diferentes zonas del organismo, las que presentan una mayor relevancia son las que se observan en el sistema nervioso central, puesto que originan un complejo cuadro clínico que incluye entre sus síntomas característicos diversos trastornos psiquiátricos, disfunciones cognitivas de diferente naturaleza y alcance, y distintos déficits de índole lingüística.

Conclusiones. La clonación y la caracterización molecular de los genes presentes en el fragmento delecionado en este síndrome, así como la generación de modelos animales del mismo, están permitiendo comprender mejor sus manifestaciones clínicas, y también entender con mayor exactitud el papel que desempeñan realmente los genes en la emergencia y la operatividad de las diferentes capacidades cognitivas humanas: lejos de existir una causa directa, el efecto que los factores de naturaleza genética ejercen sobre las capacidades se halla siempre condicionado por la influencia del contexto molecular y ontogenético, así como por la del ambiente en que se desenvuelve el individuo.

Palabras clave:

Síndrome velocardiofacial. Cognición. Lenguaje. Biología molecular.

Neurología 2008;23(0):0

Genes, cognition, and language: some notes regarding velocardiofacial syndrome

Introduction. Identification of different syndromes caused by chromosomal microdeletions and their exhaustive characterization in molecular and clinical terms is decisively contributing to elucidate real connections between genes and cognition.

Development. The velocardiofacial syndrome is a disorder caused by a hemizygous deletion of chromosome 22q11.2, which encompasses about 40 genes. Although the hemizygosis of that region gives rise to different structural and functional alterations in different zones of the body, those having the greatest relevance are those observed in the central nervous system, since they give rise to a complex clinical picture. This clinical picture includes, among its characteristic symptoms, different psychiatric disorders, cognitive impairments, and a delay in language acquisition.

Conclusions. Cloning and molecular characterization of genes circumscribed to the deleted region in this syndrome and the generation of animal models of it have greatly helped to obtain a better understanding of the clinical phenotype, as well as the actual role performed by genes in the emergence of operation capacity of the different human cognitive capacities. Far from there being a direct cause, the effect that the genetic factors have on cognitive functions are always conditioned by the molecular and the ontogenetic background and also by the environment the body lives in.

Key words:

Velocardiofacial syndrome. Cognition. Language. Molecular biology.

Este trabajo ha sido realizado al amparo del proyecto de investigación «Biolingüística: fundamento genético, desarrollo y evolución del lenguaje» (HUM2007-60427/FILO), subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia, con financiación parcial FEDER.

Correspondencia:
Antonio Benítez Burraco
Departamento de Filología Española
Área de Lingüística
Facultad de Filología
Campus de Humanidades «El Milán»
Universidad de Oviedo
33011 Oviedo
Correo electrónico: abenitez@us.es/

Recibido el 14-12-07
Aceptado el 9-5-08

INTRODUCCIÓN

El interés por dilucidar los fundamentos genéticos de la cognición se inserta dentro del debate iniciado hace más de 40 años acerca del origen genético o ambiental del comportamiento. A pesar de su debilidad conceptual, en el sentido de que da cabida realmente a diferentes tipos de mecanismos hereditarios y alude a formas sustancialmente diferentes de regulación del desarrollo y la organización de las estructuras cerebrales, lo cierto es que el término innato es un concepto recurrente en la descripción que se ha venido haciendo de la cognición y, por inclusión, del lenguaje. En su interpretación más reduccionista, este carácter innato se ha querido entender en el sentido de que las diferentes capacidades cognitivas resultantes de la actividad cerebral se hallan, en mayor o menor medida, codificadas genéticamente, esto es, que son el resultado de la actividad coordinada de las secuencias de ADN que denominamos genes. No debe sorprender, por consiguiente, el esfuerzo que se ha venido realizando en los últimos tiempos por tratar de describir y caracterizar del modo más exhaustivo posible las hipotéticas disociaciones que existirían entre cada una de esas capacidades cognitivas, así como por analizar su proceso ontogenético de adquisición y por determinar si los mecanismos neuronales responsables de las mismas (durante la ontogenia y en el estadio adulto) pueden considerarse exclusivos o, si por el contrario, son compartidos por varias de ellas (controversia que entronca directamente con la debatida cuestión de la hipotética organización modular del cerebro). En último término tales esfuerzos se han encaminado a intentar determinar si existe un programa genético específico encargado de la organización y del funcionamiento de los diferentes circuitos neuronales responsables de la aparición y de la operatividad de las distintas facetas de la cognición, entre las cuales ocupa un lugar destacado la capacidad de procesamiento lingüístico, a la que se prestará una especial atención en este trabajo. Lo cierto es que, aun desde el campo de la lingüística, se viene sugiriendo que el conocimiento del lenguaje que posee el individuo adulto (esto es, la competencia lingüística, *competence*) podría y debería ser caracterizado con independencia de su uso (esto es, de la actuación, *performance*) y de los factores cognitivos, comunicativos o sociales que modulan y hacen posible dicho uso¹; en los últimos años, especialmente tras la caracterización del primer «gen del lenguaje»², ha sido posible comenzar a esbozar la naturaleza del programa de desarrollo responsable de la organización (y de la actividad) de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento del lenguaje³⁻⁶.

La estrategia molecular más habitual para la identificación de los genes que hipotéticamente integrarían este tipo de programas es la clonación posicional, que permite asociar un determinado fenotipo a un fragmento cromosómico concreto, que se desea lo más pequeño posible, el cual posteriormente podrá ser secuenciado con objeto de determinar la naturaleza y la estructura del gen o de los genes contenidos en el mismo y, por extensión, de los productos génicos derivados de ellos: la mutación de alguno de estos

genes debería ser la causa (o un componente causal importante) del trastorno cognitivo observado. Sin embargo, otra estrategia igualmente productiva a este respecto consiste en el análisis fenotípico y molecular de los individuos que presentan deleciones cromosómicas, idealmente de pequeña extensión y que afecten a un número restringido de genes, de modo que resulte factible establecer una correlación entre la hemigiosis (o la pérdida completa) de dichos genes (o de alguno de ellos) y las diferentes peculiaridades cognitivas del trastorno asociado a la deleción cromosómica. Un ejemplo paradigmático a este respecto ha sido tradicionalmente el del síndrome de Williams-Beuren, causado por una microdeleción en el cromosoma 7. El síndrome de la deleción del fragmento 22q11.2, también conocido como síndrome velocardiofacial o síndrome de DiGeorge, es otro trastorno genético de este tipo, originado también por una microdeleción que afecta en este caso al cromosoma 22. El análisis preciso de las principales alteraciones asociadas a la deleción, que son a la vez funcionales, cognitivas, conductuales y lingüísticas, así como la caracterización estructural y funcional de los genes presentes en el fragmento delecionado, están permitiendo comprender mejor la manifestación clínica del síndrome, así como contribuir a dilucidar la verdadera naturaleza de las relaciones existentes entre los genes y la cognición.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME

