

Enfermedad de Huntington: fundamentos moleculares e implicaciones para una caracterización de los mecanismos neuronales responsables del procesamiento lingüístico

A. Benítez-Burraco

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: FUNDAMENTOS MOLECULARES E IMPLICACIONES PARA UNA CARACTERIZACIÓN DE LOS MECANISMOS NEURONALES RESPONSABLES DEL PROCESAMIENTO LINGÜÍSTICO

Resumen. Introducción. Determinados modelos neuronales de procesamiento lingüístico sugieren que los ganglios basales desempeñan un papel fundamental durante aquél, merced a su integración en los denominados circuitos corticoestriatocorticales. Desarrollo. El análisis comparativo, a nivel fenotípico y molecular, de aquellas patologías, síndromes y afecciones que entrañan una alteración estructural y/o una disfunción de los ganglios basales resulta fundamental para la validación y la optimización de dichos modelos, así como para una adecuada caracterización del programa genético responsable del desarrollo y el funcionamiento del 'órgano del lenguaje'. Una de las patologías más relevantes a este respecto es la enfermedad de Huntington, causada por la destrucción de determinados grupos neuronales del núcleo caudado. Conclusiones. Este tipo de análisis parece confirmar la hipótesis de que los ganglios basales se ocuparían durante el procesamiento lingüístico de la planificación y la modulación de las tareas secuenciales relacionadas con el denominado componente procedimental (o computacional o de aplicación de reglas) del lenguaje, si bien resulta plausible la hipótesis de que dentro de ellos existirían regiones dedicadas específicamente al procesamiento de las diversas reglas (morfológicas y sintácticas) que integran dicho componente. La naturaleza y la función desempeñada por estas estructuras subcorticales explicaría, por otra parte, la presencia simultánea de un déficit articulatorio y uno lingüístico en aquellos trastornos en los que los ganglios basales se hallan afectados. Por último, este tipo de análisis está permitiendo también caracterizar algunos de los genes que integran el programa genético responsable del desarrollo y el funcionamiento de esta región cerebral y, por extensión, del 'órgano del lenguaje'. [REV NEUROL 2009; 48: 75-84]

Palabras clave. Biología molecular. Enfermedad de Huntington. Ganglios basales. Lenguaje.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington constituye un trastorno neurodegenerativo que reviste un particular interés para una caracterización neuroanatómica y neurofisiológica del lenguaje, desde el momento en que está causado por la destrucción de una subpoblación específica de neuronas gabérgicas del núcleo caudado, si bien con el tiempo se suelen ver afectadas igualmente neuronas pertenecientes a otras regiones cerebrales. Este proceso de muerte celular progresiva da lugar a una alteración del control motor y a diversos déficits de índole conductual e intelectual.

Los trastornos psiquiátricos, que pueden ser de diversa entidad (depresión crónica, irritabilidad, agresividad), así como los cognitivos, pueden preceder a los de carácter motor, los cuales suelen manifestarse inicialmente en forma de movimientos involuntarios que comienzan cuando ha desaparecido alrededor del 20-30% de las neuronas del núcleo caudado [1].

Aceptado tras revisión externa: 03.10.08.

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. Campus de Humanidades El Milán. Universidad de Oviedo. 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 del FEDER.

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ASPECTOS MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Causas genéticas de la enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington se debe a la presencia de una expansión anormal del triplete CAG en la secuencia del gen *HTT* (Figura), que resulta patológica cuando el número de repeticiones supera las 34 [1], y se advierte una correlación directa entre la longitud del segmento repetido y la precocidad con que se manifiesta el trastorno [2]. No obstante, dicha precocidad también parece depender, aunque en menor medida, de otros factores, en particular, de la presencia de determinados polimorfismos en el gen *GRIK2*, que codifica el receptor 6 del glutamato [3]; de hecho, se ha comprobado que los niveles anormalmente elevados de aminoácidos neuroexcitatorios en la región del cuerpo estriado suelen dar lugar en los organismos animales empleados como modelo a patologías clínicamente parecidas a la enfermedad de Huntington [4]. El gen *HTT* codifica una proteína denominada huntingtina y se expresa durante el desarrollo embrionario en diversas regiones del cerebro, aunque también en otros tejidos corporales, si bien el patrón espacial de expresión del gen no coincide necesariamente con las poblaciones neuronales que resultan afectadas finalmente por las variantes mutadas de la proteína [1]. Estas proteínas defectuosas promueven la formación de cuerpos de inclusión y agregados amiloideos insolubles en el citoplasma y/o en el núcleo de las neuronas afectadas [5,6]. Según se desprende de los estudios realizados con ratones, la proteína anormal da lugar, asimismo, a una alteración de la sensibilidad al Ca^{2+} de las mitocondrias de las neuronas del cuerpo estriado y a la modificación de algunas rutas de transducción de señales [7,8]

(Figura). La razón por la cual las neuronas más afectadas son las que integran esta estructura subcortical podría ser de índole fisiológica, de modo que no dependería tanto de la existencia de una diana específica para la huntingtina [1]. Por otra parte, conviene indicar que se sigue desconociendo la función fisiológica precisa de esta proteína [9], aunque se ha sugerido, fundamentalmente a partir del análisis de los dominios estructurales que presenta y de su capacidad para interactuar con las membranas y con otras proteínas celulares, que podría participar en el procesamiento del ARN mensajero, en el transporte de vesículas y en la regulación de la morfología y de la localización de los orgánulos celulares [10] (Figura).

Evolución de los genes implicados en la enfermedad de Huntington

En todos los vertebrados, el gen *Htt* se expresa abundantemente en el cerebro [12] y su producto resulta necesario para que se completen con normalidad las primeras fases del desarrollo embrionario y para que las neuronas adultas funcionen correctamente [13,14]. No obstante, el gen está presente en todos los metazoos, si bien su patrón de expresión ha ido cambiando en términos evolutivos. Así, en un equinodermo como *Heliocidaris erythrogramma*, el gen se expresa en los tejidos derivados del mesodermo celómico, pero no en el sistema nervioso central (aunque se desconoce si este patrón de expresión es privativo de los deuteróstomos o constituye, por el contrario, una innovación anterior al momento en el que se produjo la separación entre éstos y los protóstomos). En cambio, en una ascidia como *Halocynthia roretzi*, el gen *htt* se expresa ya tanto en el mesodermo como en el tejido nervioso, por lo que se cree que el comienzo de su implicación en la regulación del desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso habría coincidido con la aparición de los cordados como grupo [15]. Por lo que se refiere a la presencia de una expansión poliglutamínica en la secuencia del gen, causante de su patogenicidad en el ser humano, lo cierto es que se trataría de una adquisición aún más reciente, que habría coincidido con la aparición de los tetrápodos, y más probablemente, con la de los mamíferos (conviene advertir que únicamente se ha detectado este tipo de polimorfismos en los primates y en el cerdo) [15]. Cuando se comparan las repeticiones del triplete CAG presentes en la variante humana del gen con las que existen en los genes homólogos de otras especies de primates, se constata que los alelos humanos proceden de la expansión de un fragmento ancestral mucho más reducido, presente también en aquéllos, de forma que dichos alelos podrían haber surgido en ausencia de proceso selectivo alguno, manifes-