Anomalías estructurales y disfunciones fisiológicas

Como consecuencia del número y de la naturaleza de los genes delecionados se observan en los individuos afectados por el síndrome diversas disfunciones que afectan a distintas regiones corporales, incluyendo el sistema nervioso central y el músculo esquelético, así como los sistemas cardiovascular, endocrino, ocular y auditivo, de ahí que entre los síntomas característicos del mismo se encuentren las malformaciones cardíacas, una pérdida auditiva leve, una hipocalcemia, una insuficiencia velofaríngea y un paladar hendido⁷. Los análisis neuroanatómicos realizados mediante técnicas de imagen no invasivas han puesto de manifiesto la existencia de diversas anomalías estructurales también a nivel del sistema nervioso central, que se advierten característicamente durante el desarrollo, pero que están presentes, asimismo, en la etapa adulta. Entre las más significativas cabe mencionar una atrofia cerebral y cerebelar (que afecta fundamentalmente al vermis cerebeloso), la presencia de quistes periventriculares y una agenesia del cuerpo calloso^{8,9}, si bien en lo concerniente a las áreas cerebrales implicadas específicamente en el procesamiento lingüístico lo más relevante sería la existencia, al menos en los niños, de un aumento del tamaño de la cisura de Silvio de ambos hemisferios^{10,11}, una reducción volumétrica del cerebelo¹¹, diversas alteraciones de los ganglios basales, fundamentalmente del núcleo caudado^{12,13}, así como una reducción de la materia gris de

los lóbulos parietal y frontal¹¹, que es proporcional a la atrofia cerebral observada, mientras que se advierte una reducción mayor de lo normal de la materia blanca en el caso del lóbulo temporal¹⁴, causada probablemente por una alteración de su estructura celular, por un desarrollo anormal del patrón de mielinización de la misma y/o por una axonogénesis cortical anómala. Se ha especulado con la posibilidad de que este tipo de alteraciones morfológicas impliquen, asimismo, una disfunción de algunos circuitos cerebrales, en particular, de determinados circuitos estriatoprefrontales^{15,16}, responsables de la capacidad de atención, la función ejecutiva o la planificación¹⁷, que parecen desempeñar un papel preeminente en el procesamiento lingüístico^{18,19}, así como del circuito cortical de asociación heteromodal, que conecta diversas regiones de la corteza prefrontal dorsolateral, la porción inferior del lóbulo parietal y determinadas áreas del giro temporal superior, y que parece constituir parte del sustrato neuronal de la memoria de trabajo, de la capacidad de procesamiento auditivo y/o de la función ejecutiva²⁰⁻²².

Trastornos de índole psiquiátrica y disfunciones cognitivas

Al margen de los problemas de índole física y de distintos trastornos de carácter neuropsiquiátrico, como impulsividad anómala, ansiedad o apatía afectiva^{23,24}, los pacientes afectados por este síndrome se caracterizan por la incidencia generalizada de problemas de aprendizaje, que dan lugar a diversos déficits de índole cognitiva, como una menor competencia para la resolución de problemas matemáticos y distintos trastornos de carácter visuoespacial, así como una menor comprensión lectora y un retraso en la emergencia del lenguaje y del habla²⁵; típicamente todos estos déficits se ven acentuados cuando la delección es heredada²⁵.

Déficits de índole lingüística

En lo que concierne específicamente a los problemas de tipo lingüístico, no parece existir una disociación concluyente entre el componente verbal y el no verbal del coeficiente intelectual (cuyos valores oscilan entre los normales y los característicos de un retraso mental leve²⁶), aunque se había sugerido que se vería afectado principalmente este último^{26,27}, de ahí también que se hubiera propuesto como el déficit nuclear del trastorno la existencia de una incapacidad para el aprendizaje no verbal²⁵, que afectaría fundamentalmente al razonamiento abstracto (incluyendo el matemático), a las capacidades visuoespaciales y al razonamiento no verbal. Sin embargo, lo cierto es que los resultados obtenidos por los individuos afectados por el síndrome velocardiofacial en los tests destinados a evaluar sus capacidades lingüísticas resultan inferiores a los que serían esperables en función del componente verbal del coeficiente intelectual²⁷ (tabla 1).

Tabla 1

Evaluación de las capacidades lingüísticas expresivas y receptivas de los individuos afectados por el síndrome velocardiofacial

	Herencia materna (n = 129)	Herencia paterna (n = 9)
Capacidad lingüística	63,67 ± 15,32	79,89 ± 17,05
Componente receptivo	62,5 ± 13,4	78,7 ± 17,3
Concepto y direcciones	4,8 ± 2,1	6,9 ± 3,3
Clases de palabras	5,4 ± 2,0	7 ± 2,2
Relaciones semánticas	4 ± 1,6	7,3 ± 3,1
Estructura oracional	4,7 ± 2,9	5,3 ± 4
Componente expresivo	67,5 ± 18,4	82,3 ± 17,9
Oraciones formuladas	5,3 ± 2,6	6,9 ± 2,3
Construcción de oraciones	4,9 ± 2,3	6,8 ± 3,1
Estructura léxica	7 ± 4,6	7 ± 2
Repetición de oraciones	5,6 ± 2,9	8,7 ± 3,7

En todos los casos analizados la delección del fragmento no se había producido *de novo*, sino que se había heredado por vía paterna o materna. En el proceso de evaluación se utilizó el protocolo CELF-III (*Clinical Evaluation of Language Fundamentals-III*)²⁸. Cada una de las medidas compuestas («capacidad expresiva», «capacidad receptiva» o «capacidad lingüística total») cuenta con un valor promedio de 100 en la población normal (con una desviación estándar de ±15), mientras que el valor de cada uno de los subtests es de 10 (con una desviación estándar de ±3). La edad media de los individuos que integran el primer grupo era de 11,2 ± 3,8 años y su coeficiente intelectual de 76,2 ± 18,6, mientras que en el segundo grupo dichos valores eran de 11,5 ± 3,7 años y 64,4 ± 13,7, respectivamente. (Adaptado de Glaser et al.²⁹ con permiso de Elsevier.)

Ciertamente, determinados problemas relacionados con el lenguaje, y en particular los de índole articularia, parecen deberse, en parte, a los déficits de carácter motor característicos del síndrome, que incluyen hipotonía³⁰ y distintos problemas de coordinación²⁵, así como diversas malformaciones en el tracto bucofaringeo, incluyendo el paladar hendido⁷. Se considera, en general, que los niños afectados por el síndrome son averbales antes de los 2 años³¹, manifestando un retraso en el desarrollo del habla que oscila entre los 6 y los 30 meses³², si bien su competencia expresiva suele mejorar con la edad³³. Típicamente estos individuos presentan un discurso hipernasal, caracterizado por un tono monótono y una articulación deficiente^{32,34}. En consonancia con este tipo de resultados se había sugerido que el componente receptivo del lenguaje se vería menos afectado que el expresivo²⁷. No obstante, existen evidencias que parecen indicar lo contrario²⁹, aunque lo más probable es que esta disparidad se deba realmente a que ambos componentes presenten un desarrollo diferencial, de forma que la capacidad de expresión siga progresando con la edad, mientras que la de recepción se estabilice en un determinado momento. De todos modos los análisis realizados mediante resonancia magnética parecen indicar que las principales

anomalías estructurales que manifiestan los individuos afectados por el síndrome conciernen fundamentalmente a regiones implicadas en tareas receptivas, advirtiéndose, en particular, un menor desarrollo de los lóbulos temporal y parietal del hemisferio izquierdo, mientras que el lóbulo frontal no parece verse afectado sustancialmente^{11,35}. Además podría existir un efecto de *imprinting* relevante en lo concerniente al desarrollo del lenguaje, por cuanto en estos individuos los trastornos lingüísticos (tanto de índole receptiva como expresiva, así como la disfunción de la capacidad de asociación léxica) parecen ser más acusados en aquellos casos en los que la deleción procede de la madre en comparación con lo que sucede si proviene del padre²⁹ (tabla 1). Un efecto de este tipo ya se había propuesto en relación con el desarrollo cerebral, de forma que la reducción de la materia gris parece ser mayor si la deleción tiene un origen materno³⁶, advirtiéndose, asimismo, en lo que atañe al propio desarrollo cognitivo general, tal como lo pone de relieve el coeficiente intelectual característico de ambos subgrupos²⁹ (ver pie de la tabla 1); resulta evidente, por consiguiente, que resta por determinar con exactitud la relación que existe en el caso del síndrome velocardiofacial entre *imprinting*, desarrollo cerebral, cognición general y lenguaje.

Por otro lado, los individuos afectados por este síndrome presentan, asimismo, un cierto retraso en el desarrollo de la capacidad de lectura y de deletrear, de forma que la comprensión lectora *strictu sensu* se halla disminuida en relación con la capacidad de decodificación y de procesamiento fonológico³⁷. Se ha propuesto, además, que los problemas de carácter social (y también los de índole pragmática en el ámbito lingüístico) que manifiestan, asimismo, estos individuos podrían corresponderse con los que son característicos del espectro autista^{38,39}. Y del mismo modo se ha sugerido la presencia en ellos de un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) debido a una aparente disminución de la función de ejecución/atención^{40,41}, la cual estaría causada por una disfunción de la memoria de trabajo⁴².

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL SÍNDROME

El síndrome velocardiofacial está causado por una microdeleción que afecta en el 90% de los casos a cerca de 3 Mb de la región q11.2 de una de las copias del cromosoma 22⁴³ (fig. 1), la cual elimina un total de 40 genes; en alrededor del 8% de los afectados la deleción tiene, sin embargo, una extensión menor, de forma que únicamente resultan eliminadas 1,5 Mb aproximadamente, que incluyen unos 30 genes^{44,45} (fig. 1), si bien los síntomas clínicos parecen ser semejantes en ambos casos. En general la deleción sucede *de novo* debido a la existencia en la región afectada de diversas repeticiones de bajo número de copias (LCR; en inglés, *low copy repeats*) que presentan un elevado grado de homología y que dan lugar a una significativa inestabilidad cromosómica⁴⁶; sólo en un 5-15% de los enfermos el trastorno se hereda como un carácter dominante⁴⁷.

Se cree que las anomalías físicas asociadas con mayor frecuencia al síndrome (en particular, las deformaciones craneofaciales, los problemas cardiovasculares y la hipocalcemia) estarían causadas fundamentalmente por la haploinsuficiencia del gen *TBX1*^{49,50}, que codifica un factor transcripcional^{51,52}, por cuanto también aparecen en aquellos casos en los que ha tenido lugar una mutación puntual del mismo^{49,50}. En cambio serían tres los genes que presentan un mayor interés potencial en lo concerniente a los déficits de carácter conductual, cognitivo y lingüístico:

- El gen *COMT* codifica una catecol-*O*-metiltransferasa, la cual desempeña un papel fundamental en el catabolismo de la dopamina y de otros neurotransmisores, como la adrenalina o la noradrenalina^{53,54}. Diversos polimorfismos del gen parecen estar relacionados con trastornos psiquiátricos^{55,56}. Los alelos más relevantes en este sentido conciernen a las posiciones 108 y 158 de la secuencia aminoacídica, correspondientes a sendos residuos de valina, los cua-

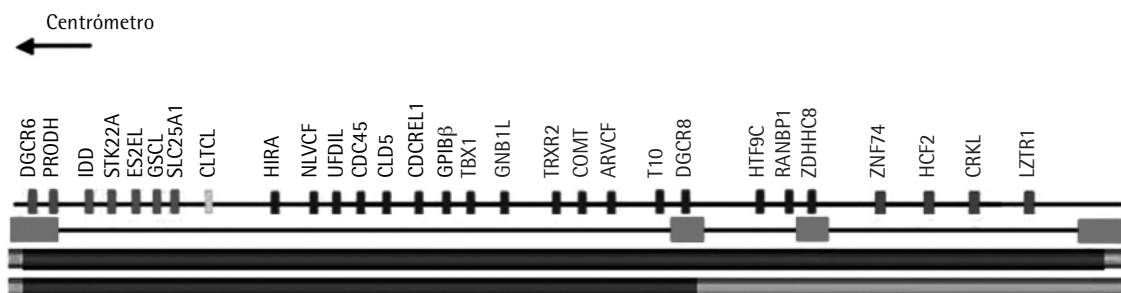


Figura 1 Región cromosómica afectada por la deleción característica del síndrome velocardiofacial. En el esquema los genes se disponen siguiendo un orden centromérico-telomérico. La barras de color gris oscuro indican la extensión de las deleciones características del síndrome, de aproximadamente 3 Mb (la más frecuente) y 1,5 Mb (la menos común). Mediante rectángulos de color gris claro se han señalado las repeticiones de bajo número de copias (low copy repeats, LCR) entre las que se produce la recombinación homóloga causante de dichas deleciones. (Adaptado de Paylor et al.⁴⁸ con permiso de Elsevier.).