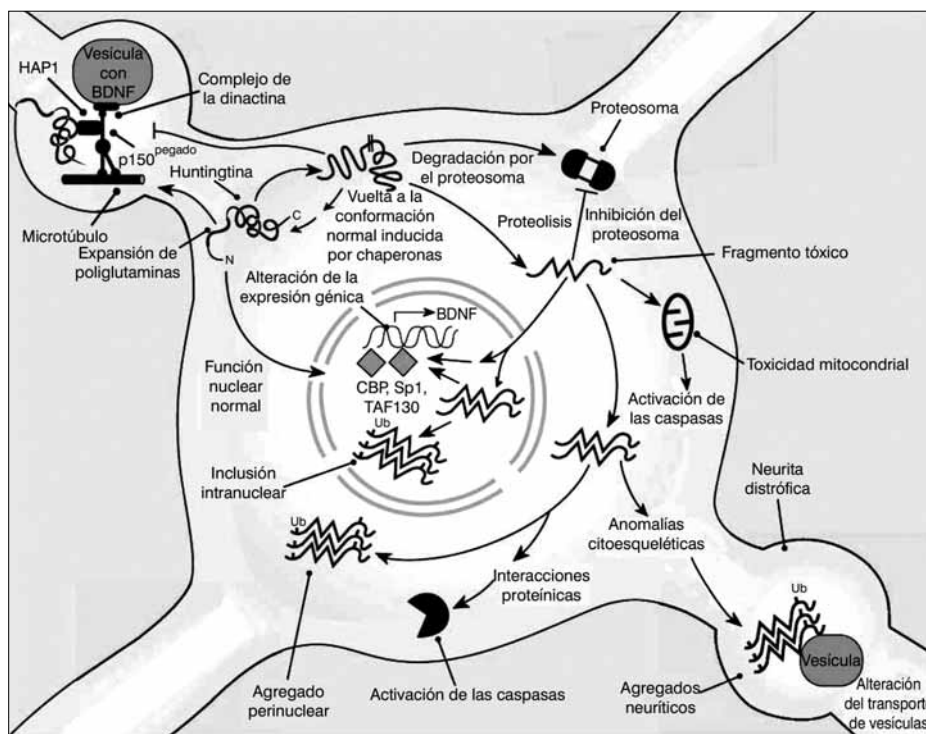


Figura. Modelo esquemático celular del proceso de patogénesis responsable de la enfermedad de Huntington. En condiciones normales, la huntingtina es una proteína que se localiza fundamentalmente en el citoplasma, si bien ejerce sus efectos tanto en el propio citoplasma como en el núcleo celular. Entre sus funciones se encontraría la regulación del tráfico de las vesículas que contienen el denominado factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) a lo largo de los microtúbulos, el cual se ve alterado cuando está presente la forma completa de la proteína mutada, que cuenta con una conformación diferente a la habitual. Además, la huntingtina anómala puede resultar escindida proteolíticamente, tanto en el citoplasma como en el núcleo de la célula. El extremo aminoterminal resultante, que contiene la expansión repetida, adopta una conformación en lámina β , que da lugar a la formación de oligómeros o, incluso, de agregados insolubles, debido a la inhibición del proteosoma, a la activación de caspasas o a efectos mitocondriales no determinados. Los agregados se acumulan en las regiones perinucleares o neuríticas, y resultan ubiquitinados (Ub). La proteína mutada también se trasloca al núcleo, donde forma inclusiones, si bien la toxicidad nuclear parece deberse a que se produce una interferencia del patrón normal de transcripción de diversos genes, en particular, de los que codifican determinadas moléculas neuroprotectoras, como el propio BDNF (reproducido de [11] con permiso de Elsevier).

tando una distribución anormalmente asimétrica en lo relativo a su longitud [16]. Se ha sugerido, no obstante, que las regiones ricas en poliglutamina características del gen *HTT* y de otros genes involucrados en el desarrollo y en el funcionamiento del sistema nervioso central (y cuya expansión anormal da lugar a otros trastornos neurodegenerativos [17]) podrían constituir una suerte de reserva de glutamato y de glutamina (que son aminoácidos imprescindibles para biosíntesis de diversos neurotransmisores) durante períodos de malnutrición [18].

Trastornos de origen genético semejantes fenotípicamente a la enfermedad de Huntington

Se han descrito tres casos no relacionados de trastornos de origen genético semejantes en términos fenotípicos a la enfermedad de Huntington, los cuales también presentan un indudable interés en lo concerniente a los fundamentos neuroanatómicos y neurofisiológicos del lenguaje, por cuanto también en ellos se ven afectados los ganglios basales.

El primero de estos casos, denominado HDL1 –*Huntington disease like* (semejante a la enfermedad de Huntington)–, se caracteriza por la presencia de cambios de personalidad (agresividad, ansiedad, depresión), de una degeneración cognitiva (que en último caso termina conduciendo a la demencia) y de dificult-

tades de coordinación (corea, rigidez, disartria). En la mayoría de los individuos afectados por este trastorno se advierte una atrofia de los ganglios basales, mientras que el grado de atrofia de los lóbulos frontal y temporal es variable [19,20]; en algunos individuos se ha constatado, asimismo, la existencia de una atrofia de la capa molecular del cerebelo [21]. Este trastorno parece deberse a la presencia en la secuencia del gen *PRNP* de una inserción anómala, constituida por un número variable de repeticiones de un mismo motivo [21,22]. El gen en cuestión codifica una proteína priónica, cuya mutación se ha asociado con diferentes tipos de encefalopatías espongiiformes neurodegenerativas transmisibles [23]. Sin embargo, la variante no patogénica de la proteína, PrPc, es una glicoproteína que parece formar parte de una ruta de transducción de señales encargada de la determinación del destino neuronal [24], en particular, de la diferenciación de los precursores neuronales totipotentes en neuronas maduras, como se ha constatado en el caso del ratón [25]. La patogenicidad de la variante mutada parece estar relacionada con un cambio en la conformación de la proteína, puesto que, mientras que la forma no patogénica presenta una estructura en α -hélice, la patogénica es rica en láminas β [26].

El segundo caso de trastorno de origen genético semejante fenotípicamente a la enfermedad de Huntington se denomina HDL2. Se trata de un trastorno que presenta una herencia autosómica dominante y cuyos síntomas son, en términos clínicos, semejantes a los característicos de la enfermedad de Huntington, incluyendo la presencia de trastornos psiquiátricos y de problemas motores. Del mismo modo, es característica la atrofia del cuerpo estriado (en particular, del putamen y del núcleo caudado), que se produce según un gradiente dorsoventral, aunque puede tener lugar igualmente una atrofia de determinadas regiones corticales [27,28]. El trastorno parece deberse a la existencia de una expansión anormal de los tripletes CAG/CTG en la secuencia del gen *JPH3* [29]. Este gen codifica una junctofilina, esto es, una proteína de membrana que participa en la unión de la membrana plasmática y el retículo endoplasmático [30], aunque se desconoce su función biológica precisa. A diferencia de lo que sucede en el caso de otras junctofilinas, el gen *JPH3* sólo se expresa en el cerebro [31].