les pueden verse sustituidos por residuos de metionina. La presencia de una valina en la posición 108 da lugar a una enzima con mayor actividad específica, mientras que la codificada por el alelo Met158 presenta una actividad menor de lo normal⁵⁵. La homocigosis en el caso del alelo Val108 puede implicar hasta un 40% más de actividad de la COMT en la corteza prefrontal en relación con la existente en el caso de la homocigosis para el alelo Met158⁵⁷, lo que sería presumiblemente la causa de diversos déficits cognitivos y de una disminución de la memoria de trabajo^{58,59}. En el caso concreto de los individuos afectados por el síndrome velocardiofacial, la hemicigosis para el alelo Val108 tiene unos efectos semejantes a los advertidos en el caso de la mutación puntual del gen⁶⁰, si bien la hemicigosis para el alelo Met158 se ha asociado únicamente a un deterioro cognitivo⁶¹.

- El gen *PRODH* codifica una prolina deshidrogenasa mitocondrial, una enzima de 516 aminoácidos implicada en el catabolismo de la prolina y, por consiguiente, en la biosíntesis de los neurotransmisores glutamato y ácido γ -aminofutírico (GABA)⁶². El gen se expresa fundamentalmente en el cerebro, el pulmón y el músculo esquelético, aunque también lo hace en el corazón y en el riñón y, en menor medida, en el hígado, la placenta y el páncreas⁶². Los ratones *knockout* para este gen presentan niveles anormalmente reducidos de glutamato, de GABA y de aspartato en el hipotálamo, así como niveles más bajos de lo normal de GABA y de aspartato en la corteza frontal, si bien la concentración de estos neurotransmisores parece ser normal en la amígdala y en el hipocampo⁶³.
- El gen *ZDHHC8* codifica una proteína transmembrana de 595 aminoácidos que contiene un motivo «en dedo de cinc» de tipo DHHC y que poseería potencialmente una actividad palmitoiltransferasa (la palmitoilación es una modificación postraduccional reversible que afecta a numerosas proteínas neuronales, incluyendo diversos tipos de neurotransmisores⁶⁴). El gen se expresa en distintos tejidos corporales, incluyendo el pulmón, el hígado y el ovario, pero también lo hace en el cerebro (y no sólo en la etapa adulta, sino también durante el desarrollo embrionario), donde se ha constatado, en particular, su expresión en la amígdala, el núcleo caudado, el cerebelo, el cuerpo calloso, los núcleos subtalámicos, el tálamo y la médula espinal⁶⁵. El ARN derivado del gen parece sufrir un proceso de maduración alternativo, detectándose además diferentes niveles de las distintas isoformas de la proteína, si bien se desconocen las implicaciones biológicas que podría tener este hecho⁶⁶. Los ratones *knockout* para el gen presentan, a grandes rasgos, una morfología y una histología cerebrales normales, si bien manifiestan, asimismo, diversos trastornos conductuales, que afectan en mayor medida a los individuos de sexo femenino⁶⁶.

Conviene reseñar que se han generado diversos ratones hemicigóticos del correspondiente cromosoma sintético con objeto de utilizarlos como modelos del síndrome velocardiofacial⁴⁸. Algunos de estos ratones, en particular los que presentaban una delección ligeramente inferior a la que se observa con mayor frecuencia en el ser humano (y que abarcaba, por consiguiente, alrededor de 20 genes, incluyendo los genes *Tbx1*, *Comt*, *Prodh* y *Zdhhc8*) manifestaban diversos trastornos conductuales, en particular: *a*) una respuesta disminuida en las pruebas destinadas a la evaluación del miedo elicitado por el contexto en procesos de condicionamiento pavloviano⁶⁷, que se consideran una medida de la capacidad de memoria y de aprendizaje dependiente del hipocampo y de la amígdala^{66,69}, y *b*) una reducción de la inhibición del prepulso (PPI, en inglés, *prepulse inhibition*) en la respuesta de sobresalto⁶⁷, un parámetro que permite estimar la entrada sensitivomotora^{70,71}; la disminución observada en este caso es semejante, en términos cuantitativos, a la que manifiestan los individuos aquejados por el síndrome⁷². Esta variación en los valores normales de este tipo de parámetros neurofisiológicos se halla asociada a un descenso del nivel de expresión de al menos nueve de los genes ortólogos contenidos en el fragmento deleccionado (aunque no así del patrón espaciotemporal de la misma, que aparentemente se encuentra conservado), descenso que no sólo se advierte en los individuos adultos, sino, asimismo, en los tejidos embrionarios y juveniles⁷³. En el caso concreto del hipocampo, donde se expresan 12 de los genes presentes en dicho fragmento, se ha logrado identificar un total de 15 genes relacionados con las tareas de aprendizaje y de memoria dependientes de esta estructura cerebral que manifiestan una expresión diferencial en los individuos hemicigóticos; sus productos están implicados en diversas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la modulación de la plasticidad sináptica, la regulación de la diferenciación neuronal, el ensamblaje de los microtúbulos y, en particular, la regulación de los procesos relacionados con la memoria y el aprendizaje a través de una ruta dependiente de calmodulina-calcineurina⁷⁴. En todo caso conviene reseñar que este peculiar perfil conductual asociado a la delección del fragmento difiere del observado en aquellos individuos que presentan únicamente una inactivación de los genes *Comt*, *Prodh* o *Zdhhc8* llevada a cabo mediante *knockout*⁴⁸. Y, sin embargo, este tipo de resultados, por las razones que se discutirán a continuación, no excluye que dichos genes desempeñen realmente algún papel relevante en la modulación del comportamiento del ratón a nivel cerebral.