El tercer caso de trastorno fenotípicamente parecido a la enfermedad de Huntington, HDL3, presenta un patrón de herencia autosómica recesiva y se caracteriza por un deterioro particularmente precoz de las capacidades cognitivas, una perturbación del habla y una distonía [32]. El examen cerebral de los individuos afectados suele revelar la existencia de una atrofia bilateral del núcleo caudado, que con el tiempo alcanza también al córtex frontal [33]. El *locus* correspondiente al trastorno podría estar situado en 4p15.3, aunque hasta la fecha no se ha logrado clonar el gen localizado presumiblemente en él [33].

ASPECTOS LINGÜÍSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Las capacidades lingüísticas de los individuos con enfermedad de Huntington se hallan afectadas en diverso grado, tanto en lo concerniente a las tareas de tipo léxico-semántico (nominación, definición de conceptos o interpretación de significados ambiguos, figurados o inferenciales), como en lo que atañe a la generación de palabras individuales y de oraciones (fluidez categorial, construcción oracional) [34]. Cuando se analiza mediante resonancia magnética el patrón de activación de las distintas

áreas cerebrales en respuesta a las demandas de procesamiento de carácter lingüístico, se observa que los individuos afectados por este trastorno presentan mayores dificultades para una adecuada aplicación de las reglas combinatorias que subyacen al análisis morfológico y sintáctico (aunque también a operaciones de carácter no lingüístico, como la sustracción) [35]. No obstante, es la capacidad de utilizar correctamente las reglas sintácticas la que se ve disminuida en mayor grado, y se advierte una correlación inversa entre este fenómeno y el grado de afectación del núcleo caudado. En comparación con los no afectados, estos individuos generan característicamente enunciados más breves, una menor proporción de oraciones gramaticales, un mayor porcentaje de oraciones simples y un menor número de cláusulas incrustadas en cada enunciado [36]. En lo que atañe específicamente al procesamiento morfológico, que se ve alterado en menor medida, el déficit fundamental concierne a la aplicación de determinadas subreglas, en particular, a aquéllas que no son de aplicación por defecto; en líneas generales, el acceso al lexicón no se ve afectado, de forma que el procesamiento léxico sólo comienza a verse afectado en fases más avanzadas de la enfermedad [35], una vez que el proceso neurodegenerativo alcanza a determinadas regiones corticales [37]. Se ha sugerido que determinados aspectos de la producción sintáctica de estos individuos se hallarían correlacionados con una menor inteligibilidad y eficiencia de su discurso hablado [36]. De hecho, en algunos de los casos en los que el trastorno se manifiesta con mayor precocidad, sus primeros síntomas indicativos pueden consistir en un retraso evidente en la aparición del habla y en un déficit lingüístico persistente a lo largo del desarrollo del niño [38], de forma que, al menos en lo que concierne a la primera de estas dos variables, su manifestación puede preceder hasta en dos años a la aparición de los primeros síntomas motores característicos de la enfermedad [39]. Los problemas de fluidez del discurso en estos pacientes se han descrito como una disartria [39,40], un síntoma que, por lo demás, es también típico en los casos adultos de la enfermedad [41]. En atención a las semejanzas que se advierten en los déficit de carácter verbal y cognitivo en las diferentes fases del desarrollo ontogenético, se ha sugerido que tanto en las formas precoces del trastorno como en las adultas se hallarían afectadas las mismas redes neuronales, de entre aquéllas que intervienen en el procesamiento del lenguaje y en el control motor del habla [39]. Finalmente, conviene tener presente que, con objeto de compensar las dificultades que experimentan para el procesamiento sintáctico, este tipo de individuos recurre característicamente a estrategias de tipo pragmático (como la recuperación de información almacenada sobre situaciones experimentadas previamente o la consideración de categorías abstractas), aunque también al análisis del orden de las palabras, lo que sugeriría que podrían conservar una cierta capacidad de descomposición de la oración en sintagmas (un proceso que requiere el acceso al lexicón y el análisis del orden en que se disponen sus constituyentes), pero no así de análisis de la estructura sintagmática y de las dependencias a larga distancia [35].

ASPECTOS MOLECULARES Y LINGÜÍSTICOS DE OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LOS GANGLIOS BASALES

Si se quiere valorar adecuadamente la naturaleza de las dificultades de índole lingüística que experimentan los individuos aqueja-

dos por la enfermedad de Huntington, así como discutir críticamente aquellos modelos de procesamiento lingüístico en los que intervienen los ganglios basales, resulta necesario considerar otras patologías, síndromes o afecciones que, a pesar de contar con una etiología diferente, afecten, asimismo, a esta estructura subcortical. Entre ellas, las más significativas serían las siguientes.

Patología subcortical no talámica

Producida generalmente por un infarto cerebral, suele afectar de forma permanente a la región de los ganglios basales. Los déficits lingüísticos que se advierten en este caso son muy semejantes a los característicos de la enfermedad de Huntington [34].

Afasia de Broca

Se ha sugerido que la afasia de Broca casi nunca ocurre sin daño subcortical [42]. Este tipo de afasia entraña característicamente una disfunción de determinados mecanismos neuronales responsables de aspectos concretos de la comprensión y la producción sintácticas [43], si bien también se caracterizaría por una capacidad disminuida de aprehender las diferencias semánticas basadas en la sintaxis [44], así como por la presencia de trastornos fonéticos y motores [45], aunque es cierto que suelen ser inhabituales los de carácter no verbal y no articulatorio, relacionados con la praxis orofacial general. A pesar de que no resulta sencillo discriminar en este tipo de pacientes los déficits ocasionados específicamente por la disfunción de los ganglios basales, merece la pena señalar que la disartria y la dispraxia verbal son, junto con la afasia anómica, los diagnósticos clínicos más comunes en los individuos afásicos que han sufrido un infarto cerebral que afecta al hemisferio izquierdo y que incluye las regiones subcorticales [46].

Enfermedad de Parkinson

En el caso de este trastorno, se observa una correlación directa entre las deficiencias motoras y las lingüísticas [47]. En particular, en determinadas formas idiopáticas de parkinsonismo (en las que no se advierte demencia, pero en las que se encuentran afectadas las proyecciones dopaminérgicas que se dirigen al córtex prefrontal), se constata un significativo déficit en los test de fluidez léxica, que se manifiesta, en concreto, en una reducción de la tasa de generación de elementos, que no se explica, sin embargo, por la existencia de un trastorno de los mecanismos periféricos encargados del control de la articulación [48]. En estos casos, y al igual que sucede en la enfermedad de Huntington, se advierte frecuentemente en los tejidos afectados la presencia de agregomas o cuerpos de inclusión perinucleares, formados por proteínas incorrectamente plegadas y fuertemente ubiquitinadas, como ocurre, por ejemplo, con las codificadas por variantes defectuosas del gen *SNCA* [49]. Por otro lado, entre los síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson se encuentra la disartria hipocinética, causada específicamente por la disrupción de determinados circuitos localizados en los ganglios basales [50].