CONCLUSIONES: LOS GENES, LA COGNICIÓN Y EL LENGUAJE

El problema de las correlaciones genotipo-fenotipo

Hasta la fecha se han identificado diversos síndromes, patologías y trastornos que incluyen entre sus síntomas dis-

tintivos determinadas disfunciones de carácter cognitivo y que están causados por la delección de pequeños fragmentos cromosómicos. Este tipo de afecciones constituyen modelos particularmente apropiados para intentar establecer inferencias acerca de la relación existente entre los genes y la cognición. Debido a su inusual perfil neuropsicológico, en el que están presentes diversos déficits de índole cognitiva (incluyendo los de naturaleza lingüística), así como determinados trastornos psiquiátricos, el síndrome velocardiofacial constituye un caso especialmente prometedor a este respecto. No obstante, en este síndrome parece darse la circunstancia de que la adscripción de determinados síntomas clínicos a genes concretos únicamente resulta exacta en lo que concierne a los que no son de naturaleza cognitiva, como ocurre en el caso del gen *TBX1*; en cambio, hasta la fecha no ha sido posible relacionar unívocamente ninguno de los genes delecionados en los individuos afectados por el síndrome velocardiofacial con alguno de los trastornos psiquiátricos o los déficits cognitivos que también son característicos del mismo. Es cierto que aún no se han logrado caracterizar por completo los mecanismos moleculares que se ven afectados por la hemigiosis típica del trastorno, toda vez que se sigue desconociendo la función que desempeñan los productos de algunos de los genes contenidos en el fragmento delecionado. Por otro lado, y a la luz de la relativa disparidad de los perfiles psiquiátricos y neurocognitivos que manifiestan quienes están aquejados por este síndrome (y, en particular, en lo que concierne a sus capacidades de procesamiento lingüístico), se hace evidente la necesidad de una caracterización más precisa de dichos perfiles, por cuanto en este caso, y a diferencia de lo que sucede con otros trastornos de base genética, el perfil molecular de la mayoría de dichos individuos parece ser sustancialmente idéntico, al encontrarse delecionada en casi todos los casos una misma región del cromosoma 22.

Sea como fuere, no cabe duda de que esta situación recuerda en gran medida a la que se observa en uno de los síndromes de este tipo mejor estudiados: el síndrome de Williams-Beuren, al que se aludió anteriormente, causado por la delección de un fragmento de 1,5 Mb situado en la región 7q11.23 del cromosoma 7, el cual se caracteriza por una aparente disociación inversa entre la cognición general y el lenguaje (de manera que la primera, fundamentalmente la de tipo espacial, se halla gravemente afectada, mientras que el segundo parece encontrarse intacto)⁷⁵⁻⁷⁷. Se sabe, asimismo, que la duplicación de la región delecionada en los individuos aquejados por el síndrome de Williams-Beuren posee efectos fenotípicos sustancialmente antagónicos, especialmente en lo concerniente al perfil lingüístico y a las capacidades visuoespaciales⁷⁸, puesto que se advierte en ellos un proceso anómalo de adquisición del lenguaje, diagnosticado habitualmente como una apraxia verbal ligada al desarrollo, que parece afectar fundamentalmente a los componentes relacionados con el procesamiento sintáctico y fonológico durante la generación de las oraciones⁷⁸. Otras circunstancias que también recuerdan las evidencias obtenidas en el caso del síndrome velocardiofacial son: a) el hecho de que

no todos los genes presentes en el fragmento delecionado (o duplicado) han visto modificada en la misma magnitud su nivel de expresión⁷⁸; b) el papel crucial que desempeña la dosis génica en el desarrollo y en la operatividad de los procesos neuronales responsables de las capacidades lingüísticas y cognitivas que dependen de los genes existentes en dicho fragmento; c) la circunstancia de que determinados genes parecen intervenir de forma preferente en la regulación del desarrollo de los circuitos neuronales implicados en el procesamiento lingüístico y en otras tareas cognitivas⁷⁹, y d) la constatación de que para una misma alteración genética el fenotipo (léase el perfil cognitivo, el perfil lingüístico) varía de un individuo a otro, y especialmente en las distintas etapas de desarrollo, lo que hace que el perfil cognitivo y el perfil lingüístico de los niños afectados por el síndrome de Williams-Beuren sean marcadamente diferentes de los que son característicos en los adultos, de forma que la habilidad lingüística de los primeros (medida en diferentes tests que cuantifican la adquisición léxica) se halla disminuida, aunque se normaliza conforme van creciendo, mientras que no sucede lo mismo con otras capacidades no lingüísticas, como la capacidad de procesamiento numérico⁸⁰.

El recurso a los endofenotipos

Todas estas evidencias cuestionan, en primera instancia, la pertinencia de iniciar el análisis molecular de este tipo de síndromes que implican disfunciones de carácter cognitivo partiendo de fenotipos anómalos establecidos en virtud de sus características clínicas. Actualmente se prefiere, en cambio, recurrir al análisis de los denominados endofenotipos, que pueden definirse como cualquier componente cuantificable del espacio comprendido entre los genes y un determinado proceso cognitivo o un determinado comportamiento. Los endofenotipos pueden tener, por consiguiente, un carácter cognitivo, neuroanatómico, neurofisiológico, endocrino o bioquímico⁸¹. De Geus et al.⁸² han descrito, en particular, las propiedades que deberían tener los endofenotipos empleados para la identificación de genes implicados en una determinada capacidad cognitiva. El recurso al análisis de los endofenotipos posee algunas ventajas particularmente significativas. En primer lugar, contribuye a simplificar el diagnóstico de cualquier trastorno que, como es el caso del síndrome velocardiofacial, posea una dimensión cognitiva. En segundo lugar, proporciona datos más directos acerca de las causas moleculares del mismo que su análisis sindrómico⁸³. En tercer lugar, permite considerar con mayor fundamento, rigor y productividad los resultados derivados del análisis de los modelos animales, como pueden ser los ratones hemigigóticos que se han generado recientemente para el fragmento delecionado en este síndrome en nuestra especie. De hecho, una vez que se abandona la caracterización clínica del síndrome y se recurre a un determinado endofenotipo relevante para el mismo (como, por ejemplo, la capacidad memorística y de aprendizaje asociada al hipocampo, o la estructura y la actividad de los circuitos córtico-estriato-corticales), este tipo de organismos modelo

dejan de ser simples análogos conductuales y se convierten en herramientas lícitas de análisis de los componentes estructurales y funcionales homólogos a los que se ven afectados en el caso del ser humano⁸¹. En cuarto y último lugar, permite identificar con mayor facilidad y fiabilidad los genes implicados en una determinada faceta de la cognición, por cuanto se parte para ello del estudio de aspectos concretos de la estructura y del funcionamiento del cerebro^{84,85}. Así, por ejemplo, el genuino papel desempeñado por los genes presentes en el fragmento deleciónado en los individuos afectados por el síndrome velocardiofacial en el establecimiento y la regulación de determinadas tareas cognitivas (y, específicamente, en las de carácter lingüístico) se entiende mejor si se presta atención al papel que sus productos desempeñan, por ejemplo, en la organización y/o el funcionamiento del circuito cortical de asociación heteromodal y/o de los circuitos estriato-prefrontales. A este respecto resulta particularmente ilustrativo el caso del gen *FOXP2*, que también parece intervenir en la organización y el funcionamiento de los circuitos córtico-estriato-corticales y que ha sido objeto de un particular interés en los últimos años debido a sus implicaciones en el desarrollo y la actividad de los mecanismos neuronales responsables del procesamiento lingüístico^{86,87}. Significativamente, la mutación puntual del gen o su deleción parcial dan lugar a diversos trastornos que son al mismo tiempo de índole motora y lingüística, y entre los que pueden mencionarse: *a)* un menor nivel de conocimientos de tipo léxico; *b)* una menor capacidad de comprensión morfológica y morfosintáctica; *c)* problemas de generación morfológica; *d)* un déficit en la capacidad de almacenamiento de información fonológicamente relevante por parte de la memoria de trabajo verbal o quizás en el proceso de articulación secuencial de unidades con valor fonológico; *e)* una menor capacidad de recuperación de elementos del léxico (en términos cuantitativos y cualitativos), y *f)* una dispraxia orofacial ligada al desarrollo, o bien una disartria espástica, que iría acompañada de una dispraxia verbal y de errores residuales durante el desarrollo^{19,88-91}.

La cuestión de la comorbilidad

Por otro lado, se ha destacado en diversas ocasiones que el síndrome velocardiofacial se caracteriza, entre otras peculiaridades, por una cierta variabilidad en lo que concierne al perfil neuropsiquiátrico y neurocognitivo de los individuos afectados por el mismo, habiéndose sugerido que entre las disfunciones conductuales asociadas a dicho síndrome, y dejando a un lado las de carácter psiquiátrico, podrían encontrarse otras que resultan características de los trastornos (específicos) del lenguaje (TEL), la dislexia, los trastornos del espectro autista o el TDAH. Este tipo de resultados se han interpretado tradicionalmente como indicativos de la existencia de una comorbilidad entre diferentes trastornos neuropsiquiátricos que se inician en la infancia y que presentan como característica común la existencia de un déficit en la capacidad de aprendizaje y de adquisición de competencias específicas (capacidad de lectura, lenguaje, escritura y aten-

ción)⁹². Es cierto que en algunos casos esa supuesta comorbilidad se debe realmente a la utilización de la caracterización clínica del fenotipo afectado como punto de partida del análisis molecular, en el sentido discutido anteriormente, si bien en otros casos dicha comorbilidad se explica por la existencia real de un déficit común a los trastornos comórbidos (un caso paradigmático sería el de la memoria fonológica en relación con el TEL y la dislexia^{93,94}) y, en último término, por la circunstancia de que todos ellos comparten una base genética parcialmente común. En el caso del síndrome velocardiofacial un candidato especialmente significativo a este respecto sería el gen *COMT*, que, como se apuntó anteriormente, se ha relacionado con la modulación de la actividad de los circuitos neuronales implicados en el establecimiento de la memoria de trabajo y cuyos alelos manifiestan una compleja relación con diversos trastornos neuropsiquiátricos.

Los genes y la cognición

Ahora bien, en su formulación más habitual, la propuesta de la existencia de una correlación genotipo-fenotipo como la que se ha sugerido que habría entre la deleción característica del síndrome velocardiofacial y la pléyade de síntomas clínicos asociados al mismo (y en último término, entre determinados genes y determinados procesos cognitivos) supone obviar la manera en que funcionan realmente los genes durante el desarrollo y la actividad cerebrales y, por consiguiente, la genuina naturaleza de la relación causal que existe entre su mutación y los trastornos psiquiátricos y las disfunciones cognitivas asociados a la misma. Ambos aspectos sólo pueden entenderse y caracterizarse correctamente si se tienen en cuenta los siguientes principios:

- Los genes no codifican estructuras, funciones, procesos o comportamientos, sino que su papel durante el desarrollo y el funcionamiento del cerebro consiste «simplemente» en la síntesis de una determinada molécula funcional.
- El producto de un determinado gen desempeña habitualmente funciones diferentes en momentos y lugares distintos del desarrollo, así como en diversos tejidos del organismo adulto, de modo que puede estar relacionado simultáneamente con varias funciones cognitivas (pleiotropismo). De entre los genes candidatos discutidos anteriormente en relación con el síndrome velocardiofacial, los genes *COMT* y *PRODH* resultan particularmente ilustrativos a este respecto, por cuanto intervienen en la homeostasis de neurotransmisores que ejercen su efecto en múltiples regiones del sistema nervioso central.
- Cada función cognitiva es el resultado de la actuación conjunta y coordinada (en el espacio y en el tiempo) de los productos codificados por más de un gen (poligenismo).

- La contribución de cada gen individual a una determinada función cognitiva siempre es, en general, pequeña, poco predecible y condicionada a la de multitud de otros genes, lo que explica la gran variabilidad fenotípica que presentan típicamente los trastornos neurogenéticos, y aun la que manifiestan los diferentes individuos relacionados con los mismos. El síndrome velocardiofacial resulta paradigmático a este respecto, por cuanto dicha variabilidad fenotípica sigue observándose a pesar de que el perfil molecular de los individuos afectados por el mismo es sustancialmente idéntico.
- Cada función cognitiva es, en última instancia, el resultado de un sutil equilibrio entre lo innato y lo adquirido, de modo que viene determinada cuando menos por: *a)* la información codificada en los genes; *b)* la información de carácter epigenético; *c)* la herencia materna; *d)* el contexto molecular y ontogénico en que transcurre el desarrollo, y *e)* el ambiente en que crece y se desenvuelve el individuo. En el caso del síndrome velocardiofacial este tipo de influencias se pone de manifiesto, por ejemplo, en la circunstancia de que los niveles de expresión de los genes *Prodh* y *Zdhhc8* en los ratones hemicigóticos utilizados como modelos del trastorno siguen siendo semejantes a los que se observan en los individuos silvestres, a diferencia de lo que ocurre con buena parte de los restantes genes delecionados⁷⁴.