3- α -metilglutaconicaciduria

Es un trastorno metabólico originado por la existencia de niveles anormalmente elevados de ácido 3- α -metilglutacónico y de su derivado el ácido 3-metilglutárico, causados por la mutación del gen *AUH*, que codifica una enoil-CoA hidratasa [51]. Aunque este trastorno cuenta, en general, con una manifestación feotípica muy heterogénea, los casos más leves se caracterizan,

entre otros síntomas, por un retraso en el desarrollo del lenguaje, mientras que en los más graves suele existir una atrofia manifiesta de los ganglios basales [52].

Glutaricacidemia de tipo I

Es otro trastorno de carácter metabólico, aunque debido, en este caso, a la deficiencia de una enzima mitocondrial, la glutaril-CoA deshidrogenasa, que participa en el metabolismo de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano. La enzima está codificada por un gen nuclear, denominado *GCDH* [53]. Esta deficiencia enzimática da lugar a una gliosis y a una pérdida neuronal en los ganglios basales, si bien también se ha detectado una atrofia del lóbulo temporal [54]. Kyllerman et al [55] han constatado específicamente que las funciones cognitivas de los individuos en los que el gen se encuentra mutado se ven afectadas en menor medida que las motoras, de forma que, en el caso concreto del lenguaje, su componente receptivo se halla más conservado que el expresivo.

Mutación del gen NOTCH3

La mutación de este gen se ha relacionado con un tipo de demencia conocido como arteriopatía cerebral autosómica dominante con infarto subcortical y leucoencefalopatía [56], que se caracteriza por una elevada frecuencia de infartos cerebrovasculares localizados en la materia blanca, los cuales suelen dar lugar a trastornos motores y/o neuropsiquiátricos [57]. La frecuencia de isquemias en las zonas subcorticales suele ser particularmente elevada, y afecta no sólo a la materia blanca, sino, asimismo, a los ganglios basales [58], aunque también puede verse afectada la materia blanca de determinadas regiones del lóbulo temporal y del lóbulo occipital, así como ciertas porciones del tronco del encéfalo, el tálamo o el cuerpo calloso [59]. Entre los síntomas neurológicos asociados al trastorno pueden destacarse la hemiparesia, la afasia y la hemiparesis [60]. En líneas generales, los individuos aquejados de este tipo de demencia presentan, desde los estadios iniciales de la enfermedad, un déficit particularmente prominente en la fluidez del discurso, mientras que la capacidad lingüística receptiva no suele verse disminuida significativamente [61]. El gen *NOTCH3* codifica un receptor de tipo NOTCH encargado de la regulación del destino de determinados linajes celulares: como resultado del procesamiento experimentado por el receptor tras la unión del correspondiente ligando, una porción de éste se transloca al núcleo celular, donde funciona como regulador transcripcional [62].

Mutación del gen MAPT

La mutación de este gen se ha asociado a diversos tipos de demencias frontotemporales, las cuales se conocen también como tauopatías, puesto que desde el punto de vista molecular están causadas por la presencia de filamentos de proteína tau (es decir, MAPT) anómala en los tejidos cerebrales. En cierto modo, los diferentes subtipos clínicos de esta clase de demencias responden a las distintas localizaciones de los hallazgos patológicos. En el contexto de este trabajo, las formas de demencia frontotemporal más relevantes por sus implicaciones lingüísticas son la degeneración palidopontonigra, la afasia progresiva primaria, la degeneración corticobasal, la afasia anómica, la afasia no fluida progresiva y la parálisis supranuclear progresiva [63-65], de las cuales esta última es la mejor caracterizada. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa hereditaria que afecta fundamentalmente a los ganglios basales y cuya manifes-

tación histológica más característica es la gliosis, así como la aparición de una maraña neurofibrilar del tejido nervioso [66]. Desde el punto de vista fisiológico, este trastorno conlleva una disminución de la actividad dopaminérgica y del metabolismo del núcleo caudado y del putamen, aunque también de diversas zonas del córtex premotor y del área dorsal del córtex prefrontal [67]. Esta disfunción neurofisiológica implica la aparición, en los individuos afectados, de diversos síntomas, incluyendo distintos problemas para la adquisición del lenguaje [68].

Síndrome de la delección del fragmento 22q11.2

También conocido como síndrome velocardiofacial o síndrome de DiGeorge, es un trastorno genético relativamente común, causado por una microdelección que afecta a la región q11.2 de una de las copias del cromosoma 22, y que elimina entre 30 y 40 genes funcionales [69,70], si bien son tres los genes que presentan un mayor interés en lo concerniente a los déficit de carácter conductual y cognitivo característicos del síndrome: el gen *COMT*, que desempeña un papel fundamental en el catabolismo de la dopamina y de otros neurotransmisores, como la epinefrina o la norepinefrina [71,72]; el gen *PRODH*, que codifica una prolina deshidrogenasa mitocondrial, implicada en la biosíntesis de los neurotransmisores glutamato y ácido γ -aminobutírico [73]; y el gen *ZDHHC8*, que codifica una proteína que poseería potencialmente una actividad palmitoil transferasa y que se expresa, entre otras áreas cerebrales, en el núcleo caudado y en los núcleos subtalámicos [74]. Los análisis neuroanatómicos realizados mediante técnicas de imagen no invasivas han puesto de manifiesto la existencia en los individuos afectados, al menos durante las etapas infantiles, de diversas alteraciones en áreas implicadas en el procesamiento lingüístico y, en particular, en los ganglios basales, fundamentalmente en el núcleo caudado [75,76]. A pesar de la aparente heterogeneidad de las regiones cerebrales afectadas por el trastorno, se ha especulado con la posibilidad de que este síndrome sea fundamentalmente el resultado de una disfunción del circuito cortical de asociación heteromodal [77,78], pero también de determinados circuitos estriato-prefrontales [79,80], responsables de la capacidad de atención, la función ejecutiva o la planificación [81], y cuyas implicaciones para el procesamiento lingüístico se discuten posteriormente. Al margen de la presencia de diversos problemas de índole física y de distintos trastornos de carácter neuropsiquiátrico y cognitivo, los pacientes afectados por este síndrome se caracterizan por una menor comprensión lectora (la comprensión lectora *stricto sensu* se halla disminuida en relación con la capacidad de decodificación y de procesamiento fonológico [82]) y un retraso en la emergencia del lenguaje y del habla [83]: se considera, en general, que los niños afectados por el síndrome son averbales antes de los dos años [84], mientras que se advierte en ellos un retraso en el desarrollo del habla que oscila entre los 6 y los 30 meses [85], si bien su competencia expresiva suele mejorar con la edad [86]. Si se excluyen los problemas de índole lingüística (fundamentalmente de carácter articulatorio) que parecen deberse a los déficit de naturaleza motora típicos del síndrome, parece que el componente receptivo del lenguaje se ve más afectado que el expresivo [87] (aunque compárese [88] para una opinión contraria), si bien 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 establezca en un determinado momento.

Síndrome de Leigh

El síndrome de Leigh está causado por la mutación de alguno de los genes que codifican los diversos componentes de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Este síndrome puede definirse como un trastorno neurodegenerativo progresivo y precoz, caracterizado por la presencia de lesiones bilaterales focales en diversas zonas del sistema nervioso central, incluyendo el tronco del encéfalo, el tálamo, los ganglios basales, el cerebelo y la médula espinal, que consisten fundamentalmente en una desmielinización, una gliosis y/o una necrosis del tejido nervioso; como cabría esperar, las manifestaciones neurológicas dependen necesariamente de la zona del sistema nervioso afectada [89]. La mutación del gen *NDUFS8*, que codifica una de las proteínas que integran el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, da lugar, en particular, a un fenotipo caracterizado, entre otros síntomas, por la presencia de una disartria, y se constata específicamente la existencia de lesiones bilaterales en el putamen [90]. Del mismo modo, la mutación del gen *SDHA*, que codifica uno de los componentes del complejo II, origina diversas lesiones necróticas en los ganglios basales, que se traducen en la aparición de un retraso en el desarrollo psicomotor a partir de los nueve meses de edad [91]. También la mutación de los genes *BCSIL* (cuyo producto está implicado en el ensamblaje del complejo III de la cadena respiratoria) y *SURF1* (que codifica uno de los componentes del complejo IV) se ha asociado a la presencia de lesiones en los ganglios basales [92,93].

Mutación del gen FOXP2

Los efectos fenotípicos causados por la mutación del gen *FOXP2* son quizás los más interesantes en relación con la enfermedad de Huntington y el papel de los ganglios basales durante el procesamiento lingüístico. Dicha mutación da lugar a distintas anomalías morfológicas y funcionales en ambos hemisferios cerebrales, incluyendo diversas estructuras basales (en particular, la cabeza del núcleo caudado y el putamen), si bien la única zona funcionalmente anormal que presenta, además, anomalías estructurales bilaterales es el núcleo caudado, por lo que podría localizarse en ella la patología primaria [94]. Se ha comprobado específicamente que durante las tareas de acceso al lexicon y de selección de elementos en éste, la activación de las estructuras subcorticales (fundamentalmente del putamen y del globo pálido) es menor en los individuos afectados [95], por lo que la mutación del gen podría dar lugar a una disfunción de determinados circuitos corticoestriato-corticales [81]. Una evidencia significativa a este respecto es el hecho de que los niveles más elevados de expresión del gen (y también de la proteína) durante el desarrollo se localizan también en los ganglios basales [96], fundamentalmente en el putamen y en la cabeza y en la cola del núcleo caudado, así como en la parte interna (exclusivamente) del globo pálido, que es la zona de aferencia hacia los núcleos motores del tálamo [97]. El gen parece codificar un represor transcripcional [98,99], encargado de la regulación de la diferenciación neuronal (en particular, de la determinación de la identidad y/o la función celulares) necesaria para la organización y/o el funcionamiento de circuitos corticotalamoestriales asociados a la planificación motora, el comportamiento secuencial y el aprendizaje procedimental [100]. En relación con el mecanismo patogénico implicado en la enfermedad de Huntington, conviene reseñar que algunas de las isoformas de la proteína FOXP2, pero también determinadas de variantes anómalas de la misma resultantes de la mutación del gen, parecen acumularse preferentemente en el citoplasma celu-

lar, donde forman también agregados constituidos por proteínas ubiquitinadas [99]. Entre las principales dificultades receptivas y expresivas que presentan los individuos afectados por la mutación del gen *FOXP2*, cabe mencionar las siguientes:

- Un menor nivel de conocimientos de tipo léxico.
- Una menor capacidad de comprensión morfológica y morfosintáctica.
- Diversos problemas de generación morfológica, tanto en lo que concierne a los sustantivos como a los verbos, que afectan por igual a las formas regulares y a las irregulares, y que suelen implicar con frecuencia procesos de sobrerregularización (especialmente en el caso de los verbos).
- 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.
- Una menor capacidad de recuperación de elementos del léxico (en términos cuantitativos y cualitativos).
- Una dispraxia orofacial ligada al desarrollo (que se traduce en un discurso que se suele percibir como dificultoso, ya que es característica en él la falta de claridad de las terminaciones de determinadas palabras, y puede llegar a resultar ininteligible), o bien una disartria espástica, que iría acompañada de una dispraxia verbal y de errores residuales durante el desarrollo, los cuales dan lugar a una cierta distorsión del discurso hablado (de forma que se advierten en el habla de los individuos afectados: diversos problemas para la correcta articulación de determinados tipos vocálicos y consonánticos; diversos tipos de distorsiones y sustituciones fonémicas; epéntesis, metátesis y asimilaciones atípicas; una menor capacidad de fraseo; una significativa ralentización del discurso; un patrón de acentuación oracional incorrecto; la presencia de bloqueos articulatorios ante determinadas consonantes oclusivas; una prolongación anormal de determinados sonidos sonantes; y una alteración de determinados parámetros del discurso hablado, incluyendo su cualidad laríngea y su resonancia) [46,101-104].

DISCUSIÓN: GANGLIOS BASALES Y PROCESAMIENTO LINGÜÍSTICO

Los resultados derivados del análisis de los déficit de orden lingüístico que manifiestan los individuos afectados por la enfermedad de Huntington parecen confirmar la hipótesis de que los ganglios basales formarían parte del sustrato neuronal del componente procedimental (o computacional o de aplicación de reglas) en un modelo de procesamiento lingüístico que, como el propuesto por Pinker [105], contaría, además, con un subcomponente declarativo (o léxico) [106]. Este modelo se asemeja en gran medida al desarrollado por Lieberman [107,108], que ha venido en llamarse ‘sistema funcional del lenguaje’, según el cual el lenguaje sería el resultado de la actividad coordinada de tres componentes fundamentales:

- Un mecanismo encargado del procesamiento secuencial de elementos de diversa naturaleza.
- Un dispositivo de memoria (que permitiría mantener operativos dicho elementos mientras se trabaja con ellos).
- Un dispositivo de almacenamiento de información lingüística y extralingüística sobre los elementos que han de procesarse.

Lieberman [107,108] ya había sugerido que las estructuras sub-

corticales debían desempeñar un papel fundamental en las tareas de procesamiento secuencial que subyacen al análisis sintáctico, aunque interviniendo, al mismo tiempo, en la planificación de otros tipos de acciones secuenciales, tanto cognitivas como motoras [109], y en su modificación en respuesta a cambios ambientales que demandan una alteración de dichos procesos [110]. Este efecto modulador sería posible merced a la existencia de los denominados circuitos corticoestriatocorticales, que permiten que la información cortical sea reprocesada por los ganglios basales y reenviada nuevamente al córtex a través del tálamo [81]. En un modelo como el propuesto por Lieberman, la base de cada componente lingüístico se encontraría en la actividad coordinada de distintos circuitos neuronales, integrados por grupos diferenciados de neuronas encargadas de procesos concretos, los cuales se hallarían conectados con otras poblaciones neuronales localizadas en estructuras neuroanatómicas diferentes [107,108]. Por lo demás, la implicación en las rutinas neuronales relacionadas con el procesamiento lingüístico de una estructura neuroanatómica especializada en el procesamiento general de tareas secuenciales, como es el caso de los ganglios basales, casa con las propuestas de otros lingüistas y, en particular, con las de aquellos que han sugerido que podría existir una única operación combinatoria (*merge*) subyacente a la sintaxis, de la cual se derivarían las diferentes relaciones y construcciones sintácticas, incluyendo la estructura arbórea básica o las reglas de movimiento [111].