El análisis molecular de la cognición

Todo lo anterior implica, en definitiva, que la mayoría de los caracteres cognitivos debería tratarse como QTL, esto es, como *loci* asociados a caracteres cuantitativos⁹⁵, desde el momento en que su variación se revela como continua y resultante de la compleja interacción entre los genes y el ambiente. Teniendo esto presente, el hecho de determinar que la ausencia de un determinado gen o grupo de genes provoca algún tipo de alteración en un carácter de esta naturaleza no significa que se haya logrado establecer la arquitectura genética de dicho carácter, sino tan sólo (lo que a veces no es poco) la existencia real de un gen o de diversos genes (como ocurre en el síndrome velocardiofacial) cuya disfunción, bajo determinadas condiciones ambientales y en una población determinada, da lugar al fenotipo estudiado o constituye un factor de riesgo para la aparición del mismo. Así pues, y como sugieren las evidencias discutidas en el presente trabajo, cabe afirmar que la relación entre los genes y los caracteres cognitivos será siempre mediata, puesto que: *a)* dicha relación no se agota en la información contenida en la secuencia codificadora del gen, sino que está también condicionada por muchas otras variables, como su perfil transcripcional o la participación de su correspondiente producto en otras funciones celulares; *b)* el componente molecular de cualquier función cognitiva se encuentra íntimamente relacionado con los componentes celular, fisiológico, funcional, macroestructural y conductual del mismo (aunque conviene tener presente que siguen exis-

tiendo interludios desconocidos entre ellos que es preciso caracterizar); *c)* nunca existe un solapamiento pleno entre una función cognitiva y el genoma, el transcriptoma, el proteoma, el metaboloma y/o el interactoma, y *d)* la propia función cognitiva es capaz de regular la respuesta de todo el sistema del que forma parte (y de hacerlo, además, a todos los niveles: molecular, celular, fisiológico, etc.), y, en particular, de modular la expresión de los genes, que (de forma simplista) se consideran en numerosas ocasiones el objeto de análisis fundamental en el examen biológico de un fenómeno cognitivo. En último término, un síndrome como el velocardiofacial pone de manifiesto que la aproximación genética al estudio de la cognición no debe entenderse desde una perspectiva estrictamente reduccionista, que concibe el gen como el punto final del análisis de cualquier proceso cognitivo, sino como una estrategia más en la consecución de un modelo teórico sobre el funcionamiento del cerebro que sea capaz de integrar nuestros conocimientos actuales sobre la actividad génica cerebral, con lo que sabemos acerca de la organización de los circuitos neuronales, de los mecanismos de procesamiento de la información por parte de los mismos y de los propios fenómenos cognitivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newmeyer FJ. Genetic dysphasia and linguistic theory. *J Neuro-linguistics* 1997;10:47-73.
2. 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.
3. Marcus GF, Fisher SE. FOXP2 in focus: what can genes tell us about speech and language? *Trends Cogn Sci* 2003;7:257-62.
4. Benítez Burraco A. Bases moleculares del lenguaje. En: Nepomuceno Fernández A, Salguero Lamillar FJ, Soler Toscano F, editores. *Bases biológicas, lingüísticas, lógicas y computacionales para la conceptualización de la mente*. Sevilla: Mergablum Edición y Comunicación, 2004; p. 77-130.
5. Benítez Burraco A. What are language genes actually telling us? En: Martín J, Roselló J, editores. *Language and biology*. Barcelona: Promociones y Publicaciones Universitarias, 2006; p. 187-97.
6. Benítez Burraco A. Genes y lenguaje. *Teorema* 2007;26:37-71.
7. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798-804.
8. Mitnick R, Bello J, Shprintzen R. Brain anomalies in velo-cardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 1994;54:100-6.
9. Chow EW, Mikulis DJ, Zipursky RB, Scutt LE, Weksberg, R, Bassett AS. Qualitative MRI findings in adults with 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:1436-42.
10. Bingham PM, Zimmerman RA, McDonald-McGinn D, Driscoll D, Emanuel BS, Zackai E. Enlarged Sylvian fissures in infants with interstitial deletion of chromosome 22q11. *Am J Hum Genet* 1997;74B:538-43.
11. Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL. Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 2000;157:409-15.

12. Eliez S, Barnea-Goraly N, Schmitt JE, Liu Y, Reiss AL. Increased basal ganglia volumes in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2). *Biol Psychiatry* 2002;52:68-70.
13. Kates WR, Burnette CP, Bessette BA, Folley BS, Strunge L, Jabs EW, et al. Frontal and caudate alterations in velocardiofacial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2). *J Child Neurol* 2004;19:337-42.
14. Kates WR, Burnette C, Jabs E, Rutberg J, Murphy A, Grados M. Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis. *Biol Psychiatry* 2001;49:677-85.
15. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:358-70.
16. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000;31:236-50.
17. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-80.
18. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002;45:36-62.
19. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:131-8.
20. Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. Oxford: Oxford University Press, 1998.
21. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999;283:1657-61.
22. Levy R, Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 2000;133:23-32.
23. Emanuel BS, McDonald-McGinn D, Saitta SC, Zackai EH. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Pediatr* 2001;48:39-73.
24. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-07.
25. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, et al. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genet Couns* 1999; 10:79-88.
26. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Med Genet* 1997;34:453-8.
27. Moss EM, Batshaw ML, Sotol CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Psychoeducational profile of the 22q11 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr* 1999; 134:193-8.
28. Eleanor S, Elisabeth HW, Wayne AS. Clinical evaluation of language fundamentals, 3rd ed. Examiner's manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1995.
29. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002;140:753-8.
30. Lipson AH, Yuille D, Angel M, Thompson PG, Vandervoord JG, Beckenham EJ. Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome: an important syndrome for the dysmorphologist to recognize. *J Med Genet* 1991;28:596-604.
31. Sotol C, Gerdes M, Wang P. Developmental profiles of preschool patients with 22q11.2 deletion. Ponencia presentada en el Fourth Annual Velo-Cardio-Facial Education Foundation Meeting (Boston), 1998.
32. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985;5:259-66.
33. D'Antonio LL, Scherer NJ, Miller LL, Kalbfleisch JH, Bartley JA. Analysis of speech characteristics in children with velocardiofacial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J* 2001;38:455-67.
34. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardiofacial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Hum Genet* 1993;45:313-9.
35. Eliez S, Blasey CM, Schmitt EJ, White CD, Hu D, Reiss AL. Velo-cardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2001;158:447-53.
36. Eliez S, Antonarakis SE, Morris MA, Dalhoun SP, Reiss AL. Parental origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:64-8.
37. Simon TJ, Bearden CE, Moss EM, McDonald-McGinn D, Zackai E, Wang PP. Cognitive development in 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 2002;15:109-17.
38. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3:79-84.
39. Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *J Autism Dev Disord* 2005;35:461-70.
40. Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry* 1996;153:1541-7.
41. Gerdes M, Sotol C, Wang PP, Moss E, La Rossa D, Randall P. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Hum Genet* 1999;85:127-33.
42. Woodin M, Wang P, Bearden C, McDonald-McGinn D, Zackai E, Emanuel B. Attention, working memory, and executive functions in children and adolescents with velocardiofacial syndrome: patterns, profiles, and presentation. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:160.
43. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen RJ, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992;339:1138-9.
44. Lindsay EA, Greenberg F, Shaffer LG, Shapira SK, Scambler PJ, Baldini A. Submicroscopic deletions at 22q11.2: variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. *Am J Med Genet* 1995;56:191-7.
45. Carlson C, Papolos D, Pandita RK, Faedda GL, Veit S, Goldberg R. Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders. *Am J Hum Genet* 1997;60:851-9.
46. Edelman L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palaniamy N, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet* 1999;8: 1157-67.

47. Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, Vogels A, Rommel N, Fryns JP, et al. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am J Med Genet* 1998;80:531-2.
48. Paylor R, Lindsay E. Mouse models of 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2006;59:1172-9.
49. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minooshima S, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366-73.
50. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagul I, Campbell CE, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet* 2007;80:510-7.
51. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet* 2001;27:286-91.
52. Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104:619-29.
53. Karoum F, Chrapusta SJ, Brinjak R, Hitri A, Wyatt RJ. Regional effects of amphetamine, cocaine, nomifensine and GBR 12909 on the dynamics of dopamine release and metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol* 1994;113:1391-9.
54. Napolitano A, Cesura AM, Da Prada M. The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. *J Neural Transm Suppl* 1995;45:35-45.
55. Lachman HM, Morrow B, Shprintzen RJ, Veit S, Parsia SS, Faedda G, et al. Association of codon 108/158 catechol-o-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1996;67:468-72.
56. Graf WD, Unis AS, Yates CM, Sulzbacher S, Dinulos MB, Jack RM, et al. Catecholamines in patients with 22q11.2 deletion syndrome and the low-activity COMT polymorphism. *Neurology* 2001;57:410-6.
57. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004;75:807-21.
58. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-22.
59. Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002;159:652-4.
60. Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, Sokol S, Kanes SJ, McDonald-McGinn DM, et al. Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:1700-2.
61. Gothelf D, Eliez S, Thompson T, Hinard C, Penniman L, Feinstein C, et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci* 2005;8:1500-2.
62. Campbell HD, Webb GC, Young IG. A human homologue of the *Drosophila melanogaster* sluggish-A (proline oxidase) gene maps to 22q11.2, and is a candidate gene for type-I hyperproliferation. *Hum Genet* 1997;101:69-74.
63. Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck KD, Luine V, Lucas LR, et al. The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nature Genet* 1999;21:434-9.
64. el-Husseini A-D, Bredt DS. Protein palmitoylation: a regulator of neuronal development and function. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:791-802.
65. Nagase T, Ishikawa K, Kikuno R, Hirokawa M, Nomura N, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res* 1999;6:337-45.
66. Mukai J, Liu H, Burt RA, Swor DE, Lai WS, Karayiorgou M, et al. Evidence that the gene encoding ZDHHC8 contributes to the risk of schizophrenia. *Nat Genet* 2004;36:725-31.
67. Paylor R, McIlwain KL, McAninch R, Nellis A, Yuva-Paylor LA, Baldini A, et al. Mice deleted for the DiGeorge/velocardiofacial syndrome region show abnormal sensorimotor gating and learning and memory impairments. *Hum Mol Genet* 2001;10:2645-50.
68. Maren S, Holt W. The hippocampus and contextual memory retrieval in Pavlovian conditioning. *Behav Brain Res* 2000;110:97-108.
69. Hobin JA, Goosens KA, Maren S. Context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala represents fear memories after extinction. *J Neurosci* 2003;23:8410-6.
70. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 2001;156:234-58.
71. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 2001;156:194-215.
72. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M. Lower prepulse inhibition in children with the 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2005;162:1090-9.
73. Meechan DW, Maynard TM, Wu Y, Gopalakrishna D, Lieberman JA, LaMantia AS. Gene dosage in the developing and adult brain in a mouse model of 22q11 deletion syndrome. *Mol Cell Neurosci* 2006;33:412-28.
74. Sivagnanasundaram S, Fletcher D, Hubank M, Illingworth E, Skuse D, Scambler P. Differential gene expression in the hippocampus of the Df1/+ mice: a model for 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Brain Res* 2007;1139:48-59.
75. Bellugi U, Klima ES, Wang PP. Cognitive and neural development: clues from genetically based syndromes. En: Magnussen D, editor. *The Life-Span Development of individuals: behavioral, neurobiological, and psychosocial perspectives. A synthesis.* Cambridge: Cambridge University Press, 1996; p. 223-43.
76. 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.
77. Tassabehji M. Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 2003;2:R229-37.
78. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, del Campo M, Bamforth S, et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005;353:1694-701.
79. Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, Gregg RG, Bertrand J, Ensing GJ, et al. GTF2I hemizyosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five fami-

- lies with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet* 2003;123A:45-59.
80. Paterson SJ, Brown JH, Gsödl MK, Johnson MH, Karmiloff-Smith A. Cognitive modularity and genetic disorders. *Science* 1999;286:2355-7.
81. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006;5:113-9.
82. De Geus EJC, Wright MJ, Martin NG, Boomsma DI. Genetics of brain function and cognition. *Behav Genet* 2001;31:489-95.
83. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
84. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998;21:102-5.
85. Almasy I, Blangero J. Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *Am J Med Genet* 2001;105:42-4.
86. 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.
87. 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.
88. Gopnik M. Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature* 1990;344:715.
89. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Alcock KJ, Fletcher P, Passingham RE. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:930-3.
90. 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.
91. 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.
92. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:57-87.
93. Bishop DVM. Genetic influences on language impairment and literacy problems in child. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:189-98.
94. Newbury DF, Bishop DV, Monaco AP. Genetic influences on language impairment and phonological short-term memory. *Trends Cogn Sci* 2005;9:528-34.
95. Belknap JK, Dubay C, Crabbe JC, Buck KJ. Mapping quantitative trait loci for behavioral traits in the mouse. En: Blum K, Noble EP, Sparkes RS, Chen THJ, Cull JG, editores. *Handbook of psychiatric genetics*. New York: CRC Press, 1997; p. 435-53.