Ahora bien, el análisis de las evidencias disponibles actualmente acerca de la capacidad de procesamiento lingüístico de los individuos afectados por la enfermedad de Huntington está permitiendo perfilar algunos de los detalles de este modelo general. Así, por ejemplo, se había sugerido anteriormente que los circuitos neuronales responsables de los procesos de computación que conforman el mecanismo de derivación morfológica se hallarían localizados en las regiones cerebrales anteriores (fundamentalmente en el córtex frontal y en los ganglios basales), implicadas también en el procesamiento sintáctico [112], de modo que el componente procedimental del modelo desarrollado por Pinker [105] y Ullman [106] se encargaría simultáneamente de tareas sintácticas y morfológicas. No obstante, de los resultados discutidos anteriormente parece concluirse que los ganglios basales podrían estar implicados más bien en la aplicación de lo que Longworth et al [113] denominan tareas de procesamiento lingüístico que requieren la inhibición de alternativas plausibles, o lo que Christoff et al [114] 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). El fundamento de esta hipótesis se encontraría, entre otras evidencias, en la notable 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 [113]. De todos modos, parece plausible la hipótesis de que el correlato neuronal de los diferentes tipos de reglas que integran el componente procedimental (morfológicas, sintácticas, etc.) se correspondería con distintos circuitos localizados dentro de esta estructura subcortical (y aun con otros que la enlazarían con las regiones corticales): como quiera que en la enfermedad de Huntington el proceso degenerativo sigue, desde el punto de vista

anatómico, un patrón característico en sentido posteroanterior, el grado de afectación de las diferentes reglas que integran dicho componente (y, por consiguiente, de los distintos circuitos en los que se sustentan) depende típicamente de la etapa de la enfermedad en la que se encuentra el individuo [37].

Por otro lado, conviene recordar que los ganglios basales intervienen también en la planificación de acciones secuenciales de índole motora, lo que explicaría que en la enfermedad de Huntington, así como en el resto de patologías descritas anteriormente en las que se ve afectada esta estructura subcortical, se advierte una ocurrencia simultánea de trastornos de carácter articulatorio y de otros de índole lingüística y, en particular, la existencia de una dispraxia orofacial (es decir, de una apraxia verbal ligada al desarrollo) o de una disartria [39,40,104,115]. Aunque la dispraxia verbal adquirida puede ser también el resultado de una lesión que afecte a determinadas áreas parietales y frontales, existen casos en los que aparece como consecuencia de una lesión producida en la región de los ganglios basales situada en el hemisferio izquierdo [116]. Se ha sugerido, asimismo, que esta dispraxia orofacial podría correlacionarse específicamente con una menor actividad estriosomal (la cual se encuentra asociada, entre otras tareas, con la planificación de movimientos repetitivos [117]), al menos en lo que concierne a los individuos afectados por determinadas mutaciones del gen *FOXP2*. En todo caso, en estas regiones se localizarían, consecuentemente, los circuitos neuronales que intervienen en la primera de las etapas que comprende la preprogramación del sistema articulatorio responsable de la generación de los sonidos del habla, durante la cual se integran en un todo coherente las subrutinas correspondientes a los distintos articuladores [118]. Por otro lado, y en lo que atañe a la disartria, suele venir provocada por una disfunción de los circuitos motores situados en diferentes áreas cerebrales, si bien existe un subtipo que, como se indicó anteriormente, está causado específicamente por la disfunción de los ganglios basales. Estos circuitos se encargarían del segundo de los pasos que comprende la etapa de programación de la articulación, la cual supone la organización de forma secuencial de las distintas tareas motoras necesarias para aquella [118,119].

Merece la pena destacar, por último, que la consideración de las peculiaridades estructurales y funcionales de los ganglios basales, tal como se han discutido anteriormente, así como de los modelos de procesamiento lingüístico en los que estas estructuras subcorticales parecen desempeñar un papel tan significativo, abre caminos particularmente interesantes para tratar de explicar el origen evolutivo del lenguaje en la especie humana. La hipótesis más significativa a este respecto es la que sugiere que los mecanismos implicados en la secuenciación y la combinación de elementos lingüísticos podrían ser, en gran medida, adaptaciones de dispositivos preexistentes, encargados probablemente de la planificación motora [107,108, 120]: los ganglios basales y, en particular, determinados circuitos corticoestriocorticales, constituirían los candidatos idóneos a este respecto. Una circunstancia que parece corroborar esta hipótesis es el hecho de que determinadas mutaciones acaecidas en la secuencia del gen *FOXP2*, cuyo papel en la organización y el funcionamiento de este tipo de circuitos se indicó anteriormente, hayan sido objeto de una selección positiva coincidiendo con la aparición de nuestra especie (o quizás en el antepasado común al *Homo sapiens* y al *Homo neanderthalensis*), las cuales podrían muy probablemente haber alterado el mecanismo de control de las tareas secuenciales que, con relación a lo que llegarían a ser la sintaxis y la fonación, desempeñaban seguramente los ganglios basales en nuestros antepasados (véase [121] para una revisión). Esta hipótesis se halla en consonancia, además, con las ideas desarrolladas recientemente por Chomsky [122, 123] en el marco del denominado programa minimalista, según las cuales, el lenguaje podría haber sido el resultado en términos evolutivos de la integración en un único sistema funcional de los sistemas cognitivos responsables del pensamiento y de los sistemas sensorimotorens encargados de su exteriorización, esto es, de los dispositivos implicados en la percepción y en la motricidad [124], los cuales ya habrían estado presentes en nuestro linaje con anterioridad a la aparición del lenguaje como resultado de un prolongado proceso evolutivo de carácter adaptativo, de ahí que exhiban una continuidad real con capacidades afines presentes en otras especies animales y, en particular, en las especies de primates más próximas evolutivamente a la nuestra.

BIBLIOGRAFÍA

- Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease: seeing the pathogenic process through a genetic lens. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 533-40.
- Djousse L, Knowlton B, Hayden M, Almqvist EW, Brinkman R, Ross C, et al. Interaction of normal and expanded CAG repeat sizes influences age at onset of Huntington disease. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 279-82.
- Rubinsztein DC, Leggo J, Chiano M, Dodge A, Norbury G, Rosser E, et al. Genotypes at the GluR6 kainate receptor locus are associated with variation in the age of onset of Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3872-6.
- Coyle JT, Ferkanj JW, Zaczek R. Kainic acid: insights from a neurotoxin into the pathophysiology of Huntington's disease. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983; 5: 617-24.
- Thakur AK, Wetzel R. Mutational analysis of the structural organization of polyglutamine aggregates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 17014-9.
- Bhattacharyya AM, Thakur AK, Wetzel R. Polyglutamine aggregation nucleation: thermodynamics of a highly unfavorable protein folding reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 15400-5.
- Brustovetsky N, LaFrance R, Purl KJ, Brustovetsky T, Keene CD, Low WC, et al. Age-dependent changes in the calcium sensitivity of striatal mitochondria in mouse models of Huntington's disease. *J Neurochem* 2005; 93: 1361-70.
- Humbert S, Saudou F. Huntington's disease: intracellular signaling pathways and neuronal death. *J Soc Biol* 2005; 199: 247-51.
- Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 919-30.
- Takano H, Gusella JF. The predominantly HEAT-like motif structure of huntingtin and its association and coincident nuclear entry with dorsal, an NF-kB/Rel/dorsal family transcription factor. *BMC Neurosci* 2002; 3: 15.
- Ross CA. Huntington's disease: new paths to pathogenesis. *Cell* 2004; 118: 4-7.
- Matsuyama N, Hadano S, Onoe K, Osuga H, Showguchi-Miyata J, Gondo Y, et al. Identification and characterization of the miniature pig Huntington's disease gene homologue: evidence for conservation and polymorphism in the CAG triplet repeat. *Genomics* 2000; 69: 72-85.
- Nasir J, Floresco SB, O'Kusky JR, Diewert VM, Richman JM, Zeisler J, et al. Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes. *Cell* 1995; 81: 811-23.
- Zeitlan S, Liu JP, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A. Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nature* 1995; 11: 155-62.
- Kauffman JS, Zinovyeva A, Yagi K, Makabe KW, Raff RA. Neural expression of the Huntington's disease gene as a chordate evolutionary novelty. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2003; 297: 57-64.
- Rubinsztein DC, Amos W, Leggo J, Goodburn S, Ramesar RS, Old J, et al. Mutational bias provides a model for the evolution of Huntington's disease and predicts a general increase in disease prevalence. *Nat Genet* 1994; 7: 525-30.
- Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 743-55.
- Brusilow WS. Is Huntington's a glutamine storage disease? *Neuroscientist* 2006; 12: 300-4.

19. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Squitieri F, Theilmann J, Zeisler J, et al. Huntington disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? *Am J Hum Genet* 1994; 54: 852-63.
20. Xiang F, Almqvist EW, Huq M, Lundin A, Hayden MR, Edstrom L, et al. A Huntington disease-like neurodegenerative disorder maps to chromosome 20p. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1431-8.
21. Laplanche J-L, El-Hachimi KH, Durieux I, Thuillet P, Defebvre L, Delasnerie-Laupretre N, et al. Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene. *Brain* 1999; 122: 2375-86.
22. Moore RC, Xiang F, Monaghan J, Han D, Zhang Z, Edstrom L, et al. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1385-8.
23. Goldfarb LG, Brown P, McCombie WR, Goldgaber D, Swergold GD, Wills PR, et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 10926-30.
24. Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, Laplanche JL, Lehmann S, Launay JM, et al. Signal transduction through prion protein. *Science* 2000; 289: 1925-8.
25. Steele AD, Emsley JG, Ozdinler PH, Lindquist S, Macklis JD. Prion protein (PrP-C) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3416-21.
26. Vanik DL, Surewicz WK. Disease-associated F198S mutation increases the propensity of the recombinant prion protein for conformational conversion to scrapie-like form. *J Biol Chem* 2002; 277: 49065-70.
27. Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, Willour V, Holmes SE, Franz ML, et al. A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. *Ann Neurol* 2001; 50: 373-80.
28. Walker RH, Morgello S, Davidoff-Feldman B, Melnick A, Walsh MJ, Shashidharan P, et al. Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine-containing neuronal inclusions. *Neurology* 2002; 58: 1031-7.
29. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, Callahan C, Hwang HS, Ingersoll-Ashworth RG, et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001; 29: 377-8.
30. Takeshima H, Komazaki S, Nishi M, Iino M, Kangawa K. Junctophilins: a novel family of junctional membrane complex proteins. *Mol Cell* 2000; 6: 11-22.
31. Nishi M, Mizushima A, Nakagawara K, Takeshima H. Characterization of human junctophilin subtype genes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 920-7.
32. Al-Tahan AY, Divakaran MP, Kambouris M, Bohlega S, Salih M, Ogunniyi A, et al. A novel autosomal recessive 'Huntington's disease-like' neurodegenerative disorder in a Saudi family. *Saudi Med J* 1999; 20: 85-9.
33. Kambouris M, Bohlega S, Al-Tahan A, Meyer BF. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 445-52.
34. 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.
35. 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.
36. Murray LL. Spoken language production in Huntington's and Parkinson's diseases. *J Speech Lang Hear Res* 2000; 43: 1350-66.
37. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-77.
38. Schapiro MCK, Doescher J, Kiefer AM, Jones BV. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 640-3.
39. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzzijian M, Lin S, Foster-Barber A, et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology* 2006; 67: 1265-7.
40. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Roos RA. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 37-43.
41. Henry JD, Phillips LH. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology* 2005; 19: 243-52.
42. 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.
43. Grodzinsky Y. The neurology of syntax: language use without Broca's area. *Behav Brain Sci* 2000; 23: 1-71.
44. Blumstein SE. The neurobiology of language. In Miller J, Elmas PD, eds. *Speech, language and communication*. San Diego: Academic Press; 1995. p. 339-70.
45. Kimura WK, Nakashima TM, Matsumoto K, Ninomiya-Tsuji J, Kusumi A. Molecular cloning of MINK, a novel member of mammalian GCK family kinases, which is up-regulated during postnatal mouse cerebral development. *FEBS Lett* 2000; 469: 19-23.
46. 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.
47. 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.
48. Gurd JM, Ward CD. Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989; 27: 743-6.
49. Xu J, Kao SY, Lee FJS, Song W, Jin L-W, Yankner BA. Dopamine-dependent neurotoxicity of alpha-synuclein: a mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson disease. *Nat Med* 2002; 8: 600-6.
50. Duffy JR. Motor speech disorders. St. Louis: Elsevier-Mosby; 2005.
51. Ijlst L, Loupatty FJ, Ruiter JPN, Duran M, Lehnert W, Wanders RJA. 3-methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH. *Am J Hum Genet* 71: 1463-6 [erratum: *Am J Hum Genet* 2002; 73: 709].
52. Gibson KM, Wappner RS, Jooste S, Erasmus E, Mienie LJ, Gerlo E, et al. Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 631-8.
53. Goodman SI, Kratz LE, DiGiulio KA, Biery BJ, Goodman KE, Isaya G, et al. Cloning of glutaryl-CoA dehydrogenase cDNA, and expression of wild type and mutant enzymes in *Escherichia coli*. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1493-8.
54. Merinero B, Pérez-Cerda C, Font LM, García MJ, Aparicio M, Lorenzo G, et al. Variable clinical and biochemical presentation of seven Spanish cases with glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1995; 26: 238-42.
55. Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, Holme I, Jellum E, von Döbeln U, et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 1994; 9: 22-30.
56. Kalimo H, Viitanen M, Amberla K, Juvonen V, Marttila R, Poyhonen M, et al. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. *Neuropath Appl Neurobiol* 1999; 25: 257-65.
57. Sonninen V, Savontaus ML. Hereditary multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1987; 27: 209-15.
58. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995; 346: 934-9.
59. Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 2115-9.
60. Roine S, Poyhonen M, Timonen S, Tuisku S, Marttila R, Sulkava R, et al. Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology* 2005; 64: 1441-3.
61. Peters N, Opherck C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2078-85.
62. Struhl G, Adachi A. Nuclear access and action of notch in vivo. *Cell* 1998; 93: 649-60.
63. Short RA, Graff-Radford NR, Adamson J, Baker M, Hutton M. Differences in tau and apolipoprotein E polymorphism frequencies in sporadic frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Arch Neurol* 2002; 59: 611-5.
64. Kertesz A. Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9: 311-7.
65. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies. *Neurology* 2005; 65: 1817-9.
66. De Yébenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ. Familial progressive supranuclear palsy: description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118: 1095-103.
67. Piccini P, De Yébenes J, Lees AJ, Ceravolo R, Turjanski N, Pramstaller P, et al. Familial progressive supranuclear palsy: detection of subclinical cases using (18)F-dopa and (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Arch Neurol* 2001; 58: 1846-51.
68. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003; 60: 910-6.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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 hyperprolinaemia. *Hum Genet* 1997; 101: 69-74.
74. Nagase T, Ishikawa K, Kikuno R, Hirose 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.
75. 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.
76. Kates WR, Burnette CP, Bessette BA, Folley BS, Strunge L, Jabs EW, et al. Frontal and caudate alterations in velocardiocardial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2). *J Child Neurol* 2004; 19: 337-42.
77. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283: 1657-61.
78. Levy R, Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 2000; 133: 23-32.
79. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 358-70.
80. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 236-50.
81. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
82. 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.
83. 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.
84. Solot C, Gerdes M, Wang P. Developmental profiles of preschool patients with 22q11.2 deletion. Fourth Annual Velo-Cardio-Facial Education Foundation meeting, Boston, 1998.
85. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; 5: 259-66.
86. D'Antonio LL, Scherer NJ, Miller LL, Kalbfleisch JH, Bartley JA. Analysis of speech characteristics in children with velocardiocardial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 455-67.
87. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE, et al. Language skills in children with velocardiocardial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002; 140: 753-8.
88. Moss EM, Batshaw ML, Solot 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.
89. Dahl HH. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1594-7.
90. Procaccio V, Wallace DC. Late-onset Leigh syndrome in a patient with mitochondrial complex I NDUFS8 mutations. *Neurology* 2004; 62: 1899-901.
91. Parfait B, Chretien D, Rotig A, Marsac C, Munnich A, Rustin P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. *Hum Genet* 2000; 106: 236-43.
92. Teraoka M, Yokoyama Y, Ninomiya S, Inoue C, Yamashita S, Seino Y. Two novel mutations of SURF1 in Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Genet* 1999; 105: 560-3.
93. De Lonlay P, Valnot I, Barrientos A, Gorbatyuk M, Tzagoloff A, Taanman J-W, et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet* 2001; 29: 57-60.
94. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, Ashburner J, Alcock KJ, Connelly A, et al. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 12695-700.
95. 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.
96. Ferland RJ, Cherry TJ, Preware PO, Morrisey EE, Walsh CA. Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. *J Comp Neurol* 2003; 460: 266-79.
97. Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind DH, White SA. Human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 2004; 24: 3152-63.
98. Shu W, Yang H, Zhang L, Lu MM. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Gopnik M, Crago MB. Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition* 1991; 39: 1-50.
102. 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 U S A* 1995; 92: 930-3.
103. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1074-80.
104. 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.
105. Pinker S. Rules of language. *Science* 1991; 253: 530-5.
106. Ullman MT. The declarative/procedural model of lexicon and grammar. *J Psycholinguist Res* 2001; 30: 37-69.
107. Lieberman P. Human language and our reptilian brain. The subcortical bases of speech, syntax and thought. Cambridge: Harvard University Press; 2000.
108. Lieberman P. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol* 2002; 45: 36-62.
109. 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 by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001; 21: 7733-41.
110. 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.
111. Berwick RC. The acquisition of syntactic knowledge. Cambridge: MIT Press; 1985.
112. Ullman M, Corkin S, Coppola M, Hickok G, Growdon JH, Koroshetz WJ, et al. A neural dissociation within language: lexicon a part of declarative memory, grammar processed by procedural system. *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 266-76.
113. 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.
114. 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.
115. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 131-8.
116. Peach RK, Tonkovich JD. Phonemic characteristics of apraxia of speech resulting from subcortical hemorrhage. *J Commun Disord* 2004; 37: 77-90.
117. Canales JJ, Graybiel AM. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci* 2000; 3: 377-83.
118. Klapp ST. Motor response programming during simple and choice reaction time: the role of practice. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1995; 21: 1015-27.
119. Van der Merwe A. A theoretical framework for the characterization of pathological speech sensorimotor control. In McNeil MR, ed. *Clinical management of sensorimotor speech disorders*. New York: Thieme; 1997. p. 1-26.
120. Steedman M. Plans, affordances, and combinatory grammar. *Linguistics and Philosophy* 2002; 25: 723-52.
121. 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.
122. Chomsky NA. *The Minimalist Program*. Cambridge: MIT Press; 1995.
123. Chomsky NA. Three factors in language design. *Linguistic Inquiry* 2005; 36: 1-22.
124. Hauser MD, Chomsky N, Fitch WT. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* 2002; 298: 1569-79.

HUNTINGTON'S DISEASE: MOLECULAR FOUNDATIONS AND IMPLICATIONS IN THE CHARACTERISATION OF THE NEURONAL MECHANISMS RESPONSIBLE FOR LINGUISTIC PROCESSING

Summary. Introduction. *Certain neuronal models of linguistic processing suggest that the basal ganglia play a key role in this processing, thanks to their integration within the so-called cortico-striato-cortical circuits.* Development. *A comparative analysis, at a phenotypic and molecular level, of the pathologies, syndromes and disorders that entail a structural alteration and/or a dysfunction of the basal ganglia is essential for validating and optimising such models, as well as for achieving a suitable characterisation of the genetic program responsible for the development and functioning of the 'language organ'.* One of the most significant pathologies in this respect is Huntington's disease, which is caused by the destruction of certain groups of neurons in the caudate nucleus. Conclusions. *This type of analysis seems to confirm the hypothesis that, during linguistic processing, the basal ganglia would be responsible for planning and modulating the sequential tasks related to the so-called procedural (or computational or rule-applying) component of language. Equally plausible, however, is the hypothesis that, inside them, there would be regions that are specifically dedicated to processing the different (morphological and syntactical) rules that go to make up said component. Additionally, the nature of these subcortical structures and the function they perform would explain the simultaneous presence of an articulatory and a linguistic deficit in disorders in which the basal ganglia are affected. Lastly, this kind of analysis is also making it possible to characterise some of the genes that constitute the genetic program responsible for the development and functioning of this region of the brain and, by extension, of the 'language organ'.* [REV NEUROL 2009; 48: 75-84]

Key words. Basal ganglia. Huntington's disease. Language. Molecular biology.